

## Prenatale blootstelling aan stoffen

*Gezondheidsraad, 19 maart 2014*

In onze leefomgeving komt een groot aantal stoffen voor waaraan wij dagelijks worden blootgesteld. Om gezondheidsschade zoveel mogelijk te voorkomen of te beperken worden deze blootstellingen gemeten of geschat en worden grenzen gesteld aan wat toelaatbaar is. Dit is des te belangrijker als het gaat om blootstelling voorafgaand aan de geboorte en heel vroeg in het leven, wanneer de kwetsbaarheid voor blijvende gezondheidsschade veelal het grootst is. Dan vinden tal van delicate en fundamentele ontwikkelingsprocessen plaats.

Vanuit de toxicologie, farmacologie en epidemiologie zijn duidelijke bewijzen dat juist in de prenatale fase sprake is van een verhoogde gevoeligheid voor blootstelling aan stoffen. Dat is reden om alert te zijn en de wetenschappelijke kennis regelmatig in kaart te brengen. Op verzoek van de staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu onderzoekt een speciaal daartoe samengestelde commissie van de Gezondheidsraad hoe duidelijk de aanwijzingen zijn dat prenatale blootstelling aan bepaalde stoffen in de leefomgeving tot gezondheidsschade leidt. Daarnaast gaat zij na of de huidige wetenschappelijke beoordelingskaders voldoende zijn toegerust voor het onderkennen van gezondheidsschade door prenatale blootstelling aan stoffen.

### **Verbanden tussen blootstelling en gezondheidseffecten**

Voor welke gezondheidsproblemen bestaat momenteel bewijs dat ze verband houden met prenatale of vroeg postnatale blootstelling aan stoffen via de moeder? De commissie heeft voor de beantwoording van deze vraag vier typen gezondheidseffecten onder de loep genomen en de bewijskracht als aangetoond, waarschijnlijk of mogelijk geclassificeerd, afhankelijk van de beschikbaarheid en kwaliteit van primair epidemiologische en aanvullend toxicologische informatie.

Ten eerste blijkt blootstelling aan PCB's en PBDE's bij

bepaalde niveaus de werking van de schildklier nadelig te beïnvloeden. Dat verband acht de commissie voor PCB's aangetoond en voor PBDE's waarschijnlijk. Niet bewezen is dat dit op latere leeftijd ook tot gezondheidsschade leidt, al zijn daar wel aanwijzingen voor.

Ten tweede wordt een verband tussen prenatale blootstelling aan dioxinen en dioxineachtige PCB's en een minder goede werking van het immuunsysteem als aangetoond gekwalificeerd. Of perfluorverbindingen eenzelfde effect hebben wordt beoordeeld als waarschijnlijk.

Ten derde zijn er effecten op het zenuwstelsel. Afzonderlijke effecten zijn daarbij niet altijd gemakkelijk te identificeren, omdat het zenuwstelsel een systeem is met veel onderling samenhangende processen. Maar alle onderzoeken naar deeffecten samen leiden tot de kwalificaties aangetoond voor de verbanden tussen effecten op het zenuwstelsel en prenatale blootstelling aan lood, methykwik, PCB's en dioxineachtige stoffen en organofosfaten. De bewijskracht voor een verband met DDT/DDE, PBDE's en perfluorverbindingen kwalificeert de commissie als waarschijnlijk. In het geval van ftalaten, cadmium en bisfenol A (BPA) luidt de kwalificatie: mogelijk. In de categorie 'overige effecten' kan ten slotte een aangetoond verband gelegd worden tussen een lager geboortegewicht en de prenatale blootstelling aan PCB's. Voor lood wordt het verband tussen prenatale blootstelling en cardiovasculaire effecten gekwalificeerd als mogelijk. Dezelfde kwalificatie geldt voor het verband tussen groeivertraging en prenatale blootstelling aan BPA.

### **Gezondheidseffecten in Nederland**

Het belangrijkste instrument voor het beperken van pre- en postnatale risico's is een verminderde blootstelling van de moeder aan specifieke stoffen. Daarom geeft de commissie een overzicht van de stoffen die in Nederland via prenatale blootstelling of borstvoeding tot gezondheidseffecten kunnen hebben geleid, en van de

huidige gezondheidseffecten. Zij begint met de stoffen waarbij de zojuist besproken causaliteit als aangetoond is gekwalificeerd.

#### *Lood*

Ondanks een sterke vermindering van de blootstelling aan lood in de jaren tachtig en negentig van de vorige eeuw, is ook nu nog steeds gezondheidsschade te verwachten. Het gaat om een weliswaar kleine daling van het IQ op individueel niveau, maar op bevolkingsniveau kan dat toch onwenselijke gevolgen hebben. Voor een bepaalde groep kinderen geldt daarnaast nog een extra blootstelling wanneer hun moeder tijdens de zwangerschap in een huis met loden waterleidingen woont, en wanneer ze als pasgeboren kind zelf in een dergelijk huis verblijven.

#### *Methylkwik*

Een andere stof waarvoor bij prenatale blootstelling duidelijke effecten op het zenuwstelsel zijn gevonden is methylkwik. Het gaat hierbij om een negatieve invloed op de ontwikkeling van cognitieve, motorische en visuele functies bij het kind. In ons land kunnen deze effecten in uitzonderlijke gevallen nog steeds optreden, met name wanneer zwangere vrouwen veel tonijn of andere grote vissen eten die aan de top van de voedselketen staan.

#### *PCB's en dioxineachtige stoffen*

Voor PCB's en dioxineachtige stoffen zijn als gevolg van prenatale blootstelling duidelijke effecten gevonden op de schildklier, het immuunsysteem, het zenuwstelsel. Ook is er een verband met een verlaagd geboortegewicht. In ons land is de blootstelling aan deze stoffen de afgelopen decennia sterk gedaald. Hoewel de opname van deze stoffen uit de voeding en het milieu door volwassenen in Nederland daardoor vrijwel altijd beneden de veiligheidsnorm ligt, bestaat door de lange halfwaardetijd in de mens en in het milieu nog wel zorg over de omvang van de prenatale blootstelling en de blootstelling via borstvoeding. Effecten kunnen daarom nog steeds optreden bij de huidige blootstellingsniveaus.

#### *Organofosfaten*

Recent Nederlands onderzoek laat zien dat de blootstellingconcentraties in ons land, die weliswaar dalen, nu nog wel hoger liggen dan de gemeten concentraties in buitenlandse onderzoeken waarbij effecten op de neurologische ontwikkeling van kinderen werden gezien. De verwachting is dat de blootstelling in de nabije toekomst verder zal verminderen.

Voor stoffen waarbij de causaliteit als waarschijnlijk wordt beoordeeld, concludeert de commissie het volgende.

#### *DDT/DDE*

Het voorkomen van DDT en DDE is de afgelopen decennia in Nederland sterk gedaald. Hoewel uit het buitenland onderzoek bekend is dat mogelijk wijst op een blijvend nadelig effect op de geestelijke ontwikkeling bij kinderen,

is een dergelijk effect bij de huidige blootstelling in West Europa niet waarschijnlijk.

#### *PBDE's*

In een Nederlands onderzoek zijn neurotoxische effecten gevonden van prenatale blootstelling aan PBDE's. Ook zijn er aanwijzingen voor effecten op de schildklier. In 2006 is het gebruik van PBDE's verboden, met uitzondering van de hoogst gebromeerde verbinding. Maar door de lange halfwaardetijden is het mogelijk dat effecten nog een tijdlang blijven optreden. Ook de blootstelling via voedsel en moedermelk zal daardoor maar langzaam afnemen.

#### *Perfluorverbindingen*

De in ons omringende landen gemeten gehalten van perfluorverbindingen in het bloed van volwassenen komt overeen met de range van blootstellingconcentraties die in epidemiologisch onderzoek gerelateerd zijn aan effecten op het immuunsysteem. Het gebruik van perfluorverbindingen is inmiddels sterk teruggedrongen, maar ook deze stof heeft een lange halfwaardetijd, en effecten zouden daarom nog een tijd kunnen aanhouden.

Voor de stoffen met de causaliteitskwalificatie mogelijk concludeert de commissie het volgende.

#### *Ftalaten*

In 2008 heeft de EU het gebruik van een aantal ftalaten aan banden gelegd, en sindsdien zal de blootstelling zijn verminderd. Recent Nederlands onderzoek laat echter zien dat de blootstellingconcentraties nog vergelijkbaar zijn met de concentraties in een aantal buitenlandse cohorten waarbij associaties zijn gevonden met de neurologische ontwikkeling. Een specifieke risicogroep zijn pasgeborenen op intensiecareafdelingen. Het is mogelijk dat het gebruik van ftalaten in medische toepassingen tot een hoge blootstelling en daardoor ook tot gezondheidseffecten heeft geleid. In medische toepassingen is het gebruik van ftalaten inmiddels teruggedrongen.

#### *Cadmium*

De gehalten cadmium in urine van de moeders van een groep kinderen bij wie in buitenlands onderzoek effecten zijn gevonden komt overeen met de waarden van cadmium in de urine bij volwassenen in Nederland met de hoogste waarden (95e percentiel). Het is dan ook mogelijk dat prenatale blootstelling aan cadmium tot effecten op het zenuwstelsel leidt bij de kinderen van vrouwen die tot die groep behoren.

#### *Bisfenol A (BPA)*

Vergelijking van concentraties BPA in de urine van Nederlandse zwangere vrouwen met concentratieniveaus waarbij associaties werden gevonden met effecten op gedrag en groeivertraging, leert dat zich in ons land dergelijke effecten hebben kunnen of nog kunnen voordoen. In de EU en enkele andere landen mogen babyflesjes die met BPA gemaakt zijn uit voorzorg niet langer worden gebruikt. Deze maatregel heeft echter

Tabel Evidentie voor een causale relatie tussen pre- en postnatale blootstelling aan stoffen en het optreden van een viertal categorieën effecten. In de kolommen daarnaast is vermeld of deze effecten zijn waargenomen (in epidemiologisch onderzoek in Nederland) dan wel aannemelijk zijn (op basis van vergelijking van de blootstelling in Nederland met epidemiologisch onderzoek in het buitenland of op basis van vergelijking met normen) in het heden (gedefinieerd als tussen 2004 en nu) of in het verleden (voor 2004) in Nederland. In de laatste twee kolommen is weergegeven of interventies door de overheid hebben geresulteerd in een vermindering van de blootstelling en of er nog mogelijkheden zijn om de blootstelling verder terug te dringen.

	Effecten op het endocriene systeem (H3)a	Effecten op het immuunsysteem (H4)a	Effecten op het zenuwstelsel (H5)a	Overige effecten (H6)a	Effecten in Nederland in het verleden: waargenomen of aannemelijk (H7)b	Effecten in Nederland in het heden (v.a. 2004) waargenomen of aannemelijk (H7)b	Beleid om blootstelling terug te dringen succesvol? (H7)c,d	Mogelijkheden om blootstelling verder terug te dringen (H7)e
Lood			aangetoond	mogelijk	ja	ja	ja	beperkt
Methylkwik			aangetoond		ja	onzeker	ja	beperkt
Dioxines en PCB's	aangetoond	aangetoond	aangetoond	aangetoond	ja	ja	ja	nee
Organofosfaten			aangetoond		ja	onzeker	ja	ja
DDT en DDE			Waarschijnlijk		ja	nee	ja	nee
PBDE's	waarschijnlijk		Waarschijnlijk		ja	onzeker	ja	beperkt
Perfluorverbindingen		Waarschijnlijk			ja	onzeker	ja	beperkt
Ftalaten			mogelijk		onzeker*	onzeker*	ja	ja
Cadmium			mogelijk		onzeker*	onzeker*	ja	beperkt
Bisfenol A			mogelijk	mogelijk	onzeker*	onzeker*	beperkt	ja

a) Kwalificaties 'aangetoond', 'waarschijnlijk' en 'mogelijk' zijn gedefinieerd in paragraaf 2.2.

b) 'ja': blootstelling binnen de range van die in epidemiologisch onderzoek waarin nadelige effecten zijn gevonden; 'nee': blootstelling onder de range van die in epidemiologisch onderzoek waarin nadelige effecten zijn gevonden; 'onzeker': blootstelling is onduidelijk; onzeker\*: blootstelling binnen de range van die in epidemiologisch onderzoek waarin nadelige effecten zijn gevonden maar causaliteit hooguit mogelijk.

c) 'ja': blootstellingsniveaus zijn gedaald; 'beperkt': er is geen beleid voor bescherming tijdens de prenatale fase; 'nee': er is geen beleid.

d) Hier dient te worden opgemerkt dat verlaging van blootstellingconcentraties de aanwezigheid van effecten niet uitsluit.

e) 'ja': sanering is mogelijk en/of (illegale) toepassingen kunnen verder worden teruggedrongen; 'beperkt': deze stof is mogelijk nog aanwezig in consumentenproducten bij mensen thuis; 'nee': er is sprake van achtergrondresiduen.

geen invloed op blootstelling in de prenatale fase. Recent wetenschappelijk onderzoek geeft echter wel reden tot zorg over het risico door prenatale blootstelling.

### De balans opgemaakt

De oordelen over mogelijke verbanden tussen blootstelling aan stoffen vroeg in het leven en bepaalde typen gezondheidseffecten staan bij elkaar in de eerste vier kolommen van de tabel. In de volgende vier kolommen staan de bevindingen over gezondheidseffecten die in ons land zijn opgetreden, de huidige gezondheidseffecten, het effect van reductiemaatregelen en verdere reductiemogelijkheden.

Volgens de commissie vormt een aantal stoffen dus nog steeds een probleem, ook al is de blootstelling eraan soms al decennia aan het dalen. Dat laatste is op zich

goed nieuws en een beleidsmatig succes, maar zeker ook een aansporing om door te gaan op de ingeslagen weg. Het is denkbaar dat, als meer epidemiologisch onderzoek naar de effecten beschikbaar komt, de causaliteit van de betreffende verbanden beter beoordeeld kan worden. Ook bij andere stoffen heeft het immers soms lang geduurd voordat een causaal verband al dan niet bevestigd kon worden. Bovendien zal het vaak gaan om subtiele effecten die pas op latere leeftijd zijn vast te stellen. De commissie benadrukt in verband hiermee dat er nog meer stoffen kunnen zijn die in de praktijk gezondheidseffecten hebben, maar waarvan we dat niet weten omdat er (nog) niet voldoende onderzoek naar is gedaan. Des te meer reden om scherp te letten op de kwaliteit van de risicobeoordeling.

## Kwaliteit van de risicobeoordeling

Bij het beoordelingskader gaat het om een preventieve strategie waarmee potentiële probleemstoffen van de markt kunnen worden geweerd. Het initiële beoordelingskader voor chemische stoffen wordt voor een belangrijk deel gebaseerd op toxicologisch onderzoek. De commissie beveelt aan om in het kader van de Europese stoffenregeling REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemicals) de zogeheten EOGRTS (Extended One Generation Reproduction Toxicity Study), zoals in 2011 vastgesteld door de OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development), in te voeren. Eerder bracht de commissie hier een briefadvies over uit. Het 'extended' heeft daarbij onder meer betrekking op eindpunten die bij prenatale blootstelling relatief gevoelig zijn, namelijk endocriene en neuro- en immunotoxische effecten door blootstelling tijdens de ontwikkeling. Invoering van de EOGRTS verkleint de kans dat een in deze levensfase potentieel schadelijke stof door de testprocedure heen glipt. Verder mist de commissie binnen het huidige beoordelingskader in REACH de aanwezigheid van in vitro testen. In vitro kunnen juist een aantal subtiele effecten op specifieke ontwikkelingsprocessen worden onderzocht welke niet duidelijk tot uiting komen in onderzoek met proefdieren. Aspecten als stamceldifferentiatie en epigenetische effecten zijn hierbij van belang.

Harde garanties geeft dit echter nog niet. Zo kunnen bepaalde relevante effecten misschien niet zichtbaar worden in proefdieronderzoek, bijvoorbeeld omdat ze zeldzaam zijn of zich pas heel laat in het leven manifesteren. Verder blijft het een probleem dat veel stoffen op de markt zijn toegelaten zonder deze uitgebreidere toxicologische testprocedures, terwijl ook epidemiologische gegevens ontbreken.

Het is dus niet uitgesloten dat we met sommige stoffen nog voor onaangename verrassingen komen te staan. Met het oog daarop beveelt de commissie aan om, naar analogie met de regeling voor geneesmiddelen, een post marketing surveillance systeem op te zetten. Elementen die daarbij een rol kunnen spelen zijn nieuwe gegevens over werkingsmechanismen – de stof blijkt mogelijk risicovoller te zijn – en een veranderende toepassing van de stof – de blootstelling blijkt hoger dan verwacht of treft risicogroepen.

Dit kan dan een reden zijn om het gebruik van de stof nauwlettend te volgen of om nader of uitvoeriger epidemiologisch onderzoek te doen. Hopelijk valt eventueel optredende gezondheidsschade dan sneller te ontdekken en kan beleidsmatig eerder worden geïntervenieerd.

Voor de volledige publicatie: [http://www.gr.nl/sites/default/files/201405Riscos\\_van\\_prenatale\\_blootstelling\\_stoffen.pdf](http://www.gr.nl/sites/default/files/201405Riscos_van_prenatale_blootstelling_stoffen.pdf)