

# Samenvatting proefschrift

## The art of occupational exposure modelling - development and evaluation of generic inhalation exposure models

Jody Schinkel<sup>1</sup>

De ontwikkeling van de persoonlijke monstername pomp was het begin van de moderne arbeidshygiëne waarbij wetenschappelijk bewijs de onderbouwing vormt voor valide karakterisering van blootstelling aan chemische stoffen. Doordat in het verleden niet alleen blootstellingsmetingen maar ook bijbehorende contextuele informatie over omstandigheden werden verzameld was het mogelijk om met empirische statistische modellen de invloed van deze omstandigheden op de gemeten blootstellingsniveaus te onderzoeken. Hierdoor groeide het inzicht in de natuurlijke processen die leiden tot beroepsmatige inhalatoire blootstelling. De eerste periode van enthousiast meten van persoonlijke blootstelling hielp om blootstellingsniveaus via een geval tot geval benadering te beheersen en om kennis te verzamelen voor aanvullende ontwikkelingen. Echter, door Europese richtlijnen en wetgevingen moesten risicobeoordelingen worden uitgevoerd voor nieuwe en bestaande stoffen in de industrie. Om deze brede blootstellingsbeoordelingen mogelijk te maken werd in het begin van de jaren 90 het 'Estimation and Assessment of Substance Exposure' (EASE) model ontwikkeld. Met dit model konden blootstellingskarakterisering worden uitgevoerd voor een grote range van stoffen en omstandigheden.

In 2007 werd de nieuwe Europese wetgeving 'Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals' (REACH) van kracht. Het doel van deze nieuwe wetgeving was een hoog niveau van bescherming van de gezondheid van de mens en het milieu. Bovendien moest de nieuwe wetgeving het vrije verkeer van individuele chemische stoffen als wel chemische stoffen in preparaten en voorwerpen mogelijk maken en tevens het concurrentievermogen en de innovatie verhogen. Omdat de Europese arbeidshygiënische gemeenschap niet in staat zal zijn om voldoende blootstellingsmetingen uit te voeren om voor alle relevante scenario's tot een nauwkeurige blootstellingskarakterisering te komen, is de beschikbaarheid van betrouwbare en accurate blootstellingsmodellen essentieel in het REACH proces. Het REACH implementatie Project (RIP) 3.2 heeft dan ook een gefaseerde aanpak voorgesteld die nodig zal zijn om risico-evaluaties voor alle relevante blootstellingsscenario's mogelijk te maken. In de eerste laag (Tier 1) van deze aanpak, worden relatief eenvoudige blootstellingsmodellen gebruikt om op een efficiënte

manier de beroepsmatige blootstelling van werknemers te karakteriseren en de gezondheidsrisico's te beoordelen. In deze eerste stap, zijn geavanceerde modellen niet nodig, zolang aan het voorzorgsbeginsel wordt voldaan en dus de schatting van de blootstelling conservatief (beschermend) is waardoor gezondheidsrisico's kunnen worden uitgesloten. In een tweede laag (Tier 2), zijn meer geavanceerde benaderingen nodig om tot meer realistische schattingen van de blootstelling te komen. In de derde en laatste fase (Tier 3), moet de schatting van de blootstelling worden gebaseerd op een uitgebreide meetstudie. Omdat de bestaande modellen zoals EASE, na evaluatie niet geschikt bleken te zijn voor REACH, gaf de nieuwe REACH wetgeving een impuls voor het ontwikkelen van nieuwe voorspelende modellen voor het karakteriseren van beroepsmatige blootstelling.

Dit proefschrift richt zich op twee modellen die in het REACH proces worden gebruikt voor het schatten van inhalatoire beroepsmatige blootstelling. Het eerste model, de Stoffenmanager, is oorspronkelijk ontwikkeld als een "control banding tool" ter ondersteuning van middelgrote en kleine bedrijven (MKB). De Stoffenmanager ondersteunt het MKB met prioriteren en beheersen van gezondheidsrisico's als gevolg van blootstelling aan chemische stoffen. Het blootstellingsmodel van de Stoffenmanager was een kwalitatief model totdat in 2008 de relatieve scores van het Stoffenmanager model werden gekalibreerd met blootstellingsmetingen. Sindsdien geeft de Stoffenmanager blootstellingsschattingen in mg/m<sup>3</sup>. Het tweede model, 'the Advanced REACH Tool' (ART), is een meer geavanceerd blootstelling model om inhalatoire blootstelling te schatten en bevat een Bayesiaanse component. ART maakt gebruik van zowel mechanistisch gemodelleerde blootstellingsschattingen alsmede relevante blootstellingsmetingen.

Hoofdstuk 2 van dit proefschrift beschrijft de kalibratie van de beide modellen. Hoofdstuk 2.1 beschrijft de evaluatie en (her)kalibratie van de Stoffenmanager blootstellingsalgoritmes. Blootstellingsschattingen werden vergeleken met blootstellingsmetingen. De relatieve bias van de vier algoritmes (hanteren van poeders en granulaten, machinale bewerking van vaste voorwerpen, behandeling van laag-vluchtige vloeistoffen en behandeling van vluchtige vloeistoffen) varieerden van -9% tot -77%. De 90<sup>ste</sup> percentiel schattingen van één van

<sup>1</sup> Promotie instituut: IRAS, environmental Epidemiology Division, Universiteit Utrecht; promotiedatum: 10 september 2013.  
Werkzaam bij: TNO, Zeist

de vier algoritmes bleek niet conservatief genoeg te zijn waarop het onderliggende algoritme werd aangepast. Vervolgens, werden de oorspronkelijke kalibratie en de validatie datasets samengevoegd tot één dataset die vervolgens is gebruikt voor het (her)kalibreren van de aangepaste Stoffenmanager algoritmes. Na deze aanpassingen werden de 90<sup>th</sup> percentiel schattingen van de Stoffenmanager conservatief genoeg bevonden en werd geconcludeerd dat de Stoffenmanager een bruikbaar Tier 1 model voor blootstellingskarakterisering is voor REACH.

In hoofdstuk 2.2 wordt de kalibratie van ART gepresenteerd. Het mechanistische model van ART geeft een relatieve rangschikking van de blootstellingsniveaus voor de verschillende scenario's. De doelstellingen van de kalibratie waren driedig:

- i) bestuderen hoe nauwkeurig de relatieve mechanistisch model scores de blootstellingsniveaus rangschikt in vergelijking met blootstellingsmetingen;
- ii) het mechanistische model blootstellingsniveaus te laten schatten in mg/m<sup>3</sup> in plaats van relatieve scores voor blootstelling en
- iii) kwantificeren van de model onzekerheid van het mechanistische model.

Voor de kalibratie zijn linear mixed effect modellen gebruikt om de associatie tussen relatieve ART model scores en blootstellingsmetingen te beschrijven. Om inzicht in de onzekerheid van het mechanistisch model te krijgen, werden scenario en het bedrijf waarin de metingen zijn verzameld als random effect aan het model toegevoegd. Gestratificeerde analyses werden uitgevoerd voor verschillende vormen van blootstelling (stof veroorzaakt door het machinaal bewerken van objecten, stof veroorzaakt door het hanteren van poeders of granulaten, dampen en nevel). Na de kalibratie van het mechanistische model, was het ART mechanistisch model in staat om, met 90% zekerheid, binnen een factor twee tot zes het geometrisch gemiddelde (GM) blootstellingsniveau van een bepaald scenario's te schatten. De precieze onzekerheidsfactor van het model bleek (sterk) afhankelijk te zijn van het type blootstelling.

In hoofdstuk 3, wordt de nauwkeurigheid van de verschillende methoden van blootstellingskarakterisering onderzocht. In hoofdstuk 3.1 wordt een studie gepresenteerd waarin met behulp van metingen uit de Duitse 'MEGA' database de validiteit van de Stoffenmanager schattingen wordt onderzocht. Deze validiteitsstudie heeft zich gericht op twee van de vier Stoffenmanager algoritmes. Het ene algoritme schat de blootstellingsniveaus aan inhaleerbaar stof tijdens het hanteren van poeders en granulaten en het andere algoritme schat de blootstelling aan inhaleerbaar stof tijdens het bewerken van vaste objecten. Voor beide type blootstellingen werden blootstellingsmetingen geselecteerd uit de MEGA database en gegroepeerd in scenario's. Deze groepering was afhankelijk van de uitgevoerde taak, product eigenschappen en

beheersmaatregelen. De relatieve bias varieerde van -25% voor de taakgroep 'hanteren van poeders' tot 68% voor de taakgroep 'bewerken van objecten'. De percentages van metingen met een hoger resultaat dan het door Stoffenmanager geschatte 90<sup>ste</sup> percentiel was respectievelijk 11% en 7% voor de eerder genoemde taakgroepen. Correlaties op scenario niveau tussen het geometrisch gemiddelde (GM) van de model schattingen en van de gemeten blootstellingen waren goed voor beide algoritmes (hanteren:  $r_s = 0.90$ ,  $n = 15$  scenario's; bewerken:  $r_s = 0.84$ ,  $n = 22$  scenario's). Ook de correlaties tussen model schattingen van de 90<sup>ste</sup> percentielen en de gemeten 90<sup>ste</sup> percentielen was goed (hanteren:  $r_s = 0.79$ ; bewerken:  $r_s = 0.76$ ). De relatief lage bias, de goede correlatie en de conservatieve model schattingen toonden aan dat de Stoffenmanager een bruikbaar Tier 1 blootstellingsmodel is.

De validiteit van het mechanistisch model van ART is beschreven in hoofdstuk 3.2. Ongeveer 200 taakgerichte werkplek blootstellingsmetingen verdeeld over 16 verschillende blootstellingsscenario's uit de farmaceutische industrie, werden verzameld door een farmaceutische multinational. De gemeten blootstellingsniveaus van deze scenario's varieerden van  $5 \times 10^{-5}$  tot 12 mg/m<sup>3</sup>. Voor 12 van de 16 scenario's waren de ART schattingen voor het GM lager dan gemeten GM blootstellingsniveaus. De relatieve bias van het ART model was -32% duidend op een gemiddelde onderschatting van de blootstellingsniveaus van een-derde. Voor 75% van de scenario's waren de geometrisch gemiddelde blootstellings-schattingen binnen een 90% onzekerheidsfactor van 4.4, zoals gevonden in hoofdstuk 2.2. Hoewel de onzekerheid hoger was dan verwacht is dit waarschijnlijk te wijten aan het beperkte aantal metingen per scenario, die bovendien grotendeels werden verzameld binnen een enkel bedrijf.

In hoofdstuk 3.3 wordt beschreven hoe drie verschillende benaderingen voor het karakterisering van blootstelling, het 50<sup>ste</sup> en 90<sup>ste</sup> percentiel van een gemeten blootstellingsdistributie kunnen (terug)schatten. De beoordeelde benaderingen waren:

- i) blootstellingsschattingen op basis van metingen op de werkplek,
- ii) blootstellingsschattingen gebaseerd op het ART mechanistische model en
- iii) blootstellingsschattingen verkregen door het combineren van de ART mechanistische model schattingen en de blootstellingsmetingen met behulp van de Bayesiaanse methodologie van ART.

Referentiewaarden werden afgeleid uit de blootstellingsverdelingen van bemeeten blootstellings-situaties. Om het effect van verschillende meetstrategieën op de geschatte blootstelling te kunnen aantonen, zijn vervolgens simulatie studies verricht. Zoals verwacht bleken de Bayesiaanse blootstellingsschattingen de meest nauwkeurige. Het verschil tussen de precisie van de Bayesiaanse schattingen en de schattingen op basis van

alleen metingen, verminderde naarmate meer bedrijven, meer werknemers, en meer herhaalde metingen werden verricht. De precisie van de 90<sup>ste</sup> percentiel schattingen van het ART mechanistische model waren vergelijkbaar met de schattingen gebaseerd op niet-representatieve blootstellingsdatasets.

In hoofdstuk 4 wordt de betrouwbaarheid van het ART mechanistisch model geëvalueerd. Dit is onderzocht door,

- i) het onderzoeken van de overeenkomst tussen ART mechanistisch model gegenereerde blootstellingsschattingen van meerdere individuele arbeidshygiënisten,
- ii) het bestuderen van de overeenstemmingen van inschattingen van verschillende parameters van het mechanistische model door de arbeidshygiënisten,
- iii) het onderzoeken van kenmerken van de arbeidshygiënisten die resulteren in betrouwbare schattingen en
- iv) het schatten van het effect van training op de overeenstemming tussen arbeidshygiënisten.

Twee eendaagse workshops werden georganiseerd en voorafgaand aan elke workshop moesten de deelnemers de blootstellingsniveaus van vier scenario's inschatten met behulp van ART. In totaal werden de workshops bijgewoond door 54 deelnemers. De deelnemers werden drie uur getraind in gebruik van het mechanistische model en de technische aspecten van de webtool. Na de training sessie moesten de deelnemers opnieuw de blootstellingsniveaus van vier (andere) scenario's beoordelen met behulp van ART. De beoordelingen van de deelnemers werden vergeleken met de beoordelingen van de workshop instructeurs wiens schattingen als de gouden standaard werden gezien. De intra-klasse correlatie coëfficiënten (ICCs) toonden goede overeenkomst tussen schattingen van beoordelaars voor trainingen en bijna perfecte overeenkomst na training. Echter, als individuele schattingen werden vergeleken, werd een aanzienlijke variabiliteit waargenomen tussen de schattingen voor een bepaald scenario. Slechts in 42% van de evaluaties na training lag de schatting van de beoordelaar binnen een factor drie van de gouden standaard. Bovendien werden in sommige gevallen grote afwijkingen van de gouden standaard schattingen waargenomen. De betrouwbaarheid van de schattingen leek te worden beïnvloed door verschillende factoren:

- i) informatie werd aangeboden via tekst en video waardoor beoordelaars werden belemmerd om aanvullende informatie te verzamelen,
- ii) voor sommige parameters bleek de begeleidende informatie en richtlijnen in de ART webtool onvoldoende te zijn om tot een juiste inschatting te komen, en
- iii) in sommige gevallen waren de beoordelaars niet in staat om de expliciet verstrekte informatie op de juiste wijze te vertalen naar een juiste model invoer.

Verbetering van de begeleidende documentatie, consensus procedures op basis van meerdere experts

en verbetering van de trainingmethoden zouden de betrouwbaarheid van ART kunnen verbeteren.

Voor de kalibratie en de evaluatie van de Stoffenmanager en ART, is een aanzienlijke hoeveelheid blootstellingsmetingen verzameld. Hoofdstuk 5 beschrijft de verzameling van deze blootstellingsmetingen. Na een eerste screening van potentieel nuttige beroepsmatige blootstellingsmetingen verzameld door verschillende instituten uit het Verenigd Koninkrijk (HSL, HSE, IOM), Nederland (TNO) en Duitsland (BAuA) en blootstellingsgegevens van een groot petrochemisch bedrijf en een farmaceutische multinational, werden ongeveer 50,000 blootstellingsmetingen geïdentificeerd en verder geëvalueerd. Uit deze meer gedetailleerde evaluatie is gebleken dat vaak alleen een globale beschrijving van de blootstellingsomstandigheden en controlemaatregelen is verzameld en vastgelegd. Gedetailleerde informatie over de kenmerken van de gebruikte producten en informatie over de duur van verschillende uitgevoerde activiteiten gedurende de bemonstering ontbreken vaak. Bovendien, ontbreekt vaak informatie over specifieke blootstellingsdeterminanten voor alle uitgevoerde activiteiten. Het ontbreken van deze informatie had als resultaat dat slechts ongeveer 4% van de geïdentificeerde blootstellingsmetingen geschikt bleek te zijn voor opname in de ART database. In hoofdstuk 3.1 is reeds beschreven dat de Duitse 'MEGA' database kan worden gebruikt voor modelvalidatie, echter alleen nadat verbeteringen in de MEGA database worden doorgevoerd teneinde deze database te kunnen gebruiken voor modelleerdoeleinden. Om uniforme gegevensverzameling te stimuleren is een samenvatting van de benodigde contextuele informatie voor modelleer benaderingen zoals de Stoffenmanager en ART, beschreven in hoofdstuk 5. Uniforme dataverzameling en bruikbare gegevens uitwisselingstechnieken kunnen het proces van het delen van blootstellingsgegevens stimuleren.

Hoofdstuk 5 beschrijft tevens de structuur, de functionaliteiten en de inhoud van de ART database. De ART blootstellingsdatabase is ontwikkeld zodat gebruikers niet alleen de mechanistisch model schatting kunnen verfijnen met behulp van eigen geüploade blootstellingsmetingen, maar ook met behulp van analoge meetseries geselecteerd uit de ART database. Afhankelijk van de invoer voor de type blootstelling en type activiteit door de gebruiker, selecteert het systeem meetseries uit de ART database. Elke gepresenteerde meetserie wordt begeleid met een uitgebreide scenario beschrijving en een samenvatting van de blootstellingsstatistieken. Deze gegevens moet de gebruiker helpen om te bepalen of de meetseries inderdaad volledig analoog zijn. Na het selecteren van een of meerdere analoge meetseries zal de Bayesiaanse module van ART de mechanistische model schatting en de geselecteerde meetdata gebruiken om de modelschatting te verfijnen. Op dit moment

zijn 1,944 blootstellingsmetingen opgeslagen in de ART database. Deze metingen zijn verdeeld over 117 meetseries. Deze 117 meetseries vormen een goede basis voor de ondersteuning van de blootstellingschattingen. Echter, de diversiteit van de blootstellingsscenario's en het aantal beschikbare meetseries in de database zal moeten worden verhoogd om het nut van het ART systeem te verbeteren.

Concluderend, hebben de inspanningen beschreven in dit proefschrift geresulteerd in twee nuttige generieke modellen voor het karakterisering van beroepsmatige inhalatoire blootstelling. De ontwikkeling van de Stoffenmanager en ART, maar ook andere generieke blootstellingsmodellen geven beoordelaars van beroepsmatige blootstelling aan chemische stoffen instrumenten, die gebruikt kunnen worden om de enorme hoeveelheid risicobeoordelingen onder REACH efficiënt te kunnen uitvoeren. Na evaluatie van de Stoffenmanager en ART bleek dat de modellen nuttig zijn bij het REACH registratieproces, maar ook dat de modellen nog verre van perfect kunnen worden beschouwd. Resultaten moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd en kennis van model functionaliteiten, het toepasbaarheidsdomein en de omvang van onzekerheden is nodig om deze generieke modellen op een zinvolle manier toe te passen en tot een nauwkeurige risicobeoordeling te kunnen komen. Niet alleen voor het gebruik van modellen maar ook wanneer blootstellingsmetingen verzameld en gebruikt worden om tot een nauwkeurige en betrouwbare schatting van de Europa-brede blootstellingsdistributie per scenario te komen, is specifieke kennis onontbeerlijk.

Teneinde het mechanistische model van de Stoffenmanager en ART te verbeteren is meer inzicht nodig in het natuurlijke proces dat leidt tot inhalatoire blootstelling. Doordat blootstellingsmetingen de basis vormen voor blootstellingmodellen, is het verzamelen van blootstellingsmetingen van cruciaal belang om inzichten in blootstellingsvariabiliteit en determinanten van blootstelling te verbeteren.

Het is duidelijk dat inspanningen nodig zijn om de binnen REACH gebruikte generieke modellen te valideren en de betrouwbaarheid van de modellen te verbeteren. De ontwikkeling van richtlijnen voor het gebruik van blootstellingsmodellen, de ontwikkeling van consensus procedures en opleiding van de arbeidshygiëne gemeenschap is nodig om de toepassing van deze modellen binnen REACH maar ook daarbuiten te verbeteren. Bovendien moet worden geïnvesteerd in het verbeteren en valideren van de ART Bayesiaanse module zodat deze ook geschikt wordt voor extern gebruik in het veld. Daarbij moet men zich realiseren dat dit proefschrift zich alleen heeft gericht op inhalatoire blootstelling. Geavanceerde en gevalideerde blootstellingsmodellen die blootstelling via de huid of via ingestie schatten, ontbreken op dit moment nog of zijn pas in een beginnende ontwikkelingsfase. Voor

een volledig betrouwbare risicoschatting in REACH zullen ook dergelijke modellen onontbeerlijk zijn.

Voor het volledige proefschrift zie: <http://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/281150/schinkel.pdf?sequence=2>