

Gezondheidsraad

Risico's van prenatale blootstelling aan stoffen



Gezondheidsraad

Risico's van prenatale blootstelling aan stoffen



Aan de staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu

Onderwerp : aanbieding advies *Risico's van prenatale blootstelling aan stoffen*
Uw kenmerk : RB/2010030480
Ons kenmerk : I-687/10/SD/db/873-K1
Bijlagen : 1
Datum : 19 maart 2014

Geachte staatssecretaris,

In reactie op uw adviesaanvraag d.d. 10 december 2010 (kenmerk RB/2010030480) bied ik u hierbij het advies *Risico's van prenatale blootstelling aan stoffen* aan, dat is opgesteld door een speciaal daartoe geformeerde commissie en getoetst door de Beraadsgroep Gezondheid en omgeving. Dit is het afrondende brede advies van de commissie. Eerder bracht zij op verzoek van uw ambtsvoorganger een briefadvies uit over de zogeheten *Extended One Generation Reproduction Toxicity Study* (publicatienr. 2012/34).

Bij het opmaken van de balans trekt de commissie twee conclusies die ik geheel onderschrijf. Enerzijds constateert zij dat de blootstelling aan probleemstoffen doorgaans al jaren aan het dalen is. Dat is op zich een welkome boodschap en een beleidsmatig succes. Anderzijds concludeert de commissie dat de blootstelling aan een aantal stoffen nog steeds te hoog is. Soms komt dat door hun persistentie in het milieu en valt er geen gezondheidswinst meer te behalen. In andere gevallen ziet de commissie nog wel reductiemogelijkheden. Bovendien is het, zoals zij schrijft, belangrijk om de Europese chemicaliën-wetgeving aan te scherpen, zodat de kans verkleind wordt dat potentieel schadelijke stoffen op de markt komen.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. W.A. van Gool,
voorzitter

Risico's van prenatale blootstelling aan stoffen

aan:

de staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu

Nr. 2014/05, Den Haag, 19 maart 2014

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids-(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Infrastructuur & Milieu; Sociale Zaken & Werkgelegenheid; Economische Zaken en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Risico's van prenatale blootstelling aan stoffen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2014; publicatienr. 2014/05.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Risks of prenatal exposure to substances. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2014; publication no. 2014/05.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-995-3

Inhoud

Samenvatting 9

Executive summary 17

-
- 1 Inleiding 25
 - 1.1 Achtergrond 25
 - 1.2 Adviesaanvraag 25
 - 1.3 Afbakening en opzet van het advies 26
 - 2 Aanpak 27
 - 2.1 Effecten: vier categorieën 27
 - 2.2 Criteria voor causaliteit 28
 - 2.3 Complicaties bij de risicoanalyse 30
 - 3 Effecten op het endocrien systeem 33
 - 3.1 Effecten op de schildklier 33
 - 3.2 Vervroeging van de puberteit 36
 - 3.3 Overige endocriene effecten 37
 - 3.4 Conclusie 37
-

4	Effecten op het immuunsysteem	39
4.1	Ontwikkeling van het immuunsysteem	39
4.2	Immuunsuppressie	40
4.3	Immuunstimulatie	41
4.4	Conclusie	41

5	Effecten op het zenuwstelsel	43
5.1	Verwevenheid van effecten	43
5.2	Causaliteit aangetoond of waarschijnlijk	47
5.3	Causaliteit mogelijk	51
5.4	Conclusie	52

6	Overige effecten	53
6.1	Chronische aandoeningen	53
6.2	Aangeboren en andere afwijkingen	54

7	Gezondheidseffecten in Nederland	57
7.1	Van blootstelling naar risicoschatting: opmerkingen vooraf	57
7.2	Stoffen waarvoor de causaliteit aangetoond of waarschijnlijk is	58
7.3	Stoffen waarvoor de causaliteit mogelijk geacht wordt	66

8	De chemicaliënwetgeving REACH	71
8.1	Op weg naar een hoog beschermingsniveau	71
8.2	Tekortkomingen van de beoordelingssystematiek	72
8.3	Een nieuw testsysteem	74
8.4	Belang van post marketing surveillance	76

	Literatuur	77
--	------------	----

	Bijlagen	91
A	De adviesaanvraag	93
B	De commissie	97
C	Literatuursearch	99

Samenvatting

Vragen over vroege blootstelling aan stoffen

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, methylkwik, 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 intensivereafdelingen. 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 (95^e 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 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.

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 endocrien 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	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.

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 wor-

den. 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.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Risks of prenatal exposure to substances. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2014; publication no. 2014/05

Questions about early exposure to substances

We are exposed to a large number of substances that are present in our environment on a daily basis. In order to prevent or limit as much health damage as possible, these exposure levels are measured or estimated, and acceptable limits are defined. This is all the more important where exposure prior to birth and in very early life is concerned, when vulnerability to lasting health damage is often the greatest. Countless delicate, fundamental developmental processes take place at that time.

There is clear evidence from the fields of toxicology, pharmacology and epidemiology that the risk associated with exposure to substances is greatest during the prenatal phase. That is the reason for remaining vigilant and regularly mapping the state of scientific knowledge. Upon the request of the secretary of state for Infrastructure and the Environment, a specially appointed Committee of the Health Council investigates how clear the evidence is for health damage due to prenatal exposure to certain substances found in the environment. Additionally, the Committee will examine whether current scientific evaluations frameworks are sufficiently equipped to identify health damage due to prenatal exposure to substances.

Relationships between exposure and health effects

For which health effects is there evidence for an association with prenatal or early postnatal exposure to substances via the mother? In order to address this question, the Committee examined four types of health effects and classified the level of evidence as *proven*, *likely*, or *possible*, depending on the availability and quality of primarily epidemiological and additionally toxicological data.

First, exposure to certain levels of PCBs and PBDEs appears to negatively impact thyroid function. The Committee considers this relationship to be *proven* for PCBs and *likely* for PBDEs. There is no proof that this also results in health damage later in life, although there are indications this is the case.

Second, a relationship between prenatal exposure to dioxins and dioxin-like PCBs and reduced function of the immune system is considered to be *proven*. Whether perfluorcarbon compounds have the same effect is considered *likely*.

Third, there are effects on the nervous system. Individual effects are not always easily identified, as the nervous system is a system with a great deal of interconnected, related processes. However, when studies examining partial effects are considered together, the relationships between effects on the nervous system and prenatal exposure to lead, methylmercury, PCBs and dioxin-like substances and organophosphates are considered to be *proven*. The Committee considers the level for a relationship with DDT/DDE, PBDEs and perfluorcarbon compounds *likely*. The judgement regarding phthalates, cadmium and bisphenol A (BPA) is: *possible*.

Finally, in the category ‘other effects’, there is a *proven* association between lower birth weight and prenatal exposure to PCBs. For lead, the relationship between prenatal exposure and cardiovascular effects is qualified as *possible*. The same holds true for the relationship between prenatal exposure to BPA and growth retardation.

Health effects in the Netherlands

The most important instrument for limiting prenatal and postnatal risks is reducing maternal exposure to specific substances. Therefore, the Committee provides an overview of the substances that may have resulted in health effects via prenatal exposure or breastfeeding, and of current health effects. The Committee begins with the substances for which the causality discussed above is considered *proven*.

Lead

Despite a significant reduction in exposure to lead in the 1980s and 1990s, significant health damage may still be expected. Although it may only amount to a small reduction in IQ on an individual level, the population effects may still be undesirable. Furthermore, there is a group of children with additional exposure, namely whose mothers resided in a house with lead pipes during the pregnancy, and if they live in such a house themselves as a newborn.

Methylmercury

Another substance for which there is clear evidence for effects of prenatal exposure on the nervous system is methylmercury. This consists of a negative influence on the development of cognitive, motor and visual function in the child. In our country, these effects may still occur in exceptional circumstances, particularly if pregnant women eat a lot of tuna or other large fish that are at the top of the food chain.

PCBs and dioxin-like substances

The demonstrated effects of PCBs and dioxin-like substances due to prenatal exposure are effects on the thyroid gland, the immune system and the nervous system. There is also an association with low birth weight. In our country, exposure to these substances has dropped significantly over the past decades. Although absorption of these substances from food and the environment is now almost always below the recommended limit for adults in the Netherlands, the long half-life in humans and the environment means there are continuing worries about the extent of prenatal exposure and exposure via breastfeeding. Effects may therefore still occur at current levels of exposure.

Organophosphates

Recent Dutch research shows that exposure concentrations in our country, though they are dropping, currently remain much higher than the measured concentrations in foreign studies at which effects on the neurological development of children were seen. Exposure is expected to drop further in the near future.

The Committee concludes the following regarding substances for which causality is considered *likely*.

DDT/DDE

The presence of DDT and DDE in the Netherlands has dropped significantly over the past decades. Although foreign research has shown there is a possible link to permanent negative effects on mental development in children, such an effect is unlikely at current levels of exposure in Western Europe.

PBDEs

A Dutch study found neurotoxic effects of prenatal exposure to PBDEs. There are also indications for effects on the thyroid gland. Use of PBDEs was banned in 2006, with the exception of the most highly brominated compound. However, the long half-life means the effects may continue to occur for some time. Exposure via food and breast milk will also only drop slowly.

Perfluorcarbon compounds

The concentrations of perfluorcarbon compounds measured in the blood of adults in the countries around us is consistent with the range of exposure concentrations related to effects on the immune system in epidemiological studies. The use of perfluorcarbon compounds has been reduced significantly, but these substances also have long half lives, and effects may therefore persist for some time.

Regarding substances for which causality is considered *possible*, the Committee concludes the following.

Phthalates

In 2008, the EU regulated the use of a number of phthalates, and exposure levels will have dropped since then. However, recent Dutch research shows that exposure concentrations are still comparable to the concentrations seen in a number of foreign cohorts, which found associations with neurological development. Newborns admitted to intensive care units are a particular risk group. It is possible that the use of phthalates in medical applications has resulted

in high exposure levels and thus to health effects. The use of phthalates for medical applications has since been reduced.

Cadmium

Levels of cadmium in the urine of mothers of a group of children in whom a foreign study found health effects, is consistent with the levels of cadmium in the urine of adults in the Netherlands with the highest values (95th percentile). It is therefore possible that prenatal exposure to cadmium may lead to effects on the nervous system in the children of women in that group.

Bisphenol A (BPA)

Comparison of BPA concentrations in the urine of Dutch pregnant women with concentrations at which associations were found with effects on behaviour and growth retardation shows that such effects may have been or may still be present in our country. In the EU and a few other countries, baby bottles made with BPA may no longer be used as a precaution. However, this measure has no effect on exposure during the prenatal phase. Recent scientific research, however, does raise concerns about the risk of prenatal exposure.

The bottom line

The judgements on possible relationships between exposure to substances early in life and certain kinds of health effects are summarized in the first four columns of the table. The next four columns show the results of health effects that may have occurred in our country, current health effects, the effects of reduction measures and possibilities for further reduction.

According to the Committee, a number of substances still pose a problem, even though exposure to them has been dropping for decades. The latter is good news and a success in terms of policy, but should also be seen as an encouragement to continue along this path. As more epidemiological research into effects becomes available, the causality of the relationships in question may potentially be better assessed. After all, confirmation or rejection of causal relationships between other substances and health effects sometimes took a long time. Furthermore, these effects are often subtle and can only be determined at a higher age. The Committee would like to emphasize that there are other substances that may have health effects in practice, but that we are unaware of because there is (currently)

Table Evidence for a causal relationship between prenatal and postnatal exposure to substances and the occurrence of four categories of effects. The adjoining columns indicate whether these effects have been observed (in epidemiological studies in the Netherlands) or are likely (based on comparison of exposure in the Netherlands with epidemiologic research performed abroad or based on comparison with reference values), presently (defined as between 2004 and now) or in the past (prior to 2004) in the Netherlands. The final two columns indicate whether government interventions have resulted in a reduction of exposure, and whether there are still possibilities for reducing exposure further.

	Effects on the endocrine system (H3) ^a	Effects on the immune system (H4) ^a	Effects on the nervous system (H5) ^a	Other effects (H6) ^a	Effects in the Netherlands in the past: observed or likely? (H7) ^b	Effects in the Netherlands in the present (from 2004): observed or likely? (H7) ^b	Policy to reduce exposure successful? (H7) ^{c,d}	Possibilities for further reduction of exposure (H7) ^e
Lead			proven	possible	yes	yes	yes	limited
Methylmercury			proven		yes	uncertain	yes	limited
PCBs and dioxin-like substances	proven	proven	proven	proven	yes	yes	yes	no
Organo-phosphates			proven		yes	uncertain	yes	yes
DDT and DDE			likely		yes	no	yes	no
PBDEs	likely		likely		yes	uncertain	yes	limited
Perfluorcarbon compounds		likely			yes	uncertain	yes	limited
Phthalates			possible		uncertain*	uncertain*	yes	yes
Cadmium			possible		uncertain*	uncertain*	yes	limited
Bisphenol A			possible	possible	uncertain*	uncertain*	limited	yes

a levels of evidence 'proven', 'likely' and 'possible' are defined in section 2.2.

b 'yes': exposure within the range observed in epidemiological studies in which negative effects were seen; 'no': exposure below the range observed in epidemiological studies in which negative effects were seen; 'uncertain': exposure is unclear; uncertain*: exposure within the range observed in epidemiological studies in which negative effects were seen, but causality is *possible* at best.

c 'yes': exposure levels have dropped; 'limited' there is no policy for protection during the prenatal phase; 'no': there is no policy.

d it should be noted that lowering exposure levels does not rule out the presence of effects.

e 'yes': reduction is possible and/or (illegal) uses can be reduced further; 'limited': this substance may still be present in consumer products in people's homes; 'no': there are no background residues.

a lack of research available. All the more reason to closely monitor the quality of risk assessment.

Quality of the risk assessment

The assessment framework is a preventive strategy that allows denying potentially problematic substances access to the market. The initial assessment framework for chemical substances is based largely on toxicological research.

Within the context of the European chemicals directive REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemicals), the Committee recommends introducing the so-called EOGRTS (*Extended One Generation Reproduction Toxicity Study*), as defined by the OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development), in 2011. The Committee previously published an advisory letter on this subject. The ‘*extended*’ refers to, among other things, endpoints for prenatal exposure that are relatively sensitive, namely endocrine, neurotoxic and immunotoxic effects of exposure during development. Introduction of EOGRTS reduces the risk of a substance that is potentially harmful in this phase of life slipping through the cracks of the testing procedure. Furthermore, the Committee feels the current assessment framework in REACH is lacking in vitro tests. In vitro studies allow investigation of a number of subtle effects on specific developmental processes that are not clearly expressed in animal studies. Aspects including stem cell differentiation and epigenetic effects are also important.

However, this is not a solid guarantee. Certain relevant effects may not become visible in animal studies, for example, because they are rare or only manifest very late in life. Additionally, the fact many substances are allowed onto the market without extensive toxicological testing procedures, while epidemiological data are also lacking, remains a problem.

Therefore, it is possible that we may face a few unpleasant surprises in the future. Taking this into consideration, the Committee recommends setting up a *post marketing surveillance* system, analogous to that in place for medicinal products. Elements that may play a role are new data on mechanisms of action – the substance proves to be more risky – and new applications of the substance – exposure is higher than expected or affects high-risk groups.

This may be a reason to closely monitor use of the substance or perform further or more in-depth epidemiological research. Hopefully, this will allow any health damage that occurs to be discovered sooner and enable earlier policy-level interventions.

Inleiding

1.1 Achtergrond

In de prenatale ontwikkeling vinden veel processen plaats die bepalend zijn voor het verdere leven. Wordt in die processen ingegrepen door invloeden van buitenaf, zoals de blootstelling via de moeder aan stoffen, dan kunnen de gevolgen permanent schadelijk zijn. Vanuit de epidemiologie, farmacologie en toxicologie zijn er duidelijke aanwijzingen dat juist in die fase sprake is van een verhoogde gevoeligheid voor blootstelling aan stoffen. De Gezondheidsraad heeft de achterliggende jaren diverse adviezen uitgebracht die raakvlakken vertonen met dit onderwerp.¹⁻⁷ De boodschap was onder meer dat er alle reden is om alert te blijven en om de wetenschappelijke kennis regelmatig in kaart te brengen.

1.2 Adviesaanvraag

Het is vanuit deze achtergrond dat de staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu de Gezondheidsraad om advies heeft gevraagd over de huidige stand van wetenschap op het gebied van prenatale blootstelling aan stoffen (voor de volledige tekst zie bijlage A). Ter beantwoording van deze adviesaanvraag is een speciale commissie van deskundigen benoemd. De samenstelling van de commissie is te vinden in bijlage B.

De hoofdvragen die in dit advies worden beantwoord luiden als volgt:

- 1 Welke gezondheidseffecten zijn in de wetenschappelijke literatuur gevonden van blootstelling aan stoffen tijdens de vroege ontwikkeling (prenataal en via de borstvoeding), en hoe sterk zijn de bevindingen?
- 2 Welke gezondheidseffecten zijn in Nederland bekend als gevolg van blootstelling tijdens de vroege ontwikkeling?
- 3 Voldoet het huidige beoordelingskader REACH om mogelijke gezondheidseffecten vast te stellen?
- 4 Welke aanbevelingen zijn te geven voor een optimaal beoordelingskader?

1.3 Afbakening en opzet van het advies

De vragen van de staatssecretaris hebben betrekking op stoffen die in de Europese Unie geproduceerd of geïmporteerd worden. Deze stoffen, die in het milieu terecht (kunnen) komen, vallen onder het beoordelingskader REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemicals). Het spreekt vanzelf dat onmogelijk alle literatuur over alle stoffen beoordeeld kan worden. Voor een adequate beantwoording van de adviesvragen hoeft dat volgens de commissie ook niet. De commissie zet in hoofdstuk 2 eerst uiteen hoe zij bij de selectie en beoordeling van de wetenschappelijke literatuur te werk gegaan is. Vervolgens komen in de hoofdstukken 3 tot en met 7 de probleemstoffen aan de orde. Daarmee wordt tegelijk antwoord gegeven op de eerste twee hoofdvragen uit de adviesaanvraag. In hoofdstuk 8 gaat de commissie in op de beide vragen over het beoordelingskader REACH.

Aanpak

In de inleiding merkte de commissie al op dat de reikwijdte van de adviesaanvraag noopt tot een pragmatische afbakening van de te beoordelen wetenschappelijke literatuur. Deze afbakening wordt in dit hoofdstuk nader uitgelegd. Tegelijk beschrijft de commissie daarmee de door haar toegepaste beoordelings-systematiek. Centraal staan drie kwesties. Welke (categorieën van) effecten worden in verband gebracht met pre- of postnatale blootstelling aan stoffen? Wanneer vindt de commissie dat het wetenschappelijk aangetoond, waarschijnlijk of mogelijk is dat het om een oorzakelijk verband gaat? Hoe valt te beoordelen of de bestudeerde effecten zich bij de huidige blootstelling nog steeds in ons land kunnen voordoen dan wel te verwachten zijn?

2.1 Effecten: vier categorieën

Bij beoordeling van de toxiciteit van stoffen in de vroege levensfase wordt veelal gekeken naar drie essentiële en onderling verweven fysiologische systemen met een relatief hoge gevoeligheid: het endocrien systeem, het immuunsysteem en het zenuwstelsel. Tal van ontwikkelingsprocessen moeten zich dan op het juiste moment en in de juiste volgorde afspelen. Gaat er daarbij iets fout, dan kunnen de schadelijke gevolgen ingrijpend zijn en de rest van het leven voortduren. Daarnaast onderscheidt de commissie nog een vierde categorie, met andersoortige eindpunten. Hiertoe behoren chronische ziekten (zoals afwijkingen van het hart- en vaatsysteem, (kinder)leukemie, diabetes mellitus en obesitas), aangebo-

ren afwijkingen (bijvoorbeeld van de geslachtsdelen of een verkleinde hoofdomtrek) en overige effecten (zoals een afwijkende botontwikkeling en tandvorming, en een te laag geboortegewicht). Deze vier categorieën gezondheidseffecten worden achtereenvolgens in de hoofdstukken 3, 4, 5 en 6 besproken.

2.2 Criteria voor causaliteit

Al in de jaren zestig van de vorige eeuw zijn door Bradford Hill specifieke criteria geformuleerd, waarmee beoordeeld kan worden of er een oorzakelijk verband is tussen blootstelling aan een stof en een gezondheidsschadelijk effect. Deze criteria zijn:

- Tijdsvolgorde: blootstelling aan de risicofactor gaat vooraf aan het optreden van de ziekte.
- Consistentie: de relatie is in verscheidene onderzoeken gevonden.
- Grootte van het effect: grote effecten kunnen moeilijker door andere factoren worden verklaard.
- Interventie: de ziekte wordt minder vaak gezien als de risicofactor wordt verkleind.
- Specificiteit: de relatie is specifiek voor één ziekte.
- Coherentie: de relatie tussen de risicofactor en de ziekte is coherent met andere biologische kennis over omgevingsfactoren.
- Analogie: er bestaat een vergelijkbare geaccepteerde relatie tussen blootstelling aan de risicofactor en de ziekte.
- Plausibiliteit: er is een plausibel verklarend pathofysiologisch mechanisme.

De commissie wijst erop dat de criteria in samenhang toegepast moeten worden en bedoeld zijn om de bewijskracht als geheel te beoordelen. Dit vraagt om betrokkenheid van een multidisciplinair samengestelde groep deskundigen. Met het oog daarop is ook de commissie zo samengesteld.

Met uitzondering van plausibiliteit, veelal verkregen uit experimenteel onderzoek, hebben de criteria betrekking op uitkomsten van epidemiologisch onderzoek. De commissie heeft daarom met name dat onderzoek beoordeeld om een eerste inschatting te maken van potentieel gezondheidsschadelijke effecten (zie bijlage C). Belangrijke overwegingen daarbij waren of goed gecorrigeerd is voor de mogelijke invloed van versturende variabelen (bijvoorbeeld voeding, genetische factoren en intra-uteriene condities) en of de beschrijving van de blootstelling adequaat is. Voor prenatale (en ook postnatale) blootstelling houdt dat in dat er metingen beschikbaar moeten zijn van de gehalten van de onderzochte stoffen in het bloed of serum van de moeder, in moedermelk, in navel-

strengbloed of in het bloed van pasgeborenen. De bevindingen van de commissie zijn samengevat in tabellen voor de vier categorieën effecten. Per categorie gaat het om enkele tot enkele tientallen onderzoeken.

Vervolgens heeft de commissie op hoofdlijnen nagegaan of de gevonden verbanden ook biologisch plausibel zijn. Die plausibiliteit kan blijken uit toxicologisch onderzoek met dieren (in vivo) of met dierlijke of menselijke cellen (in vitro). Dergelijke aanvullende beschouwingen zijn om verschillende redenen noodzakelijk. Zo worden mensen via het milieu of de voeding veelal blootgesteld aan mengsels van stoffen. Daarin kunnen zich stoffen met verschillend werkingsmechanisme bevinden, waar epidemiologisch onderzoek vaak moeilijk vat op krijgt. Bovendien kunnen lage niveaus van blootstelling resulteren in subtiele effecten die gemakkelijk gemist kunnen worden in epidemiologische onderzoeken, zeker als zulke effecten zich pas later in het leven manifesteren.

De bewijskracht neemt vanzelfsprekend toe naarmate aan meer criteria voor causaliteit voldaan wordt. In de praktijk gaat het om een glijdende schaal. Daarbij heeft de commissie de volgende (on)zekerheidskwalificaties gebruikt: aangetoond, waarschijnlijk en mogelijk. Tabel 1 koppelt deze kwalificaties aan de beschikbare epidemiologische en toxicologische informatie. In de conclusies per hoofdstuk zal de commissie zich telkens beperken tot die stoffen waarvoor één van deze drie kwalificaties geldt (de ‘probleemstoffen’).

Als de causaliteit aangetoond, waarschijnlijk of mogelijk is, is nog een volgende stap nodig voor een schatting van de aard en omvang van de gezondheidseffecten in ons land. Die stap zet de commissie in hoofdstuk 7. Men moet hiervoor inzicht hebben in de feitelijke blootstelling van (gevoelige groepen uit) de Nederlandse bevolking aan de betreffende stoffen. Dit is in principe mogelijk wanneer we beschikken over epidemiologisch onderzoek onder de Nederlandse bevolking.

Tabel 1 (On)zekerheidskwalificaties op basis van epidemiologische en toxicologische informatie.

(On)zekerheidskwalificaties	Epidemiologie		Toxicologie
Aangetoond	Voldoende informatie	+	Biologische plausibiliteit ^a
Waarschijnlijk	Voldoende informatie	+	Beperkte Biologische plausibiliteit
			of
Mogelijk	Beperkte informatie	+	Biologische plausibiliteit
	Voldoende informatie	+	Geen aanwijzing Biologische plausibiliteit
			of
	Geen informatie	+	Biologische plausibiliteit
			of
	Beperkte informatie	+	Beperkte Biologische plausibiliteit

^a Onder biologische plausibiliteit wordt verstaan een voor de mens relevant werkingsmechanisme in combinatie met een relevante effectconcentratie.

Wel moet worden nagegaan in hoeverre de blootstellingniveaus in dergelijk onderzoek overeenkomen met die voor de hele bevolking en hoe deze zich inmiddels verhouden tot actuele blootstellingniveaus. Soms moet een effect-schatting berusten op een vergelijking met buitenlandse blootstellinggegevens. Dan is het van belang na te gaan of de gemeten concentraties in het buitenland naar verwachting redelijk overeenkomen met de Nederlandse situatie.

In hoofdstuk 8 komen aspecten van de risicobeoordeling vanuit een toxicologisch perspectief en binnen de context van de chemicaliënwetgeving REACH aan de orde.

2.3 Complicaties bij de risicoanalyse

In de beide vorige paragrafen wees de commissie al op het complexe karakter van de ontwikkelingsprocessen in de prenatale fase, en gaf zij aan hoe die complexiteit haar weerslag heeft op de beoordeling van de causaliteit van de onderzochte verbanden. Hier vermeldt zij nog enkele biologische inzichten of hypothesen die verduidelijken waarom effecten van prenatale blootstelling aan stoffen soms zo lastig te detecteren zijn in epidemiologische studies.

Zo leert recent onderzoek naar de zogeheten epigenetische overerving – erfelijke veranderingen in de werking van het genoom die plaatsvinden zonder wijziging van de DNA-reeks – dat erfelijke aanleg en omgevingsfactoren (inclusief voeding en blootstelling aan stoffen uit het milieu) in een complexe wisselwerking direct of indirect van invloed kunnen zijn op de gezondheid gedurende het hele verdere leven of zelfs in volgende generaties (zie kader).

Een ander onderzoeksgebied betreft het fenomeen metabole herprogramming: de relatie tussen prenatale voeding, al dan niet in combinatie met blootstelling aan bepaalde chemische stoffen, en de ontwikkeling van ziekten op latere leeftijd. Op jonge leeftijd geen effecten zien biedt dus allerminst de garantie dat er niets aan de hand is.

Bij evaluatie van effecten op langere termijn moet vanzelfsprekend ook nog rekening worden gehouden met de invloed van uiteenlopende risicofactoren in de loop van het leven.

Epigenetica en prenatale blootstelling: voortschrijdende inzichten

Lange tijd nam men aan dat overerfelijke eigenschappen alleen kunnen worden veranderd door mutaties in het DNA. Er komen echter steeds meer aanwijzingen dat ook overerfelijke veranderingen in genfuncties kunnen optreden zonder wijzigingen in de sequentie van het DNA: zogeheten epigenetische veranderingen. Tijdens de zwangerschap en de eerste levensjaren spelen epigenetische processen een cruciale rol. Ze kunnen bijvoorbeeld de hersenontwikkeling⁸ of de kans op ziekten zoals kanker op latere leeftijd beïnvloeden.⁹ Uit onderzoek naar stamceldifferentiatie komt steeds duidelijker naar voren hoe belangrijk epigenetische processen zijn voor onder andere de vorming van organen in de prenatale fase.¹⁰

Toxicologisch onderzoek heeft inmiddels laten zien dat veranderingen in epigenetische processen beïnvloed kunnen worden door hormoonverstorende stoffen, zoals bisfenol A (BPA), persistente chloorkoolwaterstoffen, zware metalen en bestrijdingsmiddelen.¹¹ De pre- en postnatale levensfase is daarbij volgens de commissie een kritieke periode, met een mogelijk verhoogde kans op schadelijke gezondheidseffecten later in het leven. Moeilijkheid is wel dat dergelijke effecten zich slechts met zeer omvangrijk epidemiologisch onderzoek rechtstreeks laten aantonen.

De wetenschappelijk kennis over verstoring van epigenetische processen is inmiddels wel zo ver gevorderd dat met bijvoorbeeld in vitro onderzoek kan worden bepaald of een stof inderdaad via een epigenetisch werkingsmechanisme, zoals DNA-methylering, een effect kan veroorzaken. Meer zekerheid daarover kan verder verkregen worden door multi-generatie onderzoeken met proefdieren. Voor onder andere BPA en het bestrijdingsmiddel vinclozin is dat gebeurd.¹²⁻¹⁴

De commissie beveelt aan om de ontwikkelingen op het gebied van epigenetica en de rol daarbij van stoffen uit de leefomgeving de komende jaren nauwlettend te volgen. Dit zal nieuwe inzichten kunnen bieden in de risico's van prenatale blootstelling aan stoffen.

Effecten op het endocrien systeem

De eerste categorie effecten die de commissie onder de loep neemt heeft betrekking op het endocrien systeem: klieren in het lichaam die hormonen afscheiden. Achtereenvolgens passeren effecten op de schildklier, vervroeging van de puberteit en overige endocriene effecten de revue. De commissie volgt daarbij de in het vorige hoofdstuk beschreven aanpak. Om te beginnen gaat zij dus na welk epidemiologisch onderzoek bruikbaar is. Dan wordt gekeken naar de biologische plausibiliteit van de onderzochte verbanden in het epidemiologische onderzoek.

3.1 Effecten op de schildklier

3.1.1 *Een veelheid aan processen*

De schildklier produceert de hormonen T3 en T4. De mate van productie wordt gereguleerd vanuit de hersenen door het Thyroid Stimulerend Hormoon (TSH). De door de schildklier geproduceerde hormonen zijn betrokken bij tal van biologische processen, zoals de stofwisseling en de ontwikkeling van de botten en organen. Bij de foetus is de ontwikkeling van de hersenen en de geslachtelijke ontwikkeling mede afhankelijk van deze hormonen. Verder kunnen kleine veranderingen in de schildklierhormoonspiegels – die geen herkenbare effecten hebben – bij de zwangere vrouw tot suboptimale ontwikkeling leiden van de schildklier van het kind.

In het eerste trimester van de zwangerschap is de foetus volledig afhankelijk van de schildklierhormonen van de moeder. Ook verder in de zwangerschap blijven die hormonen echter een belangrijke rol spelen. Vandaar dat bij onderzoek naar de potentiële effecten van blootstelling aan bepaalde stoffen zowel naar de hormoonspiegels van de moeder als naar die van de foetus gekeken dient te worden.

3.1.2 PCB's (Polychloorbifenylen) en dioxineachtige stoffen

In het begin van de jaren negentig van de twintigste eeuw werden de eerste Nederlandse onderzoeken gepubliceerd waarin een verband werd gevonden tussen prenatale blootstelling aan PCB's en/of dioxineachtige stoffen en een verandering van gehalten van schildklierhormoon bij Nederlandse kinderen.¹⁵ Tabel 2 bevat een overzicht van relatief recent epidemiologisch onderzoek naar het gezondheidseffect van blootstelling aan PCB's en/of dioxineachtige stoffen. Uit de meeste onderzoeken komt eveneens een verband naar voren tussen verhoogde prenatale blootstelling aan deze stoffen en veranderingen in de gehalten schildklierhormoon bij kinderen.

Tabel 2 Epidemiologisch onderzoek naar effecten op de schildklier als gevolg van blootstelling aan PCB's (Polychloorbifenylen) en dioxineachtige stoffen. Een + geeft aan dat er een associatie is gevonden (los van de grootte van een dergelijke associatie), een – dat er geen associatie is gevonden.

	Effecten op de Schildklier		
PCB's en dioxineachtige stoffen	+ Danerud 2010 ¹	+ Herbstman 2008 ¹⁷	– Lopez-Espinosa 2010 ¹⁸
	+ Alvarez-Pedrerol 2008 ¹⁹	– Matsuura 2001 ²⁰	+ Chevrier 2008 ²¹
	– Goodman 2010 ²²	+ Schell 2008 ²³	+ Su 2010 ²⁴
	– Wilhelm 2007 ²⁵	+ Maervoet 2007 ²⁶	+ Ribas 2003 ²⁷

Op onderdelen vertonen de onderzoeksuitkomsten echter ook verschillen. Dit kan diverse oorzaken hebben. Zo zouden moeders en daarmee hun kinderen binnen Europa aan andere mengsels van deze stoffen kunnen zijn blootgesteld dan buiten Europa. Daarnaast blijkt het niveau van blootstelling in Europese landen relatief hoog. Anderzijds is de visconsumptie in een aantal onderzoeken buiten Europa weer hoger dan in Europese onderzoeken; en het is bekend dat hoge concentraties jodium in vis het effect van deze stoffen op de schildklier kunnen neutraliseren. Nog weer een andere oorzaak van variatie is dat hormoonspiegels na de geboorte ook afhangen van de leeftijd van het kind, het geboortegewicht, de wijze van bevallen en de gezondheid van de kinderen.

Dat deze verbanden plausibel zijn blijkt uit toxicologisch onderzoek. Zo is bij ratten aangetoond dat blootstelling aan PCB's en dioxineachtige stoffen tot lagere schildklierhormoonspiegels in het nageslacht leidt.²⁸⁻³¹

Verder wijst de commissie er nog op dat PCB's in het lichaam worden omgezet in zogeheten gehydroxyleerde PCB's, die wellicht toxischer zijn voor het functioneren van de schildklier. Deze stofwisselingsproducten vertonen structurele overeenkomsten met schildklierhormonen, waardoor ze beter in staat zijn de bloed-hersenbarrière te passeren. Uit proefdieronderzoek is eveneens gebleken dat de foetus minder goed dan de moeder in staat lijkt om deze PCB's af te breken, waardoor er een sterkere accumulatie optreedt met bijbehorende schadelijke effecten.

3.1.3 PBDE's (Polygebromeerde difenylethers)

Ook bij blootstelling aan PBDE's (die als vlamvertragers worden gebruikt) zijn effecten gevonden op de schildklierhormoonspiegels van zwangere vrouwen en kinderen (zie tabel 3).

De richting van de verbanden is echter niet eenduidig: zowel verlagingen als verhogingen van hormoonspiegels komen voor. Tot de mogelijke factoren die voor deze verschillen een verklaring kunnen geven behoren verschillen in blootstellingconcentraties en gelijktijdige blootstelling aan andere milieucontaminanten.

Toxicologisch onderzoek met onder meer ratten laat zien dat daling van schildklierhormoonspiegels door blootstelling aan (verschillende mengsels van) PBDE's biologisch plausibel is.³⁶⁻³⁸ Perinatale blootstelling van de moederdieren deed de schildklierhormoonspiegels dalen bij zowel foetussen als pasgeboren ratten.^{36,37} In een meergeneratie onderzoek met pasgeboren ratten³⁹ en lammeren⁴⁰ werden dezelfde effecten gevonden. Het ging hierbij om concentraties die vergelijkbaar zijn met die waaraan mensen zijn blootgesteld gedurende de laatste decennia.

Tabel 3 Epidemiologisch onderzoek naar effecten op de schildklier als gevolg van blootstelling aan PBDE's. Een + geeft aan dat er een associatie is gevonden, een – dat er geen associatie is gevonden.

	Effecten op de Schildklier		
PBDE's	+ Chevrier 2008 ²¹	+ Herbstman 2009 ¹⁷	– Kim 2012 ³²
	– Eggerbo 2011	+ Stapleton 2011 ³³	+ Roze 2009 ³⁴
	+ Lin 2011 ³⁵		

3.2 Vervroeging van de puberteit

De laatste decennia is vanuit epidemiologisch onderzoek met voldoende betrouwbaarheid komen vast te staan dat puberteitskenmerken zich op steeds jongere leeftijd voordoen. Dit geldt vooral voor meisjes. Bij hen treedt borstontwikkeling steeds eerder op. Voor menarche (de eerste menstruatie) is die vervroeging wat minder duidelijk. Ook bij jongens is vervroeging van puberteitskenmerken mogelijk aan de orde, al is die verschuiving minder makkelijk waarneembaar.

Als verklaring voor deze observaties wordt wel geopperd dat blootstelling aan hormoonverstorende stoffen mogelijk één van de verantwoordelijke factoren is. Bekend is dat veel determinanten het begin van de puberteit beïnvloeden, van genetische factoren en intra-uteriene condities tot voeding en stressfactoren. Volgens de huidige inzichten zou ongeveer 80 procent van de normale variatie genetisch verklaarbaar kunnen zijn.⁴¹ Het is echter niet waarschijnlijk dat de waargenomen snelle verschuiving gedurende de laatste decennia een genetische oorzaak heeft. Naar het oordeel van de commissie kunnen omgevingsfactoren en verandering van leefstijl hierbij zeker een rol gespeeld hebben.

Een mogelijke factor die daarbij de afgelopen jaren veel aandacht gekregen heeft is overgewicht. Een toename aan vetcellen kan namelijk leiden tot vroegtijdige oestrogenproductie, hetgeen met name de vervroegde borstontwikkeling zou kunnen beïnvloeden. Toch bestaat ook over de rol van overgewicht nog veel onduidelijkheid. In een onderzoek van vrij recente datum kon een vervroeging van de leeftijd waarop borstvorming plaatsvindt bijvoorbeeld niet verklaard worden door verschillen in BMI en veranderingen in hormoonconcentraties.

Epidemiologische informatie over het verband tussen blootstelling aan stoffen en een vervroegde puberteit is zeer beperkt en de gegevens die er zijn laten slechts zwakke associaties zien. Het gaat vooral om persistente gechloroerde organische verbindingen en zware metalen zoals lood en kwik, waarbij in de meeste onderzoeken prenatale blootstellinggegevens ontbreken.⁴²⁻⁴⁵

In een onderzoek van Den Hond is wel een duidelijke relatie gevonden tussen hogere concentraties van PCBs en/of dioxineachtige stoffen in bloed van jongens en een later begin van de puberteit.⁴³ Twee groepen jongens met hoge concentraties van deze stoffen in het bloed – als gevolg van de een verbrandings-installatie in hun woonomgeving – zijn daarbij vergeleken met twee groepen jongens die zijn opgegroeid in een weinig belaste woonomgeving. Uit dit onderzoek wordt niet duidelijk of prenatale blootstelling (dan wel blootstelling tijdens een andere periode) het gevonden effect heeft veroorzaakt.

Veel detailkwesties zijn nog onopgehelderd. Onzekerheid ontstaat onder meer doordat zowel (anti-)oestrogene als (anti-)androgene stoffen hun invloed kunnen doen gelden. Een andere belangrijke vraag is welke momenten van blootstelling er vooral toe doen. Er zijn aanwijzingen uit proefdieronderzoek dat niet alleen prenatale blootstelling van invloed kan zijn op de puberteitsontwikkeling maar ook blootstelling rond de puberteit zelf. Wel wijst de commissie erop dat het buitengewoon lastig is om vervroeging van de puberteit zoals die bij de mens optreedt met proefdieren te onderzoeken.

3.3 Overige endocriene effecten

Er zijn twee onderzoeken waarin een relatie is gevonden tussen een verhoogde prenatale blootstelling aan dioxines (of dioxineachtige PCBs) en een verlaging van testosterongehaltes bij baby's en peuters.^{46,47} In het onderzoek van Meijer en collega's werd ook een relatie gevonden tussen een verhoogde blootstelling aan PBDE's en testisvolume bij peuters van 18 maanden.⁴⁷ Gezien de hormoonverstorende werking van al deze drie stofgroepen valt een mengseltoxiciteit niet uit te sluiten.

Ook andere effecten zijn onderwerp van studie geweest. Het betreft vooral verschillende vormen van hormoonafhankelijke tumoren, zoals borstkanker, en veranderingen in de vruchtbaarheid van vrouwen en mannen. In twee recente rapporten wordt op basis van toxicologisch onderzoek naar de biologische plausibiliteit geconcludeerd dat diverse milieuverontreinigende stoffen in de leefomgeving en de voeding dergelijke effecten zouden kunnen veroorzaken. Bij gebrek aan epidemiologische gegevens van voldoende zeggingskracht acht de commissie dit echter een te smalle basis om van (mogelijke) causaliteit te kunnen spreken. Wel vindt zij dat er, mede op basis van toxicologisch onderzoek, goede redenen zijn om de vinger aan de pols te houden. Hoe dat vorm kan krijgen, komt in hoofdstuk 8 ter sprake.

3.4 Conclusie

Op basis van de beschikbare epidemiologische en toxicologische gegevens concludeert de commissie dat een causaal verband tussen prenatale blootstelling aan PCB's en/of dioxineachtige stoffen en de beïnvloeding van de werking van de schildklier is *aangetoond*. Voor bepaalde persistente gebromeerde vlamvertragers (PBDE's) kwalificeert zij een dergelijke relatie als *waarschijnlijk*. Wel tekent de commissie hierbij nog aan dat in geen van de beschikbare onderzoeken voor deze stofgroepen is nagegaan of de gevonden veranderingen in schildklier-

hormoonspiegels op latere leeftijd tot klinisch relevante gezondheidsschade kunnen leiden.

Effecten op het immuunsysteem

In dit hoofdstuk bespreekt de commissie de effecten van prenatale blootstelling op de functie van het immuunsysteem: immunosuppressie en immuunstimulatie. Bij immunosuppressie reageert het immuunsysteem niet sterk genoeg op prikkels van buiten, wat gepaard kan gaan met een verhoogde kans op infecties en kanker. Bij immuunstimulatie reageert het systeem te sterk, waardoor allergieën (zoals astma) of auto-immuunziekten kunnen worden veroorzaakt. Beide typen reacties kunnen ook tegelijkertijd optreden.

4.1 Ontwikkeling van het immuunsysteem

Uit stamcellen ontwikkelen zich in het eerste en tweede trimester tijdens de zwangerschap de eerste voorlopers van de verschillende populaties immuuncellen. Zo zijn er in de zevende en achtste week van de zwangerschap al voorlopers van lymfocyten in de lever. In het eerste trimester verplaatsen de voorlopers van de T-cellen zich van de lever naar de thymus, zijn er voorlopers van B-cellen in het bloed aanwezig en ontwikkelt zich het lymfesysteem rond het maag-darmsysteem. In het eerste trimester begint ook de ontwikkeling van de immuuncellen in het beenmerg.

Al tijdens de zwangerschap ontwikkelt de foetus het essentiële vermogen om lichaamsvreemde van lichaamseigen cellen te onderscheiden. Dat proces gaat door in de eerste vier levensjaren: ook dan vindt er nog een sterke ontwikkeling plaats, waarin het immuunsysteem ‘leert’ om te gaan met de grote verscheiden-

heid aan lichaamsvreemde stoffen en pathogenen. Een van de zorgen van blootstelling in de prenatale fase is dat immunologische effecten van stoffen tot op hoge leeftijd kunnen doorwerken

4.2 Immuunsuppressie

4.2.1 PCB's en dioxineachtige stoffen

In verschillende epidemiologische onderzoeken naar de gevolgen van prenatale blootstelling aan PCB's en dioxineachtige stoffen is immunosuppressie vastgesteld (zie tabel 4).

Tabel 4 Epidemiologisch onderzoek naar immuunsuppressie als gevolg van blootstelling aan PCB's en dioxineachtige stoffen. Een + geeft aan dat er een associatie is gevonden, een – dat er geen associatie is gevonden.

	Immuunsuppressie
PCB's en dioxineachtige stoffen	+ Weisglas-Kuperus 2000 ⁴⁸ + Weisglas-Kuperus 2004 ⁴⁹ – Jusko 2010 ⁵⁰ + Heilman 2006 ⁵¹ + Heilman 2010 ⁵² + Ayotte 2003 ⁵³ + Stolevik 2011 ⁵⁴ + Dallaire 2006 ⁵⁵

Het gaat daarbij om een verminderde vaccinatierespons en een verminderde weerstand tegen infectieziekten. Deze effecten werden niet alleen waargenomen in bevolkingsgroepen (Inuit) met een relatief hoge blootstelling, maar ook bij groepen in Nederland en Noorwegen, waar sprake is van lagere blootstellingsniveaus.

Zowel in vivo als in vitro toxicologisch onderzoek heeft aangetoond dat de gevonden relaties biologisch plausibel zijn. De commissie noemt hier als voorbeeld een dierexperimenteel onderzoek waarin zich duidelijk negatieve effecten op de thymus voordeden, met als gevolg een verminderde functionaliteit van lymfocyten.⁵⁶

4.2.2 Perfluorverbindingen (PFOS, en PFOA)

In een recent epidemiologisch onderzoek werd bij kinderen van de Farøer de relatie onderzocht tussen prenatale blootstelling aan perfluorverbindingen (PFOS en PFOA) en een vaccinatierespons tijdens de eerste levensjaren.⁵⁷ Afhankelijk

van de leeftijd van het kind en het type perfluorverbinding werd een verminderde immuunrespons gevonden na een injectie tegen tetanus of difterie.

Een ander recent onderzoek liet een verminderde immuunrespons zien na een injectie ter bescherming tegen *Rubella* (rode hond) en het gehalte van deze stoffen in het bloed van de moeder.⁵⁸ Ook werd een verhoogde incidentie van verkoudheid en darminfecties bij kinderen gevonden gerelateerd aan de gehalten van deze stoffen in het bloed van de moeder.

Dat de verbanden biologisch plausibel zijn blijkt onder meer uit onderzoek bij de muis. Effecten van PFOS op het immuunsysteem traden op bij concentraties die overeenkwamen met die in het bloed van mensen.⁵⁹

4.3 Immuunstimulatie

Epidemiologische informatie over het verband tussen blootstelling aan stoffen en immuunstimulatie is schaars. De beschikbare onderzoeken laten slechts zwakke associaties zien of hebben niet specifiek betrekking op prenatale blootstelling. Een voorbeeld is een onderzoek naar prenatale blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en immuungerelateerde aandoeningen in kinderen, zoals astma.⁶⁰ In dat onderzoek zijn er voor verschillende pesticiden tegengestelde effecten waargenomen, waardoor geen eenduidige conclusies getrokken kunnen worden. Daarnaast waren de onderzochte effecten (benauwdheidsklachten) weinig specifiek. Verder was de prenatale blootstelling niet onderbouwd met feitelijke metingen, maar slechts gebaseerd op vragenlijsten over het gebruik van pesticiden.

Andere onderzoekers vonden een verband tussen blootstelling aan ftalaten (weekmakers) en allergische effecten zoals astma bij kinderen, maar ook daarbij is de prenatale blootstelling niet gemeten.^{61,62} Uit toxicologisch onderzoek blijkt overigens wel dat het biologisch plausibel is dat postnatale blootstelling aan ftalaten een effect heeft op het immuunsysteem.⁶³ Al met al schiet de bewijskracht in het geval van prenatale blootstelling volgens de commissie echter tekort om van een mogelijk causaal verband te kunnen spreken.

4.4 Conclusie

Voor PCBs en dioxineachtige stoffen is naar het oordeel van de commissie een causaal verband tussen prenatale blootstelling en verstoring van het immuunsysteem *aangetoond*. Voor perfluorverbindingen beoordeelt de commissie het verband met immunosuppressie als *waarschijnlijk*. In het geval van ftalaten schort het aan informatie voor nadere uitspraken over de causaliteit van het onderzochte verband.

Effecten op het zenuwstelsel

Neurologische systemen zijn nauw met elkaar verbonden en een bespreking per deeleffect zou een te beperkt beeld geven. Vandaar het belang van een samenhangende analyse. Daarbij bespreekt de commissie eerst de stoffen waarvoor het optreden van effecten op het zenuwstelsel aangetoond of waarschijnlijk wordt geacht. Vervolgens komen stoffen aan de orde waarvoor naar haar oordeel de causaliteitskwalificatie ‘mogelijk’ geldt.

5.1 Verwevenheid van effecten

5.1.1 *Een complex systeem*

De ontwikkeling van de hersenen is een complex proces. De zenuwcellen zijn onderling verbonden en vormen zo een netwerk. In wisselwerking met de omgeving waarin het kind opgroeit worden de gebruikte verbindingen uitgebouwd, terwijl andere niet gebruikte verbindingen worden afgebroken. Zo ontstaat een steeds complexer systeem. Daarbij zijn er verschillende zogeheten domeinen te onderscheiden die bepaalde gedragingen representeren, zoals het neuromusculaire, cognitieve, motorische en sensorische domein. Deze domeinen omvatten verschillende hersengebieden, die bovendien elk een eigen tijdspanne kennen waarin zij zich ontwikkelen en mogelijk extra gevoelig zijn voor de versturende invloed van blootstelling aan stoffen.

De zojuist geschetste complexiteit brengt met zich mee dat er een veelvoud aan aangrijpingspunten is voor chemische verstoring. Dat heeft gevolgen voor het epidemiologisch onderzoek. Zo heeft het testinstrumentarium in dergelijk onderzoek betrekking op bepaalde aspecten van de ontwikkeling van cognitieve, motorische en sensorische functies in kinderen, en is het niet één op één te relateren aan een enkel neurale systeem of hersengebied. De testinstrumenten bestaan vooral uit zogeheten *rating scales*, waarin de verschillende aspecten in de ontwikkeling in maat en getal worden weergegeven. Deze verschillende testen verschillen onderling sterk in zeggingskracht, betrouwbaarheid en validiteit, wat vergelijkingen en meta-analyses van effecten bemoeilijkt.⁶⁴

Werken met rating scales in epidemiologisch onderzoek naar effecten op het zenuwstelsel

In epidemiologisch onderzoek naar effecten op het zenuwstelsel wordt een groot aantal verschillende rating scales gebruikt (zie voor een overzicht bijvoorbeeld ⁶⁴). Een rating scale gebruikt categorieën om een effect te meten. Zo kan de intensiteit van een bepaald type gedrag bijvoorbeeld worden aangeduid op een schaal van 1 tot 10.

Veelgebruikte schalen voor gedrag zijn de Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS) en de Bayley Scales of Infant Development (BSID). Voor onderzoek naar de mogelijke effecten van stoffen op (de ontwikkeling van) cognitieve functies wordt gebruik gemaakt van (leeftijdspecifieke) rating scales (veelgebruikt zijn de Mental Development Index (MDI) van de Bayley Scales en de Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI)).

Epidemiologisch onderzoek naar de mentale ontwikkeling in de eerste twee levensjaren laat relatief weinig effecten zien; pas vanaf vier jaar wordt de mentale ontwikkeling een gevoeliger maat om neurotoxische effecten te kunnen detecteren.

In de meerderheid van de gevallen wordt gebruik gemaakt van intelligentie-tests zoals de WISC en de WIPPSI. Veel minder vaak worden neuropsychologische testbatterijen ingezet, die waarschijnlijk veel gevoeliger zijn.

Ook voor het onderzoeken van mogelijke effecten van stoffen op (de ontwikkeling van) motorische functies wordt gebruik gemaakt van (leeftijd-specifieke) rating scales (zoals de Psychomotor Development Index van de Bayley Scales of Infant Development, de Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS) en het motor cluster van de Neonatal Behavioral Assessment Scale).

5.1.2 *Overzicht per type effect*

De commissie heeft de effecten in eerste instantie als volgt ingedeeld: effecten op gedrag, effecten op de cognitie (onder meer leren en geheugen), effecten op de sensorische systemen (onder meer effecten op het audio- of visuele systeem), effecten op het autonome zenuwstelsel (bijvoorbeeld effecten op de ademhaling en hartslag, effecten op beweging (motorische systemen) en ontwikkelingsstoornissen, zoals autisme spectrum stoornissen en attention deficit/hyperactivity disorder.

In tabel 5 staat een overzicht van alle gevonden epidemiologische onderzoeken, gegroepeerd naar deze effecten en de verschillende stoffen of stofgroepen. Binnen de tabel is een indeling gemaakt op basis van de mate van bewijskracht. Voor de eerste zes stoffen in de tabel heeft de commissie een verband met effecten op het zenuwstelsel geclassificeerd als *aangetoond* of *waarschijnlijk*. Voor de tweede groep stoffen is het *mogelijk* dat er een causaal verband is tussen prenatale blootstelling en effecten op het zenuwstelsel. De commissie licht de classificatie van afzonderlijke stoffen toe in de paragrafen 5.2 en 5.3.

5.1.3 *Effecten in samenhangend beoordeeld*

In veel onderzoeken zijn verschillende rating scales gebruikt, met als gevolg grote verschillen in de breedte van de effecten die ze meten. Daarbij is vaak een grote overlap te zien met meerdere door de commissie onderscheiden deeleffecten. Gezien dit alles heeft de commissie besloten af te zien van een bespreking van de bewijskracht voor afzonderlijke deeleffecten op het zenuwstelsel en geeft zij slechts een oordeel over de effecten op het zenuwstelsel als geheel.

Er zijn nog twee andere redenen. Een daarvan is dat de verschillende effecten niet onafhankelijk van elkaar optreden. Zo kan een vermindering van de motorische en visuele functies van een klein kind ook de ontwikkeling van de cognitie

Table 5 Evidentie beperkt tot aangetoond of waarschijnlijk, zie toelichting in paragraaf 5.2.

	Gedrag	Cognitie (leren,geheugen, taal)	Sensorische systemen	Motorische systemen	Attentive-hyperactiviteit/ autism spectrum disorders
Lood	+ Plusquellec 2010 ⁶⁵ + Fraser 2005 ⁶⁶	+ Bellinger 2005 ⁶⁷ + Jeddrychowski 2009 ⁶⁸ + Téllez-Rojo 2006 ⁶⁹ + Al-Saleh 2009 ⁷⁰ + Schnaas 2006		+ Fraser 2005 ⁶⁶ + Depres 2005 ⁷¹ + Wasserman 2000 ⁷²	+ Eubig 2010 ⁷³
Methylkwik	+ Nakai 2002 ⁷⁴ – Torres-Sánchez 2009 + Marques 2009 ⁷⁵ + Suzuki 2010 ⁷⁶	+ Axelrad 2007 ^{77a}	+ Saint-Amour 2006 ⁷⁸	+ Suzuki 2010 ⁷⁶	
PCB's en dioxineachtige stoffen	+ Nakai 2002 ⁷⁴ + Park 2010 ⁷⁹ + Plusquellec 2010 ⁶⁵ + Ribas-Fito 2001 ⁸⁰ + Roze 2009 ³⁴ + Forns 2012 ⁸¹ – Suzuki 2010 ⁷⁶ – Grandjean 2012 ⁸² + Stewart 2003 ⁸³ + Wilhelm 2008 ⁸⁴	+ Jacobson 2002, + Jacobson 2003 ⁸⁵ + Walkowiak 2001 ⁸⁶ + Stewart 2008 ⁸³	– Longnecker 2004 ⁸⁷ + Vreugdenhil 2004 ⁸⁸ + Roze 2009 ³⁴ + Forns 2012 ⁸¹	+ Nakajima 2006 ⁸⁹ + Roze 2009 ³⁴ – Forns 2012 ⁸¹ + Saint-Amour 2006 ⁷⁸	+ Sagiv 2008 ⁹⁰ + Sagiv 2010 ⁹¹ + Sagiv 2012 ⁹² + Eubig 2010 ⁷³
Organofosfaten	+Engel 2011 ⁹³ + Eskanazi 2007 ⁹⁴ + Eskanazi 2008 ⁹⁵ + Eskanazi 2010 ⁹⁶ + Lovasi 2011 ⁹⁷ + Quirós-Alcalá 2011 ⁹⁸ + Rauh 2006 ⁹⁹ + Young 2005 ¹⁰⁰ + Engel 2007 ¹⁰¹ + Grandjean 2006 ¹⁰²	+ Rauh 2011 ¹⁰⁴			+ Marks 2010 ¹⁰⁵
PBDE	+ Harari 2010 ¹⁰³ + Chao 2011 ²⁸ + Roze 2009 ³⁴ + Herbstman 2010 ¹⁰⁶ + Shy 2011 ¹⁰⁷		+ Roze 2009 ³⁴	+ Roze 2009 ³⁴	+ Gascon 2010 ¹⁰⁸ + Hoffman 2012 ¹⁰⁹
DDT/DDE	– Fenster 2007 ¹¹⁰ – Pan 2009 ¹¹¹	+ Eskanazi 2006 ¹¹² + Ribas-Fito 2003 ²⁰ + Ribas-Fito 2006 ^{27,113}		+ Eubig 2010 ⁷³ + Torres-Sánchez 2007 ¹¹⁴ + Ribas-Fito 2003 ²⁷	+ Sagiv 2010 ⁹¹ + Sagiv 2012 ⁹²

^a Deze meta-analyse is gebaseerd op drie epidemiologische onderzoeken.

Tabel 5 (vervolg) Evidentie beperkt tot “mogelijk”, zie toelichting in paragraaf 5.3.

	Gedrag	Leren en geheugen	Sensorische systemen	Motorische systemen	attentive-hyperactiviteit/ autism spectrum disorders
Ftalaten	+ Engel 2009 ¹¹⁵ + Kim 2011 ¹¹⁶ + Whyatt 2012 ¹¹⁷ + Yoltan 2011 ¹¹⁸			+ Whyatt 2012 ¹¹⁷	+ Miodovnik 2011 ¹¹⁹
Cadmium	+ Kippler 2012 ¹²⁰				
Bisfenol A					– Miodovnik 2011 ¹¹⁹ + Braun 2011 ¹²¹ + Braun 2009 ¹²² + Perera 2012 ¹²³

beïnvloeden. Een andere reden is dat een beoordeling van de bewijskracht voor de afzonderlijke effecten de bewijskracht voor het totaal aan effecten op de ontwikkeling van het zenuwstelsel ‘verdunt’. Los van het voorgaande geeft een splitsing in deeleffecten in de tabel wel in één oogopslag de breedte van (onderzoeken naar) de werking van een stof op het zenuwstelsel weer.

Op hoofdlijnen heeft de commissie eveneens vastgesteld dat uitkomsten van neurotoxicologisch en gedragsonderzoek bij knaagdieren en primaten biologisch aannemelijk maakt wat in de epidemiologische onderzoeken waargenomen is.

5.2 Causaliteit aangetoond of waarschijnlijk

5.2.1 Lood

Lood is één van de best onderzochte neurotoxische stoffen. Zowel uit epidemiologische onderzoeken als uit dierexperimenten komen daarvoor overtuigende aanwijzingen naar voren. In de literatuur is men het er ook over eens dat hersenen in ontwikkeling gevoeliger zijn voor de neurotoxiciteit van lood dan volwassen hersenen.¹²⁴

In 2005 is een gecombineerde analyse gemaakt van een zevental epidemiologische onderzoeken waarin de relatie tussen de effecten van blootstelling aan lood op het IQ van kinderen is onderzocht.¹²⁵ Een opvallende uitkomst van deze analyse is dat deze relatie non-lineair is: concentraties onder de 20 µg lood per liter bloed laten een relatief grotere daling van het IQ zien dan daarboven. Hoewel het daarbij gaat om metingen van lood in bloed van kinderen en niet primair om prenatale blootstelling, en het onderliggende mechanisme voor deze non-lineariteit onduidelijk is, laten de onderzoeken wel duidelijk zien dat lood leidt tot neurologische ontwikkelingseffecten bij lage concentraties.

Dat beeld wordt bevestigd in meer recente epidemiologische onderzoeken waarin associaties zijn gevonden tussen prenatale blootstelling aan lood en de ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel. In een onderzoek van Jedrychowski e.a. werden 444 kinderen in de leeftijd van 1, 2 en 3 jaar onderzocht op mentale ontwikkeling, en dit werd gerelateerd aan de concentraties lood in navelstrengbloed.⁶⁸ Al bij concentraties lager dan 50 µg/L in navelstrengbloed werden effecten gevonden. Ook in andere vergelijkbare onderzoeken (metingen in matернаal bloed of navelstrengbloed en neurologische testen bij de kinderen) zijn effecten gevonden bij een lage prenatale blootstelling aan lood (minder dan 10 µg/dl).^{65,69,70,126}

De biologische plausibiliteit van deze verbanden blijkt uit proefdieronderzoek, dat laat zien dat lage concentraties lood leiden tot effecten op het gedrag en het leervermogen. Bovendien is er op moleculair niveau duidelijk evidentie dat loodeffecten veroorzaakt worden door de verdringing van calcium.¹²⁷ Daarnaast wijzen experimentele onderzoeken uit dat effecten van lood worden veroorzaakt door inwerking op de neurotransmissie, onder andere via effecten op de NMDA neurotransmitterreceptor.¹²⁸

5.2.2 *Methylkwik*

In de vorige eeuw heeft zich in de jaren vijftig in Japan en Irak een drietal incidenten voorgedaan waarbij een hoge prenatale blootstelling aan kwik bij moeders leidde tot dramatische gevolgen voor hun kinderen. Bij deze kinderen werden spasticiteit, blindheid en een sterke beperking van de verstandelijke vermogens gevonden. Later vond men ook bij een lagere blootstelling van zwangere vrouwen neurologische effecten bij hun kinderen. Axelrad e.a. integreerden de uitkomsten van drie epidemiologische onderzoeken naar de relatie tussen maternale blootstelling aan kwik en het IQ van hun kinderen. Zij vonden daarbij een daling van 0,18 IQ-punten per ppm kwiktoename in het haar van de moeders.⁷⁷

De epidemiologische onderzoeken laten dus duidelijke effecten zien van prenatale blootstelling op de ontwikkeling van het foetale zenuwstelsel, waarschijnlijk al bij zeer lage concentraties. De biologische plausibiliteit van deze bevindingen wordt bevestigd door toxicologisch onderzoek. Zo zijn er effecten van methylkwik op cognitieve, motorische en visuele functies gevonden bij zowel knaagdieren als apen.¹²⁹

5.2.3 *PCB's en dioxineachtige stoffen*

Een systematisch overzicht traceerde 11 cohorten waarin de relatie tussen prenatale blootstelling aan PCB's en de neurologische ontwikkeling van kinderen is onderzocht.¹³⁰ Vanwege verschillen in de toegepaste onderzoeksmethoden en gebruikte uitkomstmaten was het volgens de auteurs niet mogelijk om een meta-analyse uit te voeren. Ook waren niet telkens dezelfde PCB's en dioxines gemeten. Een aantal cohorten werd vooral door de consumptie van vis aan PCB's blootgesteld, waarbij ook de gelijktijdige aanwezigheid van methyalkwik een rol kan hebben gespeeld. Bij andere cohorten, waaronder enkele Nederlandse, zijn er echter voldoende aanwijzingen dat prenatale blootstelling aan achtergrondconcentraties van beide stofgroepen de neuromotorische en mentale ontwikkeling van kinderen ongunstig beïnvloedt. Ook Lundquist en collega's trekken die conclusie in een overzichtsartikel.¹³¹

Opmerkelijk is dat volgens twee onderzoeken ook hydroxy-metabolieten geassocieerd lijken te zijn met de neurologische ontwikkeling van kinderen.^{34,132} In beide onderzoeken vond men een verband met prenatale blootstelling zoals gemeten in matернаal of navelstrengbloed. Het betreffende effect zou ook via een verstoring van het schildklierhormoonsysteem kunnen zijn veroorzaakt. Hoe PCB's en hun hydroxy-metabolieten de neurologische ontwikkeling van kinderen beïnvloeden, is nog niet geheel opgehelderd.

Een veelheid aan toxicologisch onderzoek maakt duidelijk dat de onderzochte verbanden biologisch plausibel zijn. Het gaat hier om een groot aantal effecten op cognitieve functies en cellulaire en basale organisatieniveaus van de hersenen, waaronder verstoring van neurotransmissie en neuronale netwerken en verstoring van de neuronale ontwikkeling in de vroege levensfase.^{133,134}

5.2.4 *Organofosfaten*

In drie overzichtsartikelen zijn de gezondheidseffecten van organofosfaat bestrijdingsmiddelen nader geanalyseerd. Rosas concludeert dat onderzoek naar de effecten van prenatale blootstelling op jonge kinderen een negatief verband met de mentale ontwikkeling laat zien.¹³⁵ Volgens twee andere publicaties is er tevens een samenhang tussen een verhoogde blootstelling en neurologische functiestoornissen bij baby's. Eskenazi en anderen onderzochten de invloed van paraoxonase 1 (PON1) in een groot longitudinaal onderzoek in Californië in het eerste decennium van deze eeuw.⁹⁶ PON1 is een enzym dat organofosfaat bestrijdingsmiddelen afbreekt en daarmee de toxiciteit sterk vermindert. Deze werking

is echter genetisch bepaald en verschilt sterk per individu. Verder werd de blootstelling aan organofosfaten gemeten in de urine van zwangere vrouwen aan de hand van een metaboliet. Er werd hierbij een negatieve relatie gevonden tussen verhoogde hoeveelheden metaboliet bij de moeders en de mentale ontwikkeling van tweejarige kinderen. Verder wees dit onderzoek op een duidelijke genetische invloed: bij kinderen met lagere PON1-activiteit was het effect op de mentale ontwikkeling groter. In een ander systematisch overzichtartikel worden epidemiologische onderzoeken beschreven waaruit met name verbanden naar voren komen tussen prenatale blootstelling aan organofosfaten en verschillende effecten op de neurologische ontwikkeling bij pasgeborenen, tweejarige kinderen, zevenjarige kinderen en pubers.¹³⁶

Uit toxicologisch onderzoek met proefdieren blijkt de biologische plausibiliteit van de onderzochte verbanden. Zo kunnen organofosfaten negatieve effecten hebben op cognitieve functies en gedrag, onder andere via remming van de acetylcholine esterase-activiteit.¹³⁷ Dit enzym breekt de neurotransmitter acetylcholine af; remming hiervan kan dus leiden tot overstimulatie. Daarnaast zijn deze bestrijdingsmiddelen direct toxisch voor zenuwcellen bij lagere concentraties dan die waarbij acetylcholine esterase-remming te zien is.¹³⁸ De ontwikkeling van zenuwcellen in de vroege levensfase kan daardoor bijvoorbeeld worden geschaad.

5.2.5 *PBDE's*

Er zijn enkele epidemiologische onderzoeken gedaan naar de gezondheidseffecten van prenatale blootstelling aan PBDE's. Het betrof wel steeds betrekkelijk kleine groepen. In de meeste onderzoeken werden effecten op de neurologische ontwikkeling gevonden.^{28,34,107,108} Een duidelijk patroon in die effecten is echter niet te zien, mogelijk omdat het om mengsels met verschillende samenstellingen ging.

Een grote hoeveelheid proefdieronderzoek maakt de neurotoxische werking van PBDE's aannemelijk. De neurotoxische effecten omvatten gedragsveranderingen, structurele beïnvloeding van diverse celprocessen en functionele veranderingen in de hersenen.¹³⁹

5.2.6 *DDT en DDE*

Korrick concludeert in een recent overzichtartikel dat prenatale blootstelling aan DDT en DDE de motorische en cognitieve ontwikkeling van kinderen ongunstig kan beïnvloeden.¹³⁷ Volgens een ander onderzoek zijn zulke effecten nog op vijf-

jarige leeftijd waarneembaar.¹¹³ Rosas en Eskenazi komen tot vergelijkbare conclusies, maar wijzen ook op soms uiteenlopende uitkomsten.¹³⁵ Die zouden kunnen samenhangen met verschillen in blootstelling en schattingen van die blootstelling.

Dat deze verbanden biologisch plausibel zijn blijkt uit toxicologisch onderzoek. Dit laat zien dat zich effecten voordoen op de cognitieve functies en het gedrag van proefdieren, enerzijds via verstoring van de schildklierhormonen en anderzijds door meer directe effecten op de neurotransmissie, onder andere via effecten op de calciumhuishouding en ionkanalen in zenuwcellen.¹³⁴

5.3 Causaliteit mogelijk

5.3.1 *Ftalaten*

Er zijn enkele epidemiologische onderzoeken die erop duiden dat prenatale of vroege postnatale blootstelling aan ftalaten schade aan het zenuwstelsel kan veroorzaken.¹¹⁵⁻¹¹⁹ Methodologisch vertonen de onderzoeken echter duidelijke tekortkomingen, onder meer op het punt van de blootstellingsmetingen.

Toxicologisch onderzoek leert echter dat ftalaten negatieve effecten kunnen hebben op de hippocampus, de neuronale differentiatie van zenuwcellen, de calcium homeostase en signaaltransductieprocessen.¹⁴⁰ Vanuit mechanistisch oogpunt luidt dus de conclusie dat het om biologische plausibele verbanden gaat.

5.3.2 *Cadmium*

Epidemiologisch onderzoek is hier schaars. Wel vond Kippler in Bangladesh een verband tussen prenatale blootstelling aan cadmium en effecten op het IQ bij kinderen op de leeftijd van vijf jaar.¹²⁰ De blootstelling werd zowel prenataal gemeten bij 1.300 zwangere vrouwen als later bij hun kinderen op vijfjarige leeftijd. Bovendien werd gecorrigeerd voor diverse vertekenende factoren, waaronder de blootstelling aan lood en arseen.

Biologische plausibiliteit van het verband wordt bevestigd in toxicologisch onderzoek. Zo zijn er effecten gevonden op markers voor het dopaminesysteem bij kinderen.¹⁴¹ Dierexperimenteel onderzoek laat eveneens effecten zien op neurotransmitters en de differentiatie van neuronen^{142,143} en op gedrag.¹⁴⁴

5.3.3 *Bisfenol A (BPA)*

Zoals de commissie in hoofdstuk 6 verder zal toelichten, is er in de laatste tijd veel ongerustheid over BPA. Over het verband tussen prenatale blootstelling aan BPA en effecten op het zenuwstelsel is de epidemiologische gegevensbasis echter beperkt.^{119,121-123} Miodovnik en collega's zochten naar mogelijke effecten op sociaal gedrag maar vonden geen associatie.¹⁴⁵ Wel zijn er enkele aanwijzingen voor mogelijke verschillen tussen jongens en meisjes in gedrag en agressie na prenatale blootstelling.¹²¹⁻¹²³

Wat we uit toxicologisch onderzoek bij knaagdieren en apen weten over gedragseffecten en het werkingsmechanisme van BPA maakt het biologisch plausibel dat de bedoelde effecten op het zenuwstelsel kunnen optreden.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ De vraag is echter of de huidige achtergrondblootstelling bij mens, nader besproken in hoofdstuk 7, vergelijkbaar is met de dierexperimentele blootstellingniveaus.

5.4 **Conclusie**

Samenvattend stelt de commissie vast dat het voor alle hierboven beschouwde stoffen biologisch plausibel is dat ze het zenuwstelsel kunnen schaden. Daarbij is vooral blootstelling in de vroege levensfase een belangrijke risicofactor. De verschillen in de bewijskrachtscore voor causaliteit vloeien voort uit de zeggingskracht van het beschikbare epidemiologische onderzoek. Alles afwegende acht de commissie de causaliteit van de betreffende verbanden *aangetoond* voor lood, methylkwik, organofosfaten en PCB's en dioxineachtige stoffen. In het geval van PBDE's en DDT en DDE is naar haar oordeel de causaliteit van de verbanden *waarschijnlijk*. Voor ftalaten, cadmium en BPA geldt de kwalificatie *mogelijk*.

Overige effecten

Dit hoofdstuk gaat over de vierde categorie effecten. Achtereenvolgens passeren chronische aandoeningen en aangeboren en andere afwijkingen de revue. Relevante epidemiologische gegevens blijken hier relatief schaars.

6.1 Chronische aandoeningen

Chronische aandoeningen hebben doorgaans een multifactoriële oorsprong en komen veelal tot uitdrukking in het latere leven. Daardoor is het vaak lastig aan te tonen dat ze – mede – hun oorsprong vinden in de foetale ontwikkeling.

6.1.1 *Kinderleukemie*

Eind 2012 verscheen een advies van een gezamenlijke commissie van de Gezondheidsraad en de Belgische Hoge Gezondheidsraad over de relatie tussen kinderleukemie en omgevingsfactoren, waaronder bestrijdingsmiddelen.¹⁴⁹ De daar gehanteerde beoordelingsmethodiek is goed vergelijkbaar met die van de commissie. Vandaar dat zij de conclusies overneemt en voor nadere details naar dat advies verwijst.

Op basis van enkele systematische overzichtsuitikelen wordt geconcludeerd dat een causaal verband tussen prenatale blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en het optreden van acute lymfatische leukemie *waarschijnlijk* is.^{134,135} Voor de

minder vaak voorkomende myeloïde vorm van deze ziekte wordt een causaal verband *mogelijk* geacht.

Gelet op de grote diversiteit aan onderzochte stoffen is een onderverdeling naar specifieke groepen bestrijdingsmiddelen niet mogelijk.

6.1.2 Overige chronische ziekten

Gump en collega's vonden een associatie tussen prenatale blootstelling aan lood en cardiovasculaire effecten bij kinderen op negenjarige leeftijd.¹⁵⁰ Vooral nog is dit echter het enige onderzoek dat beschikbaar is, met bovendien een kleine onderzoekspopulatie. Door deze beperkte informatie kan een causale relatie door de commissie slechts als *mogelijk* bestempeld worden.

6.2 Aangeboren en andere afwijkingen

De commissie heeft vastgesteld dat de meeste epidemiologische onderzoeken op dit terrein niet voldoen aan de beide essentiële selectiecriteria: de gegevens moeten betrekking hebben op pre- of postnatale blootstelling en die blootstelling moet zijn gemeten (zie bijlage C).

Uitzondering vormen enkele onderzoeken naar effecten van blootstelling aan PCB's en dioxineachtige stoffen. Een meta-analyse van 15 onderzoeken onder 12 verschillende Europese geboortecohorten over de periode 1990-2008 laat een verband zien tussen prenatale blootstelling aan PCB's en een lager geboortegewicht.¹⁵¹ Daarnaast komt uit een onlangs gepubliceerd onderzoek uit Griekenland en Spanje naar voren dat prenatale blootstelling aan dioxineachtige stoffen een negatieve relatie heeft met de anogenitale afstand bij mannelijke baby's.¹⁵² Dit effect wordt bij zowel mens als dier gezien als een belangrijke maat voor de negatieve beïnvloeding van de mannelijke ontwikkeling in de prenatale fase. Van belang is bovendien dat het hierbij gaat om maternale bloedconcentraties van relatief recente datum, namelijk de periode 2007-2008. Een grote hoeveelheid toxicologische onderzoeken maakt deze epidemiologische bevindingen biologisch plausibel. Vandaar dat de commissie met name een causaal verband tussen de onderhavige blootstelling en een lager geboortegewicht *aangetoond* acht.

Onlangs zijn de uitkomsten van een Nederlands epidemiologisch onderzoek naar prenatale blootstelling aan bisfenol A (BPA) gepubliceerd.¹⁵³ In dat onderzoek vond men een associatie tussen urinegehalten BPA en groeivertraging van de foetus. Gezien de beperkte omvang van dit onderzoek is naar het oordeel van de commissie aanvullend epidemiologisch onderzoek nodig om deze bevindingen te kunnen bevestigen. Van den Berg en Sly hebben recent deze epidemiologi-

sche gegevens, de uitkomsten van dierexperimenteel onderzoek en informatie over de achtergrondblootstelling geëvalueerd.¹⁵⁴ Zij concluderen dat proefdieronderzoek bij voor de mens relevante lichaamsconcentraties effecten in de prenatale fase biologisch aannemelijk maakt.

Er zijn aanwijzingen dat veel potentiële gezondheidseffecten veroorzaakt kunnen worden door interactie van BPA met vrouwelijke hormoonreceptoren, met name tijdens de ontwikkeling in de vroege levensfase. Internationaal is er daarom veel aandacht voor deze stof. Zo werkt EFSA momenteel aan een uitvoerig wetenschappelijk overzichtsrapport.¹⁵⁵ Bij de huidige stand van kennis meent de commissie dat een causaal verband tussen groeivertraging en prenatale blootstelling aan BPA *mogelijk* is.

Gezondheidseffecten in Nederland

In de vorige hoofdstukken heeft de commissie onderzocht welke stoffen bij bepaalde niveaus van prenatale blootstelling gezondheidsschade kunnen veroorzaken. Voor vier (groepen) stoffen is dat naar haar oordeel aangetoond (lood, (methyl)kwik, PCB's en dioxineachtige stoffen en organofosfaten), voor drie waarschijnlijk (DDT/DDE, PBDE's en perfluorverbindingen) en voor drie mogelijk (ftalaten, cadmium en bisfenol A). Nu gaat zij voor ieder van deze drie categorieën stoffen na of gezondheidseffecten zich ook in Nederland voorgedaan hebben of nog steeds voordoen, en hoe zeker we daarvan zijn. Daartoe is informatie nodig over prenatale blootstellingsniveaus in ons land. Tevens komt aan de orde of beleidsmaatregelen gericht op verlaging van die niveaus succes hebben gehad en of er nog verdere reductiemogelijkheden zijn.

7.1 Van blootstelling naar risicoschatting: opmerkingen vooraf

De commissie noemde in hoofdstuk 2 al enkele punten in verband met blootstellingmetingen. Om te beginnen nog even wat in dit advies onder prenatiaal wordt verstaan: het betreft de hele periode voorafgaand aan de geboorte plus ongeveer het eerste levensjaar. Uit de vorige hoofdstukken werd duidelijk dat blootstelling op verschillende manieren gemeten wordt, afhankelijk van onder meer de eigenschappen van de onderzochte stof (bijvoorbeeld hoe snel die wordt omgezet of uitgescheiden) en de onderzoeksopzet. Het gaat meestal om concentraties in

urine, bloed of serum van de moeder of van de pasgeborene of om concentraties in moedermelk.

Het liefst beschikken we uiteraard over actuele Nederlandse gegevens over prenatale blootstelling. Bij andere metingen in het kader van (Nederlands of buitenlands) epidemiologisch onderzoek moet steeds worden beoordeeld in hoeverre de gevonden concentratiewaarden naar verwachting overeenkomen met actuele blootstellingsniveaus in ons land. Verder hebben we in dergelijk onderzoek doorgaans te maken met blootstelling aan mengsels van stoffen. Telkens zal men dus ook moeten nagaan hoe vergelijkbaar het onderzochte mengsel is met de huidige blootstellings situatie.

Op basis van epidemiologische gegevens zoals die in de vorige hoofdstukken besproken zijn, valt in beginsel rechtstreeks in te schatten welke gezondheidseffecten bij bepaalde niveaus van blootstelling optreden. Onder verwijzing naar de daar besproken literatuur gaat de commissie in de volgende paragrafen nader in op ijkpunten voor een gezondheidskundige beoordeling van de situatie in ons land. Het kan zijn dat de actuele blootstelling onder een drempelwaarde ligt. Effecten zijn dan niet te verwachten. Binnen het bestek van dit advies voert het te ver om voor elke onderzochte stof een kwantitatieve risicoschatting te maken. Gekoppeld aan de kwalitatieve bewijskrachtscores voor oorzakelijkheid (aange-toond, waarschijnlijk, mogelijk) beperkt de commissie zich hier tot een kwalita-tief antwoord op de vraag of zich gezondheidseffecten in ons land hebben voorgedaan of nog voordoen: ja, nee, of onzeker. Wel geeft zij in overweging om voor bepaalde probleemstoffen een nadere kwantitatieve risicoanalyse te verrich-ten. Het effect van beleidsmaatregelen op blootstellingsconcentraties wordt navenant beoordeeld: ja, nee, of beperkt. Ook in dit geval geeft de commissie een beoordeling op hoofdlijnen, in het besef dat succesvol beleid vaak een zaak van lange adem en internationale samenwerking is.

7.2 Stoffen waarvoor de causaliteit aangetoond of waarschijnlijk is

7.2.1 Lood

Bronnen en blootstelling van de foetus

Het loodgehalte in maternaal bloed hangt af van twee processen. Enerzijds is er de externe opname via voedsel, drinkwater of roken. Anderzijds kan lood in het bloed terechtkomen door metabolisme vanuit de botten tijdens de zwangerschap. Zo wordt de foetus dus ook blootgesteld aan lood dat de moeder in het verleden heeft opgenomen.

Blootstelling van de Nederlandse bevolking

De EFSA (European Food Safety Authority) heeft in 2010 berekend hoeveel lood Nederlandse vrouwen tussen 20 en 40 jaar gemiddeld via de voeding innemen. Dat is ongeveer 0,5 µg/kg lichaamsgewicht.¹²⁷ Dit komt overeen met een loodgehalte van 12 µg/l bloed. Recente metingen uit Vlaanderen geven eenzelfde niveau te zien: 11 µg/l. Verder bleek het loodgehalte bij kinderen in 2005 ongeveer 15-20 µg/l te bedragen.¹⁵⁶

Risicoschatting

Voor de risicoschatting vindt de commissie de analyse van het CONTAM-panel van de EFSA een bruikbaar ijkpunt.¹²⁷ Dit panel berekent een zogeheten BMDL₀₁, met als uitkomst 12 µg/l. BMDL₀₁ staat voor de ondergrens van een 95%-betrouwbaarheidsinterval van een *Bench Mark Dose* behorend bij een *Bench Mark Response* van 1 IQ-puntverlies. Deze waarde is gekozen omdat er aanwijzingen zijn dat een verschuiving op populatieniveau van het IQ met 1 punt de sociaaleconomische positie en arbeidsproductiviteit van een bevolking ongunstig beïnvloedt. Volgens het panel is de zich ontwikkelende foetus zeker zo gevoelig als het jonge kind, waarop de berekeningen betrekking hadden. Vergelijking van blootstellingsniveaus met de BMDL₀₁ leert dan dat nog steeds effecten op het IQ te verwachten zijn.

Beleid

Sinds eind jaren tachtig van de vorige eeuw is de blootstelling aan lood sterk afgenomen, vooral door het uitfasen van lood in benzine.¹⁵⁷ Verdere reductie is echter maar beperkt mogelijk. Weliswaar kan de atmosferische depositie van lood door industrieën en de blootstelling via drinkwater nog worden verlaagd, maar voor de inname via voedsel zijn de reductiemogelijkheden beperkt. Het in de bodem aanwezige lood blijft namelijk in de voedselketen terecht komen.

7.2.2 Methykwik

Bronnen en blootstelling van de foetus

Consumptie van vis tijdens de zwangerschap is veruit de belangrijkste bron van blootstelling van de foetus aan methykwik. De hoogste concentraties worden gemeten in de top van de voedselketen, en dus in roofvissen (zoals tonijn).

Blootstelling van de Nederlandse bevolking

Volgens berekeningen van de EFSA wordt de Nederlandse consument gemiddeld blootgesteld aan ongeveer 0,014 µg/kg/dag.¹⁵⁸ In België gemeten gehaltenes methylkwik in navelstrengbloed bleken te variëren van 0,4 tot 2,16 µg/l.¹⁵⁶

Risicoschatting

Ook in dit geval heeft de EFSA een BMDL afgeleid voor een bepaalde IQ-verschuiving in een populatie: 58 µg/l (navelstrengbloed). Een veiligheidsfactor 10 werd toegepast voor de bepaling van de zogeheten toelaatbare dagelijkse inname: 5,8 µg/l.¹⁵⁸ Die waarde komt overeen met een inname via voedsel van 0,1 µg/kg/dag. Op basis van de beschikbare gegevens is het bij een gemiddelde visconsumptie dus niet aannemelijk dat zich neurologische schade bij het nageslacht voordoet. Ook bij een hoge consumptie van tonijn is dat niet zonder meer aannemelijk. Wel adviseert de Voedsel en Waren Autoriteit zwangere vrouwen om uit voorzorg met die consumptie terughoudend te zijn.¹⁵⁹

Beleid

Al voor 2000 hebben het verminderd gebruik van kwik in allerlei producten en andere maatregelen de uitstoot van kwik naar het milieu sterk teruggedrongen.¹⁵⁷ Door de persistentie van kwik in de waterbodem zullen de gehaltenes in Nederlandse vis echter maar langzaam dalen.

7.2.3 *PCB's en dioxineachtige stoffen*

Bronnen en blootstelling van de foetus

De afgelopen decennia is er een aanzienlijke reductie bewerkstelligd in de achtergrondblootstelling aan PCB's en dioxineachtige stoffen. Dit kan men terugzien in de dalende gehaltenes van deze stoffen in moedermelk en bloed. Deze stoffen en hun metaboliëten kunnen via de placenta naar de foetus worden getransporteerd.

Blootstelling van de Nederlandse bevolking

Voor Nederland zijn er het afgelopen decennium geen goede meetgegevens meer voorhanden. Gegevens uit de ons omringende landen zijn er wel. De WHO en

UNEP concluderen in een recente evaluatie dat in veel industrieel ontwikkelde landen de prenatale blootstelling aan deze stoffen nog steeds te hoog is. Voor Nederland is dat volgens de commissie niet anders.

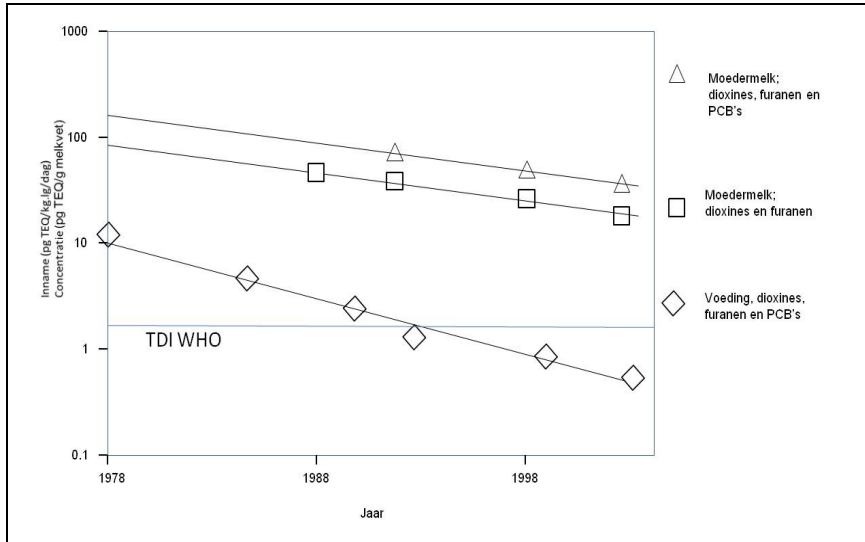
Risicoschatting

Zoals de commissie in de voorgaande hoofdstukken heeft toegelicht, blijkt uit ouder Nederlands epidemiologisch onderzoek dat blootstelling aan deze stoffen diverse vormen van gezondheidsschade veroorzaakt heeft.^{34,48,49,88,160} Volgens de WHO en UNEP is de huidige blootstelling van de zuigeling via de moedermelk nog een factor 10 tot 100 hoger dan gezondheidskundig wenselijk zou zijn. Via zowel pre- als postnatale blootstelling zouden subtiele, wellicht reversibele, effecten nog steeds kunnen optreden. Wel wordt hieraan toegevoegd dat de gezondheidsrisico's in de prenatale fase waarschijnlijk het grootst zijn. Het ongeïmmiteerd geven van borstvoeding zou nog steeds gerechtvaardigd zijn, vooral vanwege de voordelen voor de gezondheid van het kind.

Beleid

Figuur 1 laat wel zien dat door milieumaatregelen de blootstelling gestaag gedaald is en voor voeding inmiddels onder de door de WHO afgeleide toelaatbare dagelijkse inname (TDI) ligt. Beleidsmatig is de Nederlandse overheid adequaat te werk gegaan bij het terugdringen van die blootstelling. Verdere reductie is niet mogelijk vanwege de persistentie van deze stoffen in het milieu en de voedselketen.

Voor moedermelk is eveneens sprake van een afnemende blootstelling, maar wordt de norm nog steeds ruim overschreden. Verdere daling van die blootstelling blijft dus van belang. Ook hier speelt de persistentie van deze stoffen ons echter parten.



Figuur 1 Inname via voedsel en concentraties in moedermelk van PCB's en dioxineachtige stoffen in Nederland. Overgenomen uit¹⁶¹.

7.2.4 Organofosfaten

Bronnen en blootstelling van de foetus

Hoewel een aantal van de oudere – en meer schadelijke – organofosfaten inmiddels uit de handel is genomen, kunnen deze bestrijdingsmiddelen nog steeds worden aangetroffen in de Nederlandse bevolking. Overdracht via de placenta naar de foetus is nog steeds mogelijk.

Blootstelling van de Nederlandse bevolking

In het zogeheten Generatie-R (R staat voor Rotterdam) onderzoek zijn in 2002 in de urine van 100 zwangere vrouwen de concentraties van verschillende metabolieten van organofosfaten gemeten.¹⁶² De gemiddelde concentratie van één van de belangrijkste metabolieten: DAP (dialkylfosfaat) bedroeg 183 nmol/L. Deze waarde is hoger dan de waarde voor DAP die is gemeten in een Noors onderzoek¹⁶³: 118 nmol/L.

Risicoschatting

De in Nederland gemeten waarde is eveneens hoger dan de waarden die zijn gemeten in twee grote onderzoeken in de Verenigde Staten (het CHES cohort uit New York en het CHAMACOS cohort in Californië). Bij het CHES cohort werd een gemiddelde concentratie DAP gemeten van 82 nmol/L.¹⁰¹ Bij het CHAMACOS cohort liepen de gemeten gemiddelde waarden van DAP uiteen van 109 tot 142 nmol/L.^{94,98,100,164} Het is volgens de commissie dan ook aannemelijk dat zich in Nederland effecten hebben voorgedaan.

Beleid

Aangezien de afgelopen jaren steeds minder organofosfaten als bestrijdingsmiddelen zijn toegelaten in ons land, is het onzeker of van die effecten nog steeds sprake is.

7.2.5 DDT en DDE

Bronnen en blootstelling van de foetus

De WHO monitort met tussenpozen van ongeveer vijf jaar concentraties DDT en DDE in moedermelk.¹⁶⁵ In Nederland zijn de concentraties de afgelopen decennia sterk afgenomen en nu al geruime tijd stabiel. Via de placenta en moedermelk kunnen deze stoffen wel foetus en kind bereiken.

Blootstelling van de Nederlandse bevolking

Nederland neemt niet meer deel aan het WHO-project, maar over de omstandigheden in onze buurlanden België en Duitsland is wel informatie beschikbaar. Daar bedraagt de gemiddelde concentratie van DDT en DDE in moedermelk circa 10 µg/kg vetgewicht.¹⁶⁶ Er is volgens de commissie geen reden om aan te nemen dat die concentratie in ons land hier duidelijk van afwijkt.

Risicoschatting

Bij de meeste epidemiologische onderzoeken gaat het om de situatie in de jaren tachtig en negentig van de vorige eeuw, toen er nog sprake was van relatief hoge niveaus van blootstelling aan DDT en DDE. Daarbij werden effecten gevonden op de motorische en cognitieve ontwikkeling van kinderen. Ook op latere leeftijd

waren die effecten nog meetbaar. De WHO heeft voor DDT en DDE een dagelijkse toelaatbare inname afgeleid van 2.300 µg/kg vetgewicht.¹⁶⁶ De huidige blootstellingniveaus liggen daar ver onder, zodat volgens de commissie nu geen gezondheidsschade meer te verwachten is.

Beleid

Met het verbod op het gebruik van dit bestrijdingsmiddel is beleidsmatig alles gedaan wat mogelijk is.

7.2.6 PBDE's

Bronnen en blootstelling van de foetus

Blootstelling vindt enerzijds plaats via de voedselketen en anderzijds via huisraad en huisstof. De laatste twee decennia is die blootstelling duidelijk gedaald. Gezien het verbod op het gebruik van deze vlamvertragers in onder andere huisraad zal de daling de komende jaren vrijwel zeker doorzetten. Toch zal er nog lange tijd een achtergrondblootstelling via de voeding blijven, omdat deze stoffen maar langzaam uit het milieu verdwijnen. Daarmee blijft ook de foetus blootgesteld, en via de moedermelk het kind eveneens.

Blootstelling van de Nederlandse bevolking

Opmerkelijk is dat de gemeten concentraties PBDE's in Europa ongeveer een orde van grootte lager liggen dan die in de Verenigde Staten.¹⁶⁷ Het verschil lijkt toegeschreven te kunnen worden aan de strengere Amerikaanse normen voor brandveiligheid: daardoor bevatten bepaalde Amerikaanse consumentenproducten veel hogere gehalten aan vlamvertragers. Blootstelling aan PBDE's via voedsel is in beide populaties wel vergelijkbaar. Een uitgebreid onderzoek naar de gehalten PBDE 47 in moedermelk, de PBDE congenere die altijd gemeten wordt, gaf de volgende resultaten te zien: in Europese landen lag die tussen 0,11 en 2,7 ng/g lw (lipid weight) en in de Verenigde Staten tussen 7,9 en 18,4 ng/g lw.¹⁶⁷ In Nederlands onderzoek is ook de concentratie PBDE 47 in maternaal serum gemeten: 2,4 ng/g lw.¹⁶⁷

Risicoschatting

De commissie wees in hoofdstuk 5 op de uitkomsten van, onder meer, een Nederlands onderzoek onder een relatief kleine groep kinderen (uit 2001-2002).³⁴ Bij een gemiddelde concentratie PBDE 47 in maternaal serum van 0,9 ng/g lw werden het motorisch vermogen, het gedrag en de visuele perceptie ongunstig beïnvloed. Op basis van een vergelijking met de beschikbare blootstellinggegevens acht de commissie het aannemelijk dat zich in Nederland gezondheidseffecten hebben voorgedaan. Mogelijk zijn dergelijke effecten ook nu nog te verwachten.

Beleid

Sinds 2006 is het gebruik van PBDE's verboden, met uitzondering van de hoogst gebromeerde verbinding. Mede door de lange halfwaardetijd dalen de concentraties echter maar langzaam, zoals blijkt uit metingen bij Duitse kinderen.¹⁶⁸

7.2.7 Perfluorverbindingen

Bronnen en blootstelling van de foetus

Perfluorverbindingen worden al sinds de jaren vijftig van de vorige eeuw gebruikt bij tal van industriële processen, van oppervlaktebehandeling van tapijten tot de productie van anti-aanbakpannen. PFOS is de meest toegepaste verbinding en belangrijkste indicator voor blootstelling aan (mengsels van) perfluorverbindingen, gevolgd door PFOA. PFOS en PFOA komen altijd samen voor.

Blootstelling van de Nederlandse bevolking

Onderzoek bij een aantal geboortecohorten in ons omringende landen gaf mediane concentraties PFOS in plasma van zwangere vrouwen te zien tussen 8,6 en 33,4 µg/l.¹⁶⁹

Risicoschatting

Twee in hoofdstuk 4 beschreven onderzoeken wezen op verbanden tussen prenatale blootstelling aan PFOS en PFOA en enkele gezondheidseffecten, namelijk een lagere vaccinatierespons bij kinderen en een verhoogde incidentie van verkoudheid en darminfecties.^{57,58} De mediane PFOS concentraties waren 5,6 µg/l

en 27 µg/l. De gemeten blootstellingsniveaus liggen in hetzelfde bereik, zodat het aannemelijk is dat zich in ons land dit soort effecten hebben voorgedaan.

Beleid

Ook voor PFOS is sinds 2006 het gebruik aan banden gelegd en de concentratie in plasma daalt¹⁶⁹, zij het langzaam. Effecten zijn wellicht ook nu nog te verwachten.

7.3 Stoffen waarvoor de causaliteit mogelijk geacht wordt

7.3.1 Ftalaten

Bronnen en blootstelling van de foetus

Ftalaten zijn of worden toegepast in onder meer speelgoed, verven, medische apparaten (tubes en slangen), kabels en voedselverpakkingen. Via de placenta kunnen deze stoffen de foetus bereiken.

Blootstelling van de Nederlandse bevolking

We beschikken over blootstellinggegevens uit Nederland en andere Europese landen.^{162,163,170-172} Het gaat daarbij om concentraties van metabolieten van DEHP en DBP gemeten in de urine van zwangere vrouwen. De som van de concentraties van de vier metabolieten van DEHP bedroeg in het Nederlandse Generatie-R onderzoek 56 µg/l.¹⁶² Die waarde ligt binnen het bereik van de gemeten concentraties in vier Europese onderzoeken: 54 tot 162 µg/l.^{163,170-172} Voor een metaboliet van DBP was de Nederlandse waarde 43,3 µg/l en het bereik van de Europese concentraties 27 tot 58 µg/l.

Risicoschatting

De gemeten concentraties in de in hoofdstuk 5 besproken epidemiologische onderzoeken zijn van dezelfde orde van grootte als de zojuist vermelde waarden. Daarom acht de commissie het aannemelijk dat zich effecten op het gedrag hebben kunnen voordoen. De toevoeging ‘kunnen’ is hier essentieel, omdat de bewijskracht voor causaliteit door de commissie als ‘mogelijk’ en niet als ‘aangetoond’ of ‘waarschijnlijk’ beoordeeld is.

Beleid

Door maatregelen van de EU is het gebruik van een aantal ftalaten, waaronder DEHP en DBP, de afgelopen jaren teruggedrongen. Of zich de bedoelde effecten nu nog kunnen voordoen, is bij de afgenomen concentraties onzeker.

Een speciale risicogroep voor blootstelling aan de metaboliet van DEHP zijn pasgeborenen op intensive care afdelingen. Bij deze groep is een (intraveneuze) concentratie gemeten van 22,6 mg/kg lichaamsgewicht per dag, als gevolg van het gebruik van medische materialen die DEHP bevatten (onder andere slangen voor transfusie).¹⁷³ Deze meetwaarde ligt ver boven de toelaatbare dagelijkse inname van 0,05 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Er zijn aanwijzingen dat een dergelijk niveau van blootstelling gepaard gaat met het optreden van hepatoblastomen en een verhoogde incidentie van longschade. Nader onderzoek zal hierover uitsluitsel moeten bieden.

7.3.2 Cadmium

Bronnen en blootstelling van de foetus

Cadmium komt van nature voor in de (water)bodem. De gehalten zijn in de loop der tijd door de kunstmest- en metaalindustrie in veel gebieden verhoogd. Belangrijkste bronnen van blootstelling zijn voedsel en tabaksrook. Cadmium komt via het bloed van de moeder in de foetus terecht.

Blootstelling van de Nederlandse bevolking

Vaak wordt de blootstelling aan cadmium bepaald als de hoeveelheid per gram creatinine in de urine van zwangere vrouwen. Analyse van een tiental onderzoeken liet volgens EFSA zien dat de 95-percentiel waarde van de blootstelling aan cadmium tussen 0,6 en 1,8 µg/g creatinine ligt.¹⁷⁴ Uitkomsten van een onderzoek van het RIVM onder Nederlandse volwassenen waren daarmee in goede overeenstemming: de gevonden 95-percentiel waarde bedroeg 1,35 µg/g creatinine.¹⁷⁵

Risicoschatting

De commissie wees in hoofdstuk 5 op een buitenlands onderzoek waarbij een verband werd gevonden tussen prenatale blootstelling aan cadmium en effecten op het IQ bij vijfjarige kinderen.¹²⁰ Die effecten deden zich voor bij een concen-

tratie van 1,4 µg/g creatinine. Deze waarde is vrijwel gelijk aan de Nederlandse meetgegevens. Naar het oordeel van de commissie zouden zich dus effecten van prenatale blootstelling aan cadmium hebben kunnen voordoen.

Beleid

Die mogelijkheid is er volgens de commissie nog steeds. Dit heeft te maken met de al genoemde aanwezigheid van cadmium in de bodem: die zal de komende jaren niet veranderen en daarmee de blootstelling via voedsel evenmin.

7.3.3 *Bisfenol A*

Bronnen en blootstelling van de foetus

Het gebruik van Bisfenol A (BPA) in voedingsverpakkingen is de belangrijkste bron van blootstelling. BPA is een stof die niet accumuleert in het vetweefsel, zodat blootstelling via de moedermelk beperkt zal zijn. BPA passeert de placenta echter eenvoudig. Verder heeft de foetus slechts een beperkte capaciteit om deze stof te metaboliseren en is voor metabolisatie en uitscheiding afhankelijk van de moeder.

Blootstelling van de Nederlandse bevolking

Ook hier verschaft het Generatie-R onderzoek informatie over blootstellingsniveaus in Nederland.¹⁶² De gemiddelde concentratie BPA in de urine van zwangere vrouwen bedroeg 1,2 µg/l. Deze waarde stemt goed overeen met meetgegevens uit het buitenland, waar de gemiddelde concentraties bij volwassenen uiteenliepen van 0,58 tot 4,3 µg/l.¹⁷⁶

Risicoschatting

In de hoofdstukken 5 en 6 passeerden enkele kleine epidemiologische onderzoeken de revue. Daarin werden associaties gevonden met effecten op sociaal gedrag, agressie, autismespectrumstoornissen en groeivertraging van de foetus. De gemiddelde concentraties BPA varieerden hierbij van ongeveer 1,2 tot ongeveer 2,0 µg/l. Op basis van vergelijking van deze waarden met de gemeten blootstellingsniveaus in ons land zouden zich dus effecten hebben kunnen of nog kunnen voordoen. De commissie wees echter al op de beperkte zeggingskracht

van de beschikbare epidemiologische informatie. Aanvullend onderzoek kan daarin verandering brengen.

Beleid

De commissie wijst er nog op dat babyflesjes die met BPA gemaakt zijn uit voorzorg in de EU en enkele andere landen niet langer gebruikt mogen worden. Voor de, waarschijnlijk meer gevoelige, prenatale fase heeft deze maatregel echter geen effect.

7.3.4 *De balans opgemaakt*

In tabel 6 heeft de commissie haar beschouwing over de verschillende stoffen samengevat. Beleidsmatig is vooral relevant welke stoffen ook nu nog een probleem vormen en in hoeverre er nog mogelijkheden voor verbetering van de situatie zijn. Met het oog daarop vergen lood, methykwik en organofosfaten blijvende aandacht.

7.3.5 *Belang van nader onderzoek*

Ook als er nog vragen zijn over causaliteit, zoals bij ftalaten, cadmium en bisfenol A, kan de overheid besluiten aanvullende maatregelen te treffen. Dit behelst altijd een afweging waarbij ook zaken als de toepassing van de betrokken stof, de beschikbaarheid van alternatieven en technische mogelijkheden een rol spelen. Tegelijk is er dan reden om de mogelijke causaliteit van het verband en de precieze relatie tussen blootstelling en effect, inbegrepen het bestaan van een eventuele drempelwaarde, nader te onderzoeken. Normstelling kan zo steviger worden gefundeerd.

Table 6 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 endo-crien systeem (H3) ^a	Effecten op het immuun-systeem (H4) ^a	Effecten op het zenuw-stelsel (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 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
PCB's en dioxineachtige stoffen	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.

De chemicaliënwetgeving REACH

Dit slothoofdstuk is gewijd aan de andere kwestie die in de adviesaanvraag aan de orde wordt gesteld: de kwaliteit van de chemicaliënwetgeving REACH. In dat verband recapituleert de commissie eveneens haar conclusies en aanbevelingen uit het tussentijdse briefadvies over een nieuwe test.

8.1 Op weg naar een hoog beschermingsniveau

8.1.1 Toxicologische risicobeoordeling

Anders dan bij risico- of effectschattingen, waarover het in het voorgaande hoofdstuk ging, staat bij toxicologische risicobeoordeling het afleiden van gezondheidskundige advieswaarden en blootstellingsnormen centraal. Bij die afleiding wordt veelal gebruik gemaakt van uitkomsten van proefdieronderzoek. Bovendien past men daarbij nog een aantal veiligheid- of onzekerheidsfactoren toe om rekening te houden met verschillen tussen mens en dier en verschillen in gevoeligheid tussen mensen onderling. Overschrijding van een aldus bepaalde advieswaarde of blootstellingsnorm betekent niet a priori dat zich gezondheidseffecten zullen voordoen. Wel dat de kans daarop toeneemt.

8.1.2 Vereiste tests per tonnage-klasse

Alle stoffen die in de Europese Unie worden geproduceerd of geïmporteerd in hoeveelheden vanaf 1 ton per jaar moeten worden geregistreerd onder REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and registration of Chemicals). De industrie dient van elke geregistreerde stof veilig gebruik aan te tonen. Overkoepelend doel is een hoog beschermingsniveau te bieden aan mensen en ecosystemen. De opgave is niet gering: voor zo'n 30.000 stoffen moeten de komende tijd de risico's in kaart worden gebracht.

REACH prioriteert stoffen aan de hand van het productie- of importvolume (tonnage) en op basis van intrinsieke eigenschappen. Stoffen zijn ingedeeld in een aantal tonnage-klassen: 1-10 ton/jaar; 10-100 ton/jaar; 100-1.000 ton/jaar en meer dan 1.000 ton/jaar. Met de stijging van het tonnage nemen ook de informatie-eisen toe die aan het toxicologische dossier worden gesteld, waaronder de vereiste tests voor potentiële effecten op de reproductie en de ontwikkeling.

8.1.3 Vereisten bij 'gevaarlijke stoffen'

Voor alle stoffen die ingedeeld kunnen worden als gevaarlijke stof volgens de zogeheten CLP-verordening (deze betreft classificatie en labeling van stoffen) en voor stoffen die persistent, bioaccumulerend en toxisch (PBT) of zeer persistent en zeer bioaccumulerend (zPzB) zijn, is naast een toxicologisch dossier ook een exposure assessment vereist. De exposure assessments moeten worden gemaakt voor beroepsmatige, consumenten- en milieublootstelling.

8.1.4 Zeer zorgwekkende stoffen

Op basis van intrinsieke eigenschappen kunnen stoffen ook als 'zeer zorgwekkend' worden aangemerkt (SVHC: Substances of Very High Concern). Hiertoe behoren stoffen die kankerverwekkend, mutageen of giftig voor de voortplanting zijn, evenals de PBT- en zPzB-stoffen. Daarnaast er is een categorie 'equivalente zorg', waartoe hormoonverstorende of sensibiliserende stoffen behoren.

8.2 Tekortkomingen van de beoordelingssystematiek

De commissie vindt REACH zeker een stap in de goede richting, maar ziet ook enkele tekortkomingen. Het belangrijkste bezwaar is naar haar oordeel het ontbreken van informatieverplichtingen op het gebied van immuno- en neurotoxiciteits-

teit. In de vorige hoofdstukken is duidelijk geworden dat bij prenatale blootstelling juist de effecten op het immuun- en neurosysteem zorgen baren. Ook het advies van de Gezondheidsraad over bestrijdingsmiddelen* in voedsel wees al op dit hiaat in de beoordelingsystematiek.⁴

Ten tweede is binnen REACH een aantal pragmatische keuzes gemaakt die niet probleemloos zijn. Zo is er voor stoffen waarvan minder dan 10 ton/jaar geproduceerd of geïmporteerd wordt, geen enkele informatie over ontwikkelings-, immuno- en neurotoxiciteit vereist. Denkbaar is echter dat zo'n stof een toepassing heeft die leidt tot een ongewenst hoge blootstelling van zwangere vrouwen of zuigelingen. Dat zou tot effecten kunnen leiden die onopgemerkt blijven.

Exposure assessments maken gebruik van metingen en modellen, die beide diverse onzekerheden kennen. Deze zouden kunnen worden verkleind door aparte *assessments* voor consumenten en werknemers meer te integreren.

In de beoordelingsystematiek wordt geen rekening gehouden met de feitelijke blootstellings situatie, waarbij het gaat om mengsels van stoffen. Voor een aantal stofgroepen met een overeenkomstig werkingsmechanisme kunnen concentraties van de afzonderlijke stoffen voor de risicobeoordeling bij elkaar worden opgeteld. Bij mengsels van stoffen met verschillende werkingsmechanismen kunnen interacties tussen de stoffen optreden, met een groter of juist kleiner totaaleffect. Onze kennis schiet echter vaak nog tekort om in de risicobeoordeling met deze combinatietoxiciteit rekening te kunnen houden.

Verder mist de commissie een *in vitro* test met (humane) cellen. De huidige tests worden alle uitgevoerd met proefdieren. Een humane test zou beter antwoord kunnen geven op de vraag of ook bij de mens effecten te verwachten zijn. Inmiddels zijn bijvoorbeeld eveneens *in vitro* tests beschikbaar die subtiele effecten op de neuronale ontwikkeling en functies (bijvoorbeeld connectiviteit) kunnen aantonen, welke niet *per se* tot uiting komen in onderzoeken met proefdieren. Ook de ontwikkeling van biomarkers voor de betreffende effecten kan hier een bijdrage leveren. Er is echter nog geen *in vitro* test die recht doet aan de unieke integriteit van het zenuwstelsel als totaal orgaansysteem. Tenslotte ontbreken testsystemen waarin wordt gekeken naar mogelijke effecten van prenatale en vroeg postnatale blootstelling later in het leven.

* Bij de toelating van bestrijdingsmiddelen is net als bij REACH (althans voor de hogere tonnages) een twee-generatiestudie vereist. Bij de toelating van bestrijdingsmiddelen wordt wel – indien daar aanleiding toe bestaat – testen vereist naar de neuro- en immunotoxiciteit van het middel. Er is echter geen protocol waarin staat dat bepaalde testen moeten worden uitgevoerd.

8.3 Een nieuw testsysteem

De afgelopen jaren is als alternatief voor de multigeneratie-reproductietoxiciteitsstudie (*Two-Generation Reproduction Toxicity Study (TGRTS)*) een nieuwe test ontwikkeld, de *Extended One Generation Reproduction Toxicity Study (EOGRTS)*. Die nieuwe test is 'extended', onder meer in de zin dat er een aantal eindpunten is toegevoegd die betrekking hebben op de ontwikkeling van het zenuwstelsel, het immuunsysteem en het endocriene systeem. Op verzoek van de Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu heeft de commissie zich gebogen over de vraag of die nieuwe test de voorkeur verdient boven de nu gehanteerde. De onderstaande tekst is overgenomen uit het briefadvies dat de commissie in 2012 heeft uitgebracht.¹⁷⁷

8.3.1 Achtergrond van de nieuwe test

Voor de beoordeling van de veiligheid van stoffen worden verschillende tests met proefdieren gebruikt. Sinds de jaren tachtig is de *Two-Generation Reproduction Toxicity Study (TGRTS, OECD-testrichtlijn 416)* de meest uitgebreide bij de OECD internationaal afgestemde studie om effecten van blootstelling aan stoffen op de reproductie op te sporen.¹⁷⁸ Deze test omvat alle fasen van de reproductiecyclus. Blootstelling aan de te testen stof begint bij volwassen mannelijke en vrouwelijke proefdieren, en wordt voortgezet gedurende achtereenvolgens de paring, de dracht, de geboorte en de zoogperiode. Ook bij de eerste generatie nakomelingen wordt blootstelling aan de teststof gecontinueerd gedurende volwassenheid, paring, en dracht tot en met de zoogperiode van de tweede generatie nakomelingen.

Om een aantal redenen ontstond behoefte aan een nieuwe test. Een daarvan was het grote aantal proefdieren dat nodig is voor de TGRTS. In 2006 werd een eerste voorstel gedaan voor een *Extended One Generation Reproduction Toxicity Study*.¹⁷⁹ Deze EORGTs onderzoekt een generatie minder dan de TGRTS, wat een aanzienlijke reductie in het gebruik van proefdieren betekent (een vermindering van ongeveer 2.600 naar 1.400 proefdieren per test).

Daarnaast kwam de behoefte aan een nieuwe test voort uit het beperkte voorspellend vermogen van de TGRTS voor (ontwikkelings)neurotoxische en immunotoxische effecten. Om dat vermogen voor deze effecten te vergroten, omvat de EORGTs een groot aantal additionele parameters.

De parameters voor de neurotoxische effecten zijn ontleend aan een bestaand testprotocol (OECD-testrichtlijn 426).¹⁸⁰ De parameters voor de immunotoxi-

sche effecten worden veel toegepast bij onderzoek in volwassen dieren, maar zijn nog niet eerder gebruikt in reproductietoxiciteitsstudies. Verder worden in de EOGRTS meer parameters gemeten die informatie geven over een eventuele endocriene verstoring door een stof (de TGRTS kende al een aantal parameters op dit vlak).

Sinds 2006 is de EORGTS verder ontwikkeld, aan de hand van een aantal workshops, expert meetings en publicaties. In 2011 heeft dat geresulteerd in een OECD-richtlijn voor de EOGRTS (OECD-testrichtlijn 443).¹⁸¹

8.3.2 *Beschermingsniveau van de nieuwe test*

In een internationaal samenwerkingsverband is een databaseanalyse van 498 beschikbare TGRTS uitgevoerd.¹⁸² Daarbij zijn de uitkomsten in gevoeligheid voor de verschillende stoffen in de volledige TGRTS vergeleken met die wanneer geen rekening wordt gehouden met bevindingen in de tweede generatie nakomelingen. Deze vergelijking liet geen verschil zien in het 'geen-waargenomen-nadelig-effect-niveau' (NOAEL: No Observed Adverse Effect Level).

Ook in een tweede internationale analyse bleek het meewegen van effecten bij de tweede generatie nakomelingen geen verschil te maken.¹⁸³ Hierbij ging het om classificatie en labeling van vijftig stoffen voor reproductietoxiciteit (op basis van de daarvoor geldende Europese richtlijn), waarvoor een TGRTS was uitgevoerd.

Deze analyses tonen aan dat de TGRTS in de praktijk voor zowel de risicoevaluatie als de classificatie en labeling geen toegevoegde waarde heeft boven de EOGRTS. Zoals vermeld omvat de EORGTS bovendien additionele eindpunten die niet in de TGRTS worden getest. Met deze set van parameters voor neurotoxiciteit en immuuntoxiciteit – die tot dusverre binnen het beoordelingskader REACH niet regulier worden gemeten – zouden schadelijke effecten van pre- en postnatale blootstelling zich beter laten opsporen.

Inmiddels zijn er studies die erop wijzen dat deze parameters inderdaad relatief gevoelig zijn (bijvoorbeeld^{63,184}). Bij stoffen waarvoor deze parameters met name geschikt zijn, zal dit leiden tot een hoger niveau van bescherming voor de mens. Dit beschermingsniveau wordt nog verhoogd doordat de additionele parameters worden bepaald in tijdens de test geboren dieren. Daarmee neemt – zonder dat het proefdiergebruik wordt verhoogd – het statistisch onderscheidend vermogen van de test toe, en daarmee ook het beschermingsniveau.

8.3.3 *Conclusie*

Over de EOGRTS concludeert de commissie dat deze een minimaal even hoog niveau van bescherming voor de gezondheid biedt als de TGRTS. Daarnaast levert de EOGRTS een duidelijke meerwaarde op, omdat ook getest wordt op de effecten van blootstelling aan schadelijke stoffen op de ontwikkeling van het zenuwstelsel, het immuunsysteem en het endocriene systeem. De commissie beveelt de invoering van de EORGTS dan ook aan. De commissie mist binnen REACH een in vitro test met (humane) cellen en een in vivo test waarin wordt gekeken naar effecten later in het leven. Nieuwe nog gevoeliger testsystemen zijn op dit moment volop in ontwikkeling. De commissie beveelt aan om oog te blijven houden op de mogelijkheden om deze te implementeren in de EOGRTS.

8.4 **Belang van *post marketing surveillance***

Invoering van de EOGRTS, bij voorkeur in combinatie met aanvullende specifieke in vitro testen voor ontwikkelingsprocessen en een test voor later in het leven optredende effecten, verkleint de kans dat effecten van prenatale blootstelling gemist worden. Toch is het nooit volledig uit te sluiten dat relevante effecten onopgemerkt blijven in proefdieronderzoek, bijvoorbeeld omdat compensatiemechanismen optreden, de effecten zeldzaam zijn of zich pas heel laat in het leven manifesteren. Daarnaast is de extrapolatie van diergegevens naar risico's bij de mens niet perfect.

Gelet daarop beveelt de commissie aan om een vorm van *post marketing surveillance* systeem op te zetten. Op basis van zo'n systeem kan het gebruik van een tot de markt toegelaten stof nauwlettend worden gevolgd en kan besloten worden om uitvoerig en passend epidemiologisch onderzoek te verrichten. Nieuwe experimentele gegevens – de stof blijkt mogelijk risicovoller te zijn – kunnen daar aanleiding toe geven of een veranderende toepassing van de stof – de blootstelling blijkt hoger dan verwacht of juist specifieke risicogroepen te betreffen. Eventueel optredende gezondheidsschade zal zo sneller kunnen worden gedetecteerd. Daarmee kunnen ook sneller maatregelen worden getroffen ter voorkoming van verdere gezondheidsschade.

Literatuur

-
- 1 Gezondheidsraad. Verontreiniging van moedermelk (3). Dioxinen en andere verontreinigingen van moedermelk. Den Haag: Gezondheidsraad; 1991; publicatienr. 1991/13.
 - 2 Gezondheidsraad. Dioxinen. Polygechloreerde-dibenzo-p-dioxinen, dibenzofuranen en dioxineachtige polychloorbifenylen. Rijswijk: Gezondheidsraad; 1996; publicatienr. 1996/10.
 - 3 Gezondheidsraad. Hormoonontregelaars in de mens. Rijswijk: Gezondheidsraad; 1997; publicatienr. 1997/08.
 - 4 Gezondheidsraad. Bestrijdingsmiddelen in voedsel: beoordeling van het risico voor kinderen. Den Haag: Gezondheidsraad; 2004; publicatienr. 2004/11.
 - 5 Gezondheidsraad. Risico's van alcoholgebruik bij conceptie, zwangerschap en borstvoeding. Den Haag: Gezondheidsraad; 2004; publicatienr. 2004/22.
 - 6 Gezondheidsraad. Preconceptiezorg: voor een goed begin. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007; publicatienr. 2007/19.
 - 7 Gezondheidsraad. Leidraad voor identificatie en bescherming van hoogrisicogroepen. Gezondheidsraad; 2011; publicatienr. 2011/39.
 - 8 Roth TL, Sweatt JD. Annual Research Review: Epigenetic mechanisms and environmental shaping of the brain during sensitive periods of development. *J Child Psychol Psychiatry* 2011; 52(4): 398-408.
 - 9 Maccani MA, Marsit CJ. Epigenetics in the placenta. *Am J Reprod Immunol* 2009; 62(2): 78-89.
 - 10 Skinner MK, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21(4): 214-222.
 - 11 Collotta M, Bertazzi PA, Bollati V. Epigenetics and pesticides. *Toxicology* 2013; 307: 35-41.
-

- 12 Crews D, Gillette R, Scarpino SV, Manikkam M, Savenkova MI, Skinner MK. Epigenetic transgenerational inheritance of altered stress responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(23): 9143-9148.
- 13 Kundakovic M, Gudsnuik K, Franks B, Madrid J, Miller RL, Perera FP e.a. Sex-specific epigenetic disruption and behavioral changes following low-dose in utero bisphenol A exposure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(24): 9956-9961.
- 14 Wolstenholme JT, Edwards M, Shetty SR, Gatewood JD, Taylor JA, Rissman EF e.a. Gestational exposure to bisphenol a produces transgenerational changes in behaviors and gene expression. *Endocrinology* 2012; 153(8): 3828-3838.
- 15 Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N, Lutkeschipholt IJ, Van der Paauw CG, Tuinstra LG e.a. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr Res* 1994; 36(4): 468-473.
- 16 Darnerud PO, Lignell S, Glynn A, Aune M, Tornkvist A, Stridsberg M. POP levels in breast milk and maternal serum and thyroid hormone levels in mother-child pairs from Uppsala, Sweden. *Environ Int* 2010; 36(2): 180-187.
- 17 Herbstman JB, Sjodin A, Apelberg BJ, Witter FR, Halden RU, Patterson DG e.a. Birth delivery mode modifies the associations between prenatal polychlorinated biphenyl (PCB) and polybrominated diphenyl ether (PBDE) and neonatal thyroid hormone levels. *Environ Health Perspect* 2008; 116(10): 1376-1382.
- 18 Lopez-Espinosa MJ, Vizcaino E, Murcia M, Fuentes V, Garcia AM, Rebagliato M e.a. Prenatal exposure to organochlorine compounds and neonatal thyroid stimulating hormone levels. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2010; 20(7): 579-588.
- 19 Álvarez-Pedrerol M, Ribas-Fito N, Torrent M, Carrizo D, Garcia-Esteban R, Grimalt JO e.a. Thyroid disruption at birth due to prenatal exposure to beta-hexachlorocyclohexane. *Environ Int* 2008; 34(6): 737-740.
- 20 Matsuura N, Uchiyama T, Tada H, Nakamura Y, Kondo N, Morita M e.a. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid function in infants born in Japan--the second report from research on environmental health. *Chemosphere* 2001; 45(8): 1167-1171.
- 21 Chevrier J, Eskenazi B, Holland N, Bradman A, Barr DB. Effects of exposure to polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides on thyroid function during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2008; 168(3): 298-310.
- 22 Goodman JE, Kerper LE, Boyce CP, Prueitt RL, Rhomberg LR. Weight-of-evidence analysis of human exposures to dioxins and dioxin-like compounds and associations with thyroid hormone levels during early development. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010; 58(1): 79-99.
- 23 Schell LM, Gallo MV, Denham M, Ravenscroft J, DeCaprio AP, Carpenter DO. Relationship of thyroid hormone levels to levels of polychlorinated biphenyls, lead, p,p'- DDE, and other toxicants in Akwesasne Mohawk youth. *Environ Health Perspect* 2008; 116(6): 806-813.
- 24 Su PH, Chen JY, Chen JW, Wang SL. Growth and thyroid function in children with in utero exposure to dioxin: a 5-year follow-up study. *Pediatr Res* 2010; 67(2): 205-210.
-

- 25 Wilhelm M, Wittsiepe J, Lemm F, Ranft U, Kramer U, Furst P e.a. The Duisburg birth cohort study: influence of the prenatal exposure to PCDD/Fs and dioxin-like PCBs on thyroid hormone status in newborns and neurodevelopment of infants until the age of 24 months. *Mutat Res* 2008; 659(1-2): 83-92.
- 26 Maervoet J, Vermeir G, Covaci A, van LN, Koppen G, Schoeters G e.a. Association of thyroid hormone concentrations with levels of organochlorine compounds in cord blood of neonates. *Environ Health Perspect* 2007; 115(12): 1780-1786.
- 27 Ribas-Fito N, Cardo E, Sala M, Eulalia de MM, Mazon C, Verdu A e.a. Breastfeeding, exposure to organochlorine compounds, and neurodevelopment in infants. *Pediatrics* 2003; 111(5 Pt 1): e580-e585.
- 28 Chao HR, Tsou TC, Huang HL, Chang-Chien GP. Levels of breast milk PBDEs from southern Taiwan and their potential impact on neurodevelopment. *Pediatr Res* 2011; 70(6): 596-600.
- 29 Donahue DA, Dougherty EJ, Meserve LA. Influence of a combination of two tetrachlorobiphenyl congeners (PCB 47; PCB 77) on thyroid status, choline acetyltransferase (ChAT) activity, and short- and long-term memory in 30-day-old Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 2004; 203(1-3): 99-107.
- 30 Meerts IA, Lilienthal H, Hoving S, van den Berg JH, Weijers BM, Bergman A e.a. Developmental exposure to 4-hydroxy-2,3,3',4',5-pentachlorobiphenyl (4-OH-CB107): long-term effects on brain development, behavior, and brain stem auditory evoked potentials in rats. *Toxicol Sci* 2004; 82(1): 207-218.
- 31 Seo BW, Li MH, Hansen LG, Moore RW, Peterson RE, Schantz SL. Effects of gestational and lactational exposure to coplanar polychlorinated biphenyl (PCB) congeners or 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on thyroid hormone concentrations in weanling rats. *Toxicol Lett* 1995; 78(3): 253-262.
- 32 Kim TH, Bang dY, Lim HJ, Won AJ, Ahn MY, Patra N e.a. Comparisons of polybrominated diphenyl ethers levels in paired South Korean cord blood, maternal blood, and breast milk samples. *Chemosphere* 2012; 87(1): 97-104.
- 33 Stapleton HM, Eagle S, Anthopolos R, Wolkin A, Miranda ML. Associations between polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants, phenolic metabolites, and thyroid hormones during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2011; 119(10): 1454-1459.
- 34 Roze E, Meijer L, Bakker A, Van Braeckel KN, Sauer PJ, Bos AF. Prenatal exposure to organohalogenes, including brominated flame retardants, influences motor, cognitive, and behavioral performance at school age. *Environ Health Perspect* 2009; 117(12): 1953-1958.
- 35 Lin SM, Chen FA, Huang YF, Hsing LL, Chen LL, Wu LS e.a. Negative associations between PBDE levels and thyroid hormones in cord blood. *Int J Hyg Environ Health* 2011; 214(2): 115-120.
- 36 Kodavanti PR, Curras-Collazo MC. Neuroendocrine actions of organohalogenes: thyroid hormones, arginine vasopressin, and neuroplasticity. *Front Neuroendocrinol* 2010; 31(4): 479-496.
- 37 Zhou T, Ross DG, DeVito MJ, Crofton KM. Effects of short-term in vivo exposure to polybrominated diphenyl ethers on thyroid hormones and hepatic enzyme activities in weanling rats. *Toxicol Sci* 2001; 61(1): 76-82.
-

- 38 Zhou T, Taylor MM, DeVito MJ, Crofton KM. Developmental exposure to brominated diphenyl ethers results in thyroid hormone disruption. *Toxicol Sci* 2002; 66(1): 105-116.
- 39 Kuriyama SN, Wanner A, Fidalgo-Neto AA, Talsness CE, Koerner W, Chahoud I. Developmental exposure to low-dose PBDE-99: tissue distribution and thyroid hormone levels. *Toxicology* 2007; 242(1-3): 80-90.
- 40 Abdelouahab N, Suvorov A, Pasquier JC, Langlois MF, Praud JP, Takser L. Thyroid disruption by low-dose BDE-47 in prenatally exposed lambs. *Neonatology* 2009; 96(2): 120-124.
- 41 Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003; 24(5): 668-693.
- 42 Buck Louis GM, Gray LE, Jr., Marcus M, Ojeda SR, Pescovitz OH, Witchel SF e.a. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics* 2008; 121 Suppl 3: S192-S207.
- 43 Den HE, Roels HA, Hoppenbrouwers K, Nawrot T, Thijs L, Vandermeulen C e.a. Sexual maturation in relation to polychlorinated aromatic hydrocarbons: Sharpe and Skakkebaek's hypothesis revisited. *Environ Health Perspect* 2002; 110(8): 771-776.
- 44 Toppari J, Juul A. Trends in puberty timing in humans and environmental modifiers. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 324(1-2): 39-44.
- 45 Wang RY, Needham LL, Barr DB. Effects of environmental agents on the attainment of puberty: considerations when assessing exposure to environmental chemicals in the National Children's Study. *Environ Health Perspect* 2005; 113(8): 1100-1107.
- 46 Cao Y, Winneke G, Wilhelm M, Wittsiepe J, Lemm F, Furst P e.a. Environmental exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls reduce levels of gonadal hormones in newborns: results from the Duisburg cohort study. *Int J Hyg Environ Health* 2008; 211(1-2): 30-39.
- 47 Meijer L, Martijn A, Melessen J, Brouwer A, Weiss J, de Jong FH e.a. Influence of prenatal organohalogen levels on infant male sexual development: sex hormone levels, testes volume and penile length. *Hum Reprod* 2012; 27(3): 867-872.
- 48 Weisglas-Kuperus N, Patandin S, Berbers GA, Sas TC, Mulder PG, Sauer PJ e.a. Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children. *Environ Health Perspect* 2000; 108(12): 1203-1207.
- 49 Weisglas-Kuperus N, Vreugdenhil HJ, Mulder PG. Immunological effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch school children. *Toxicol Lett* 2004; 149(1-3): 281-285.
- 50 Jusko TA, De Roos AJ, Schwartz SM, Lawrence BP, Palkovicova L, Nemessanyi T e.a. A cohort study of developmental polychlorinated biphenyl (PCB) exposure in relation to post-vaccination antibody response at 6-months of age. *Environ Res* 2010; 110(4): 388-395.
- 51 Heilmann C, Grandjean P, Weihe P, Nielsen F, Budtz-Jorgensen E. Reduced antibody responses to vaccinations in children exposed to polychlorinated biphenyls. *PLoS Med* 2006; 3(8): e311.
-

- 52 Heilmann C, Budtz-Jorgensen E, Nielsen F, Heinzow B, Weihe P, Grandjean P. Serum concentrations of antibodies against vaccine toxoids in children exposed perinatally to immunotoxicants. *Environ Health Perspect* 2010; 118(10): 1434-1438.
- 53 Ayotte P, Muckle G, Jacobson JL, Jacobson SW, Dewailly E. Assessment of pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls: lessons from the Inuit Cohort Study. *Environ Health Perspect* 2003; 111(9): 1253-1258.
- 54 Stolevik SB, Nygaard UC, Namork E, Haugen M, Kvalem HE, Meltzer HM e.a. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins is associated with increased risk of wheeze and infections in infants. *Food Chem Toxicol* 2011; 49(8): 1843-1848.
- 55 Dallaire F, Dewailly E, Vezina C, Muckle G, Weber JP, Bruneau S e.a. Effect of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls on incidence of acute respiratory infections in preschool Inuit children. *Environ Health Perspect* 2006; 114(8): 1301-1305.
- 56 Silkworth JB, Antrim L. Relationship between Ah receptor-mediated polychlorinated biphenyl (PCB)-induced humoral immunosuppression and thymic atrophy. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 235(3): 606-611.
- 57 Grandjean P, Andersen EW, Budtz-Jorgensen E, Nielsen F, Molbak K, Weihe P e.a. Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds. *JAMA* 2012; 307(4): 391-397.
- 58 Granum B, Haug LS, Namork E, Stolevik SB, Thomsen C, Aaberge IS e.a. Pre-natal exposure to perfluoroalkyl substances may be associated with altered vaccine antibody levels and immune-related health outcomes in early childhood. *J Immunotoxicol* 2013;
- 59 DeWitt JC, Peden-Adams MM, Keller JM, Germolec DR. Immunotoxicity of perfluorinated compounds: recent developments. *Toxicol Pathol* 2012; 40(2): 300-311.
- 60 Reardon AM, Perzanowski MS, Whyatt RM, Chew GL, Perera FP, Miller RL. Associations between prenatal pesticide exposure and cough, wheeze, and IgE in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(4): 852-854.
- 61 Jaakkola JJ, Knight TL. The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2008; 116(7): 845-853.
- 62 Kolarik B, Naydenov K, Larsson M, Bornehag CG, Sundell J. The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ Health Perspect* 2008; 116(1): 98-103.
- 63 Tonk EC, de Groot DM, Penninks AH, Waalkens-Berendsen ID, Wolterbeek AP, Slob W e.a. Developmental immunotoxicity of methylmercury: the relative sensitivity of developmental and immune parameters. *Toxicol Sci* 2010; 117(2): 325-335.
- 64 Youngstrom E, LaKind JS, Kenworthy L, Lipkin PH, Goodman M, Squibb K e.a. Advancing the selection of neurodevelopmental measures in epidemiological studies of environmental chemical exposure and health effects. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7(1): 229-268.
-

- 65 Plusquellec P, Muckle G, Dewailly E, Ayotte P, Begin G, Desrosiers C e.a. The relation of environmental contaminants exposure to behavioral indicators in Inuit preschoolers in Arctic Quebec. *Neurotoxicology* 2010; 31(1): 17-25.
- 66 Fraser S, Muckle G, Despres C. The relationship between lead exposure, motor function and behaviour in Inuit preschool children. *Neurotoxicol Teratol* 2006; 28(1): 18-27.
- 67 Bellinger DC. Teratogen update: lead and pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; 73(6): 409-420.
- 68 Jedrychowski W, Perera FP, Jankowski J, Mrozek-Budzyn D, Mroz E, Flak E e.a. Very low prenatal exposure to lead and mental development of children in infancy and early childhood: Krakow prospective cohort study. *Neuroepidemiology* 2009; 32(4): 270-278.
- 69 Tellez-Rojo MM, Bellinger DC, royo-Quiroz C, Lamadrid-Figueroa H, Mercado-Garcia A, Schnaas-Arrieta L e.a. Longitudinal associations between blood lead concentrations lower than 10 microg/dL and neurobehavioral development in environmentally exposed children in Mexico City. *Pediatrics* 2006; 118(2): e323-e330.
- 70 Al-Saleh I, Nester M, Mashhour A, Moncari L, Shinwari N, Mohamed G e.a. Prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development: longitudinal study in Saudi Arabia. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2009; 28(4): 283-302.
- 71 Despres C, Beuter A, Richer F, Poitras K, Veilleux A, Ayotte P e.a. Neuromotor functions in Inuit preschool children exposed to Pb, PCBs, and Hg. *Neurotoxicol Teratol* 2005; 27(2): 245-257.
- 72 Wasserman GA, Musabegovic A, Liu X, Kline J, Factor-Litvak P, Graziano JH. Lead exposure and motor functioning in 4(1/2)-year-old children: the Yugoslavia prospective study. *J Pediatr* 2000; 137(4): 555-561.
- 73 Eubig PA, Aguiar A, Schantz SL. Lead and PCBs as risk factors for attention deficit/hyperactivity disorder. *Environ Health Perspect* 2010; 118(12): 1654-1667.
- 74 Nakai K, Satoh H. Developmental neurotoxicity following prenatal exposures to methylmercury and PCBs in humans from epidemiological studies. *Tohoku J Exp Med* 2002; 196(2): 89-98.
- 75 Marques RC, Garrofe DJ, Rodrigues BW, de Freitas RM, de Freitas FM, Malm O. Maternal mercury exposure and neuro-motor development in breastfed infants from Porto Velho (Amazon), Brazil. *Int J Hyg Environ Health* 2007; 210(1): 51-60.
- 76 Suzuki K, Nakai K, Sugawara T, Nakamura T, Ohba T, Shimada M e.a. Neurobehavioral effects of prenatal exposure to methylmercury and PCBs, and seafood intake: neonatal behavioral assessment scale results of Tohoku study of child development. *Environ Res* 2010; 110(7): 699-704.
- 77 Axelrad DA, Bellinger DC, Ryan LM, Woodruff TJ. Dose-response relationship of prenatal mercury exposure and IQ: an integrative analysis of epidemiologic data. *Environ Health Perspect* 2007; 115(4): 609-615.
- 78 Saint-Amour D, Roy MS, Bastien C, Ayotte P, Dewailly E, Despres C e.a. Alterations of visual evoked potentials in preschool Inuit children exposed to methylmercury and polychlorinated biphenyls from a marine diet. *Neurotoxicology* 2006; 27(4): 567-578.
-

- 79 Park HY, Hertz-Picciotto I, Sovcikova E, Kocan A, Drobna B, Trnovec T. Neurodevelopmental toxicity of prenatal polychlorinated biphenyls (PCBs) by chemical structure and activity: a birth cohort study. *Environ Health* 2010; 9: 51.
- 80 Ribas-Fito N, Sala M, Kogevinas M, Sunyer J. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and neurological development in children: a systematic review. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55(8): 537-546.
- 81 Forns J, Torrent M, Garcia-Esteban R, Grellier J, Gascon M, Julvez J e.a. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and child neuropsychological development in 4-year-olds: an analysis per congener and specific cognitive domain. *Sci Total Environ* 2012; 432: 338-343.
- 82 Grandjean P, Weihe P, Burse VW, Needham LL, Storr-Hansen E, Heinzow B e.a. Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxins. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23(4): 305-317.
- 83 Stewart PW, Lonky E, Reihman J, Pagano J, Gump BB, Darvill T. The relationship between prenatal PCB exposure and intelligence (IQ) in 9-year-old children. *Environ Health Perspect* 2008; 116(10): 1416-1422.
- 84 Wilhelm M, Ranft U, Kramer U, Wittsiepe J, Lemm F, Furst P e.a. Lack of neurodevelopmental adversity by prenatal exposure of infants to current lowered PCB levels: comparison of two German birth cohort studies. *J Toxicol Environ Health A* 2008; 71(11-12): 700-702.
- 85 Jacobson JL, Jacobson SW. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and attention at school age. *J Pediatr* 2003; 143(6): 780-788.
- 86 Walkowiak J, Wiener JA, Fastabend A, Heinzow B, Kramer U, Schmidt E e.a. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet* 2001; 358(9293): 1602-1607.
- 87 Longnecker MP, Hoffman HJ, Klebanoff MA, Brock JW, Zhou H, Needham L e.a. In utero exposure to polychlorinated biphenyls and sensorineural hearing loss in 8-year-old children. *Neurotoxicol Teratol* 2004; 26(5): 629-637.
- 88 Vreugdenhil HJ, Mulder PG, Emmen HH, Weisglas-Kuperus N. Effects of perinatal exposure to PCBs on neuropsychological functions in the Rotterdam cohort at 9 years of age. *Neuropsychology* 2004; 18(1): 185-193.
- 89 Nakajima S, Saijo Y, Kato S, Sasaki S, Uno A, Kanagami N e.a. Effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on mental and motor development in Japanese children at 6 months of age. *Environ Health Perspect* 2006; 114(5): 773-778.
- 90 Sagiv SK, Nugent JK, Brazelton TB, Choi AL, Tolbert PE, Altshul LM e.a. Prenatal organochlorine exposure and measures of behavior in infancy using the Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS). *Environ Health Perspect* 2008; 116(5): 666-673.
- 91 Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, Tolbert PE, Altshul LM, Korrick SA. Prenatal organochlorine exposure and behaviors associated with attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children. *Am J Epidemiol* 2010; 171(5): 593-601.
-

- 92 Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, Altshul LM, Korrick SA. Neuropsychological measures of attention and impulse control among 8-year-old children exposed prenatally to organochlorines. *Environ Health Perspect* 2012; 120(6): 904-909.
- 93 Engel SM, Wetmur J, Chen J, Zhu C, Barr DB, Canfield RL e.a. Prenatal exposure to organophosphates, paraoxonase 1, and cognitive development in childhood. *Environ Health Perspect* 2011; 119(8): 1182-1188.
- 94 Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, Harley K, Barr DB, Johnson C e.a. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environ Health Perspect* 2007; 115(5): 792-798.
- 95 Eskenazi B, Rosas LG, Marks AR, Bradman A, Harley K, Holland N e.a. Pesticide toxicity and the developing brain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102(2): 228-236.
- 96 Eskenazi B, Huen K, Marks A, Harley KG, Bradman A, Barr DB e.a. PON1 and neurodevelopment in children from the CHAMACOS study exposed to organophosphate pesticides in utero. *Environ Health Perspect* 2010; 118(12): 1775-1781.
- 97 Lovasi GS, Quinn JW, Rauh VA, Perera FP, Andrews HF, Garfinkel R e.a. Chlorpyrifos exposure and urban residential environment characteristics as determinants of early childhood neurodevelopment. *Am J Public Health* 2011; 101(1): 63-70.
- 98 Quiros-Alcala L, Alkon AD, Boyce WT, Lippert S, Davis NV, Bradman A e.a. Maternal prenatal and child organophosphate pesticide exposures and children's autonomic function. *Neurotoxicology* 2011; 32(5): 646-655.
- 99 Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, Andrews HF, Hoepner L, Barr DB e.a. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics* 2006; 118(6): e1845-e1859.
- 100 Young JG, Eskenazi B, Gladstone EA, Bradman A, Pedersen L, Johnson C e.a. Association between in utero organophosphate pesticide exposure and abnormal reflexes in neonates. *Neurotoxicology* 2005; 26(2): 199-209.
- 101 Engel SM, Berkowitz GS, Barr DB, Teitelbaum SL, Siskind J, Meisel SJ e.a. Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort. *Am J Epidemiol* 2007; 165(12): 1397-1404.
- 102 Grandjean P, Harari R, Barr DB, Debes F. Pesticide exposure and stunting as independent predictors of neurobehavioral deficits in Ecuadorian school children. *Pediatrics* 2006; 117(3): e546-e556.
- 103 Harari R, Julvez J, Murata K, Barr D, Bellinger DC, Debes F e.a. Neurobehavioral deficits and increased blood pressure in school-age children prenatally exposed to pesticides. *Environ Health Perspect* 2010; 118(6): 890-896.
- 104 Rauh V, Arunajadai S, Horton M, Perera F, Hoepner L, Barr DB e.a. Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide. *Environ Health Perspect* 2011; 119(8): 1196-1201.
-

- 105 Marks AR, Harley K, Bradman A, Kogut K, Barr DB, Johnson C e.a. Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect* 2010; 118(12): 1768-1774.
- 106 Herbstman JB, Sjodin A, Kurzon M, Lederman SA, Jones RS, Rauh V e.a. Prenatal exposure to PBDEs and neurodevelopment. *Environ Health Perspect* 2010; 118(5): 712-719.
- 107 Shy CG, Huang HL, Chang-Chien GP, Chao HR, Tsou TC. Neurodevelopment of infants with prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers. *Bull Environ Contam Toxicol* 2011; 87(6): 643-648.
- 108 Gascon M, Vrijheid M, Martinez D, Fornis J, Grimalt JO, Torrent M e.a. Effects of pre and postnatal exposure to low levels of polybromodiphenyl ethers on neurodevelopment and thyroid hormone levels at 4 years of age. *Environ Int* 2011; 37(3): 605-611.
- 109 Hoffman K, Adgent M, Goldman BD, Sjodin A, Daniels JL. Lactational exposure to polybrominated diphenyl ethers and its relation to social and emotional development among toddlers. *Environ Health Perspect* 2012; 120(10): 1438-1442.
- 110 Fenster L, Eskenazi B, Anderson M, Bradman A, Hubbard A, Barr DB. In utero exposure to DDT and performance on the Brazelton neonatal behavioral assessment scale. *Neurotoxicology* 2007; 28(3): 471-477.
- 111 Pan IJ, Daniels JL, Herring AH, Rogan WJ, Siega-Riz AM, Goldman BD e.a. Lactational exposure to polychlorinated biphenyls, dichlorodiphenyltrichloroethane, and dichlorodiphenyldichloroethylene and infant growth: an analysis of the Pregnancy, Infection, and Nutrition Babies Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010; 24(3): 262-271.
- 112 Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, Fenster L, Johnson C, Barr DB e.a. In utero exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and neurodevelopment among young Mexican American children. *Pediatrics* 2006; 118(1): 233-241.
- 113 Ribas-Fito N, Torrent M, Carrizo D, Munoz-Ortiz L, Julvez J, Grimalt JO e.a. In utero exposure to background concentrations of DDT and cognitive functioning among preschoolers. *Am J Epidemiol* 2006; 164(10): 955-962.
- 114 Torres-Sanchez L, Rothenberg SJ, Schnaas L, Cebrian ME, Osorio E, Del Carmen HM e.a. In utero p,p'-DDE exposure and infant neurodevelopment: a perinatal cohort in Mexico. *Environ Health Perspect* 2007; 115(3): 435-439.
- 115 Engel SM, Zhu C, Berkowitz GS, Calafat AM, Silva MJ, Miodovnik A e.a. Prenatal phthalate exposure and performance on the Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic birth cohort. *Neurotoxicology* 2009; 30(4): 522-528.
- 116 Kim Y, Ha EH, Kim EJ, Park H, Ha M, Kim JH e.a. Prenatal exposure to phthalates and infant development at 6 months: prospective Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Environ Health Perspect* 2011; 119(10): 1495-1500.
- 117 Whyatt RM, Liu X, Rauh VA, Calafat AM, Just AC, Hoepner L e.a. Maternal prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and child mental, psychomotor, and behavioral development at 3 years of age. *Environ Health Perspect* 2012; 120(2): 290-295.
-

- 118 Yolton K, Xu Y, Strauss D, Altaye M, Calafat AM, Khoury J. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and infant neurobehavior. *Neurotoxicol Teratol* 2011; 33(5): 558-566.
- 119 Miodovnik A, Engel SM, Zhu C, Ye X, Soorya LV, Silva MJ e.a. Endocrine disruptors and childhood social impairment. *Neurotoxicology* 2011; 32(2): 261-267.
- 120 Kippler M, Tofail F, Hamadani JD, Gardner RM, Grantham-McGregor SM, Bottai M e.a. Early-life cadmium exposure and child development in 5-year-old girls and boys: a cohort study in rural Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2012; 120(10): 1462-1468.
- 121 Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Yolton K, Ye X, Dietrich KN e.a. Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics* 2011; 128(5): 873-882.
- 122 Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM e.a. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect* 2009; 117(12): 1945-1952.
- 123 Perera F, Vishnevetsky J, Herbstman JB, Calafat AM, Xiong W, Rauh V e.a. Prenatal bisphenol A exposure and child behavior in an inner-city cohort. *Environ Health Perspect* 2012; 120(8): 1190-1194.
- 124 Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet* 2006; 368(9553): 2167-2178.
- 125 Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC e.a. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect* 2005; 113(7): 894-899.
- 126 Wright JP, Dietrich KN, Ris MD, Hornung RW, Wessel SD, Lanphear BP e.a. Association of prenatal and childhood blood lead concentrations with criminal arrests in early adulthood. *PLoS Med* 2008; 5(5): e101.
- 127 EFSA. Scientific Opinion on Lead in Food. European Food Safety Authority EFSA 2010; 8(4): 1570. Internet: <http://www.efsa.europa.eu/fr/search/doc/1570.pdf>. Geraadpleegd op 08-11-2013.
- 128 Neal AP, Worley PF, Guilarte TR. Lead exposure during synaptogenesis alters NMDA receptor targeting via NMDA receptor inhibition. *Neurotoxicology* 2011; 32(2): 281-289.
- 129 Farina M, Rocha JB, Aschner M. Mechanisms of methylmercury-induced neurotoxicity: evidence from experimental studies. *Life Sci* 2011; 89(15-16): 555-563.
- 130 Goodman M, Squibb K, Youngstrom E, Anthony LG, Kenworthy L, Lipkin PH e.a. Using systematic reviews and meta-analyses to support regulatory decision making for neurotoxicants: lessons learned from a case study of PCBs. *Environ Health Perspect* 2010; 118(6): 727-734.
- 131 Lundqvist C, Zuurbier M, Leijts M, Johansson C, Ceccatelli S, Saunders M e.a. The effects of PCBs and dioxins on child health. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 95(453): 55-64.
- 132 Park HY, Park JS, Sovcikova E, Kocan A, Linderholm L, Bergman A e.a. Exposure to hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the prenatal period and subsequent neurodevelopment in eastern Slovakia. *Environ Health Perspect* 2009; 117(10): 1600-1606.
- 133 Kakeyama M, Tohyama C. Developmental neurotoxicity of dioxin and its related compounds. *Ind Health* 2003; 41(3): 215-230.
-

- 134 Mariussen E, Fonnum F. Neurochemical targets and behavioral effects of organohalogen compounds: an update. *Crit Rev Toxicol* 2006; 36(3): 253-289.
- 135 Rosas LG, Eskenazi B. Pesticides and child neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20(2): 191-197.
- 136 Jurewicz J, Hanke W. Prenatal and childhood exposure to pesticides and neurobehavioral development: review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health* 2008; 21(2): 121-132.
- 137 Korrick SA, Sagiv SK. Polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides and neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20(2): 198-204.
- 138 Giordano G, Afsharinejad Z, Guizzetti M, Vitalone A, Kavanagh TJ, Costa LG. Organophosphorus insecticides chlorpyrifos and diazinon and oxidative stress in neuronal cells in a genetic model of glutathione deficiency. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 219(2-3): 181-189.
- 139 Dingemans MM, van den Berg M, Westerink RH. Neurotoxicity of brominated flame retardants: (in)direct effects of parent and hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on the (developing) nervous system. *Environ Health Perspect* 2011; 119(7): 900-907.
- 140 Chen T, Yang W, Li Y, Chen X, Xu S. Mono-(2-ethylhexyl) phthalate impairs neurodevelopment: inhibition of proliferation and promotion of differentiation in PC12 cells. *Toxicol Lett* 2011; 201(1): 34-41.
- 141 Burbure C de, Buchet JP, Leroyer A, Nisse C, Haguenoer JM, Mutti A e.a. Renal and neurologic effects of cadmium, lead, mercury, and arsenic in children: evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure levels. *Environ Health Perspect* 2006; 114(4): 584-590.
- 142 Andersson H, Petersson-Grawe K, Lindqvist E, Luthman J, Oskarsson A, Olson L. Low-level cadmium exposure of lactating rats causes alterations in brain serotonin levels in the offspring. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19(2): 105-115.
- 143 Gulisano M, Pacini S, Punzi T, Morucci G, Quagliata S, Delfino G e.a. Cadmium modulates proliferation and differentiation of human neuroblasts. *J Neurosci Res* 2009; 87(1): 228-237.
- 144 Ali MM, Murthy RC, Chandra SV. Developmental and longterm neurobehavioral toxicity of low level in-utero cadmium exposure in rats. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986; 8(5): 463-468.
- 145 Miodovnik A, Engel SM, Zhu C, Ye X, Soorya LV, Silva MJ e.a. Endocrine disruptors and childhood social impairment. *Neurotoxicology* 2011; 32(2): 261-267.
- 146 Elsworth JD, Redmond DE, Jr., Roth RH. Coordinated expression of dopamine transporter and vesicular monoamine transporter in the primate striatum during development. *Synapse* 2013; 67(9): 580-585.
- 147 Wolstenholme JT, Edwards M, Shetty SR, Gatewood JD, Taylor JA, Rissman EF e.a. Gestational exposure to bisphenol a produces transgenerational changes in behaviors and gene expression. *Endocrinology* 2012; 153(8): 3828-3838.
- 148 Masuo Y, Ishido M. Neurotoxicity of endocrine disruptors: possible involvement in brain development and neurodegeneration. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2011; 14(5-7): 346-369.
-

- 149 Health Council of the Netherlands. Childhood leukaemia and environmental factors. 2012. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2012; publication no. 2012/33.
- 150 Gump BB, Stewart P, Reihman J, Lonky E, Darvill T, Matthews KA e.a. Prenatal and early childhood blood lead levels and cardiovascular functioning in 9(1/2) year old children. *Neurotoxicol Teratol* 2005; 27(4): 655-665.
- 151 Govarts E, Nieuwenhuijsen M, Schoeters G, Ballester F, Bloemen K, de BM e.a. Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12 European Birth Cohorts. *Environ Health Perspect* 2012; 120(2): 162-170.
- 152 Vafeiadi M, Agramunt S, Papadopoulou E, Besselink H, Mathianaki K, Karakosta P e.a. In utero exposure to dioxins and dioxin-like compounds and anogenital distance in newborns and infants. *Environ Health Perspect* 2013; 121(1): 125-130.
- 153 Snijder CA, Heederik D, Pierik FH, Hofman A, Jaddoe VW, Koch HM e.a. Fetal growth and prenatal exposure to bisphenol A: the generation R study. *Environ Health Perspect* 2013; 121(3): 393-398.
- 154 Berg van den M, Sly PD. Protecting the human fetus against effects of bisphenol A. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2013; 1(2): 87-89.
- 155 EFSA. Bisphenol A: two-stage public consultation extends final adoption to 2014. 2014. Internet: <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/130628.htm>.
- 156 VITO. Humane Biomonitoringcampagne 2007-2011. 2008. Internet: <http://www.milieu-en-gezondheid.be/onderzoek/luik%2021/factsheets>.
- 157 Mennen MG, van Pul WAJ, Nguyen PL, Hogendoorn EA, van Putten EM, Boshuis-Hilverdink ME, de Groot GM Emissies en verspreiding van zware metalen. Bilthoven: RIVM; 2010: Rapport 609100004/2010.
- 158 EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission related to mercury and methylmercury in food . Food Safety Authority EFSA 2004;Internet: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2985.html>. Geraadpleegd op 08-11-2013.
- 159 VWA. Kwik. Kennisbank Voedselveiligheid VWA. http://www.vwa.nl/txmpub/files/?p_file_id=29409. Geraadpleegd op 08-11-2013.
- 160 Vreugdenhil HJ, Slijper FM, Mulder PG, Weisglas-Kuperus N. Effects of perinatal exposure to PCBs and dioxins on play behavior in Dutch children at school age. *Environ Health Perspect* 2002; 110(10): A593-A598.
- 161 Mul A de, Bakker MI, Zeilmaker MJ, Traag WA, Leeuwen SP, Hoogenboom RL e.a. Dietary exposure to dioxins and dioxin-like PCBs in The Netherlands anno 2004. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008; 51(3): 278-287.
- 162 Ye X, Pierik FH, Hauser R, Duty S, Angerer J, Park MM e.a. Urinary metabolite concentrations of organophosphorous pesticides, bisphenol A, and phthalates among pregnant women in Rotterdam, the Netherlands: the Generation R study. *Environ Res* 2008; 108(2): 260-267.
-

- 163 Ye X, Pierik FH, Angerer J, Meltzer HM, Jaddoe VW, Tiemeier H e.a. Levels of metabolites of organophosphate pesticides, phthalates, and bisphenol A in pooled urine specimens from pregnant women participating in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212(5): 481-491.
- 164 Marks AR, Harley K, Bradman A, Kogut K, Barr DB, Johnson C e.a. Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect* 2010; 118(12): 1768-1774.
- 165 UNEP/WHO. Results of the global survey on concentrations in human milk of persistent organic pollutants by the United Nations Environment Programme and the World Health Organization. Conference of the Parties to the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants Sixth meeting 2013;(UNEP/POPS/COP.6/INF/33)
- 166 Malisch R. WHO/UNEP coordinated global surveys on levels of PCDD/PCDF, PCBs and DDT in human milk and implications for risk/benefit analysis. WHO UNEP. 2013. Internet http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/97032/4.3.-Persistent-Organic-Pollutantsm-EDITED_layouted_V2.pdf. Geraadpleegd op 08-11-2013.
- 167 Frederiksen M, Vorkamp K, Thomsen M, Knudsen LE. Human internal and external exposure to PBDEs--a review of levels and sources. *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212(2): 109-134.
- 168 Link B, Gabrio T, Mann V, Schilling B, Maisner V, Konig M e.a. Polybrominated diphenyl ethers (PBDE) in blood of children in Baden-Wurttemberg between 2002/03 and 2008/09. *Int J Hyg Environ Health* 2012; 215(2): 224-228.
- 169 Casas M, Chevri er C, Hond ED, Fernandez MF, Pierik F, Philippat C e.a. Exposure to brominated flame retardants, perfluorinated compounds, phthalates and phenols in European birth cohorts: ENRIECO evaluation, first human biomonitoring results, and recommendations. *Int J Hyg Environ Health* 2013; 216(3): 230-242.
- 170 Casas L, Fernandez MF, Llop S, Guxens M, Ballester F, Olea N e.a. Urinary concentrations of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children. *Environ Int* 2011; 37(5): 858-866.
- 171 Kasper-Sonnenberg M, Koch HM, Wittsiepe J, Wilhelm M. Levels of phthalate metabolites in urine among mother-child-pairs - results from the Duisburg birth cohort study, Germany. *Int J Hyg Environ Health* 2012; 215(3): 373-382.
- 172 Philippat C, Mortamais M, Chevri er C, Petit C, Calafat AM, Ye X e.a. Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. *Environ Health Perspect* 2012; 120(3): 464-470.
- 173 Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J. Phthalates: toxicology and exposure. *Int J Hyg Environ Health* 2007; 210(5): 623-634.
- 174 EFSA. Scientific opinion cadmium in food. *The EFSA Journal* (2009) 980, 1-139 2013; Internet: <http://www.efsa.europa.eu/de/scdocs/doc/980.pdf>. Geraadpleegd op 08-11-2013.
- 175 Fiolet DCM, Ritsema RCEEJ. Metaalniveaus in volwassenen in Nederland, 1997. Bilthoven: RIVM; 1999: 529102011.
-

- 176 Geens T, Aerts D, Berthot C, Bourguignon JP, Goeyens L, Lecomte P e.a. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food Chem Toxicol* 2012; 50(10): 3725-3740.
- 177 Gezondheidsraad. Briefadvies Test chemische stoffen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2012; publicatienr. 2012/34.
- 178 OECD Test Guideline 416. OECD Guideline for Testing of Chemicals. Two-generation Reproduction Toxicity Study. 2001. Paris, France; Organisation for Economic Co-operation and Development, 2001. Internet: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/1948466.pdf>. Geraadpleegd op 08-11-2013.
- 179 Cooper RL, Lamb JC, Barlow SM, Bentley K, Brady AM, Doerrer NG e.a. A tiered approach to life stages testing for agricultural chemical safety assessment. *Crit Rev Toxicol* 2006; 36(1): 69-98.
- 180 OECD Test Guideline 426. OECD Guideline for Testing of Chemicals. Developmental Neurotoxicity Study. Paris, France: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2007. Internet: <http://lysander.sourceoecd.org/vl=861182/cl=34/nw=1/rpsv/ij/oecdjournals/1607310x/v1n4/s27/p1>. Geraadpleegd op 08-11-2013.
- 181 OECD Test No. 443: Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects. Paris, France: OECD; 2012. Internet: http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study_9789264185371-en. Geraadpleegd op 08-11-2013.
- 182 Piersma AH, Rorije E, Beekhuijzen ME, Cooper R, Dix DJ, Heinrich-Hirsch B e.a. Combined retrospective analysis of 498 rat multi-generation reproductive toxicity studies: on the impact of parameters related to F1 mating and F2 offspring. *Reprod Toxicol* 2011; 31(4): 392-401.
- 183 Rorije E, Muller A, Beekhuijzen ME, Hass U, Heinrich-Hirsch B, Paparella M e.a. On the impact of second generation mating and offspring in multi-generation reproductive toxicity studies on classification and labelling of substances in Europe. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011; 61(2): 251-260.
- 184 Raffaele KC, Fisher JE, Jr., Hancock S, Hazelden K, Sobrian SK. Determining normal variability in a developmental neurotoxicity test: a report from the ILSI Research Foundation/Risk Science Institute expert working group on neurodevelopmental endpoints. *Neurotoxicol Teratol* 2008; 30(4): 288-325.
-

A De adviesaanvraag

B De commissie

C Literatuursearch

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 14 december ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad het verzoek van de staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu om advies over risico's van blootstelling aan schadelijke stoffen voor de geboorte. De staatssecretaris schreef (brief RB/2010030480):

Betreft risico's van blootstelling aan schadelijke stoffen voor de geboorte. Er zijn toenemende aanwijzingen dat prenatale blootstelling aan chemische stoffen die aanwezig zijn in het milieu, gezondheidsschade kan veroorzaken die het hele leven aanhoudt.

De prenatale ontwikkeling van het zenuwstelsel (vooral de hersenen), de (geslachts)organen en het immuunsysteem zijn gevoelig voor verstoring door chemische stoffen. Verstoring van genoemde ontwikkelings(processen) kan op latere leeftijd leiden tot zeer uiteenlopende effecten, zoals kanker, afwijkingen van (geslachts)organen, motorische stoornissen, verminderde cognitieve vermogens, afwijkend sociaal gedrag, afwijkingen van het immuunsysteem. Ook zijn er onlangs associaties gevonden tussen hart- en vaatziekten en obesitas en blootstelling aan hormoonontregelende stoffen in de prenatale fase.

De adviesaanvraag

Teneinde een beter inzicht te krijgen in dergelijke associaties en de adequaatheid van de huidige beoordelingssystematiek van chemische stoffen, verzoek ik de Gezondheidsraad mij te adviseren over risico's voor de gezondheid van prenatale blootstelling aan in het milieu voorkomende schade-

lijke stoffen, zoals dit in het Werkprogramma 2011 van de Gezondheidsraad is opgenomen in het programmaonderdeel 5.2 Risico's van blootstelling aan schadelijke stoffen voor de geboorte.

De Gezondheidsraad heeft in het verleden een aantal adviezen uitgebracht die raakvlakken hebben met dit onderwerp. In het kader van de onderhavige adviesaanvraag zijn de belangrijkste verschenen adviezen die over hormoonontregelende stoffen uit 1997 en het advies over bestrijdingsmiddelen in voedsel (een beoordeling van het risico voor kinderen) uit 2004.*

Voor hormoonontregelende stoffen was de invalshoek van de vragen aan de Gezondheidsraad vooral de bezorgdheid over het optreden van bepaalde ziekten en aandoeningen die in de literatuur in verband werden gebracht met blootstelling aan hormoonontregelende stoffen. Hoewel de commissie van de Gezondheidsraad concludeerde dat er geen aanwijzingen waren dat blootstelling aan hormoonontregelende stoffen een regelrechte, acute bedreiging vormt voor de volksgezondheid, meende zij dat de mogelijke invloed serieuze aandacht verdient, omdat er wel bevolkingsbreed blootstelling aan dergelijke stoffen optreedt en effecten op de voortplanting biologisch plausibel zijn.

Bij het advies over bestrijdingsmiddelen in voedsel was de vraag vooral of de risicobeoordeling (voor bestrijdingsmiddelen) voldoende veiligheid biedt aan kinderen. De commissie meende in haar eindadvies dat er voldoende reden is om te proberen de toelatingsprocedure voor bestrijdingsmiddelen te verbeteren, aangezien effecten op de ontwikkeling van het zenuwstelsel of het immuunsysteem of op hormonaal gestuurde ontwikkelingsprocessen in de huidige toelatingsprocedure onopgemerkt kunnen blijven.

Nadere duiding van de adviesaanvraag

Ik verzoek de Gezondheidsraad de conclusies en aanbevelingen uit beide bovengenoemde adviezen te betrekken in het advies. Ook wil ik u vragen het werk van de commissie die momenteel een advies opstelt over het identificeren en omgaan met risicogroepen (waaronder het (on)geboren kind) te betrekken in de adviezen.

Het heeft mijn voorkeur dat in uw advies vooral rekening wordt gehouden met chemische stoffen en niet-biologische agentia uit het binnenmilieu en diffuse bronnen. Gezien de hierboven aangehaalde adviezen van de Gezondheidsraad wil ik u vragen bij de beschouwing van de effecten rekening te houden met de blootstelling en effecten vanaf een bepaalde tijd voor de conceptie tot een tijd na de geboorte, bijvoorbeeld de eerste maanden van de borstvoeding.

* Hormoonontregelaars in de mens. Rijswijk: Gezondheidsraad; 1997. Publicatienr. 1997/08 en Bestrijdingsmiddelen in voedsel: beoordeling van het risico voor kinderen. Den Haag: Gezondheidsraad; 2004. Publicatienr. 2004/11.

Aangezien in de literatuur regelmatig ziekten en afwijkingen worden geassocieerd met prenatale blootstelling aan chemische stoffen en er, zoals hiervoor reeds werd gememoreerd, twijfels bestaan of de huidige beoordelingskaders voldoende garanties bieden om dit te voorkomen, vraag ik de Raad om in het advies met de volgende aspecten rekening te houden:

- Ten aanzien van de effecten wil ik u vragen in uw advies aandacht te schenken aan de vraag hoe aannemelijk het is dat er effecten plaatsvinden als gevolg van prenatale blootstelling aan in het milieu voorkomende stoffen en welke mechanismen hieraan ten grondslag liggen. Ten aanzien van een inschatting van de gevolgen voor de volksgezondheid wil ik u vragen in te gaan op de omvang van de blootstelling en de impact op de volksgezondheid en de vraag of er specifieke hoog risicogroepen zijn te onderscheiden.
- Ten aanzien van de beoordelingskaders wil ik u vragen vooral het beoordelingskader te betrekken voor zeer zorgwekkende stoffen, zoals dat ondermeer in REACH (Verordening 1907/2006, PBEU, L 136) wordt gehanteerd, en daarbij in te gaan op de volgende vragen: in hoeverre zijn de huidige testmethoden (en -strategieën) toereikend om adequaat de schadelijke blootstelling van prenatale blootstelling aan stoffen te onderkennen? Indien dat onvoldoende het geval is: hoe zouden (op termijn) de testmethoden aangepast moeten worden? Is het daarbij nodig om op andere eindpunten te testen?

Ik verzoek u uw advies uit te brengen begin 2012, of zoveel eerder als mogelijk.

Hoogachtend,

De staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu

(w.g.)

Joop Atsma

De commissie

-
- prof. dr. M van den Berg, *voorzitter*
hoogleraar toxicologie, Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS),
Utrecht
 - prof. dr. S.E. Buitendijk, (*tot 28-10-2011*)
hoogleraar eerstelijnsverloskunde en ketenzorg, AMC, Amsterdam
 - prof. dr. J. de Boer
hoogleraar milieuchemie en toxicologie, VU, Amsterdam
 - dr. M.M.L. Dingemans
neurotoxicoloog, IRAS, Utrecht
 - dr. D.M. G. de Groot
neurotoxicoloog, TNO zeist
 - prof. dr. D. Lindhout
hoogleraar medische genetica, Universiteit Utrecht
 - prof. dr. H. van Loveren
hoogleraar immunotoxicologie, Universiteit Maastricht; rijksinstituut voor
Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
 - prof. dr. A.H. Piersma,
hoogleraar reprotoxicologie, IRAS; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en
Milieu, Bilthoven
 - prof. dr. P.J.J. Sauer
hoogleraar kindergeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen
-

- prof. dr. F.J. van Schooten
hoogleraar genetische toxicologie, Universitair Medisch Centrum Maastricht
- prof. dr. C.S.P.M. Uiterwaal, (*tot 4-1-2012*)
hoogleraar klinische epidemiologie, Juliuscentrum UMC. Utrecht
- dr. H.E.K. de Walle
epidemioloog Eurocat, Groningen
- prof. dr. N. Weisglas-Kuperus
kinderarts, Afdeling Neonatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- ir. H.A. Meijer, *waarnemer*
ministerie van Infrastructuur en Milieu, Den Haag
- drs. J.W. Dogger, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

Gastdeskundige prof. dr. I. Kreis. hoogleraar epidemiologie, Gezondheidsraad, Den Haag.

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseur-schap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Literatuursearch

Voorafgaande aan de definitieve search is onderzocht of een search in TOXLINE meer (of andere) iteratuur op zou leveren dan een search in Pubmed. Dat bleek niet het geval, en daarom is de definitieve search alleen uitgevoerd in Pubmed. Er is gezocht naar literatuur vanaf het jaar 2000. De volgende zoekopdracht is gebruikt:

prenatal* OR (lactation[MeSH Major Topic] OR lactation OR breast feeding [MeSH Major Topic] OR “breast feeding”) OR developmental AND (Humans [Mesh] AND (“2000”[PDat] : “2011”[PDat]))
AND
“environmental chemicals” OR agrochemicals[MeSH Major Topic] OR agrochemicals OR pesticides OR endocrine disruptors[MeSH Major Topic] OR “endocrine disruptors” AND (Humans[Mesh] AND (“2000”[PDat] : “2011”[PDat]))
OR
(Polychlorinated Biphenyls[MeSH Major Topic] OR Polychlorinated Biphenyls OR PCBs) OR Dioxin* OR Phthalat* OR (Metals, Heavy [MeSH Major Topic] OR Metals [MeSH Major Topic]) OR Lead [MeSH Major Topic] OR Bisphenol* OR (PFA OR perfluoralk*) Limits: Humans, Publication Date from 2000 to 2011
AND
immun* AND (Humans[Mesh] AND (“2000”[PDat] : “2011”[PDat]))
Neurotoxic* AND (Humans[Mesh] AND (“2000”[PDat] : “2011”[PDat]))

Endocrine OR “endocrine effects” OR hormonal OR “hormonal effects” AND (Humans[Mesh] AND (“2000”[Pdat] : “2011”[Pdat]))
“Cardio effects” OR “birth weight” OR congenital OR “chronic illness” OR “chronic illnesses” OR “chronic disease” OR “chronic diseases” AND (Humans[Mesh] AND (“2000”[Pdat] : “2011”[Pdat])).

Aan de search zijn een aantal stoffen en stofgroepen toegevoegd, nadat bleek dat de nodige literatuur ontbrak. De search op stofgroepen leverde ongeveer een kwart van het totaal aantal gevonden artikelen op. Voor de afzonderlijke werkgroepen leverde de search de volgende hoeveelheid artikelen op:

Endocrien	:	94
Immunotox	:	34
Neurotox	:	80
Aangeboren afwijkingen	:	67
Chronische ziekten	:	38

De epidemiologische literatuur is verder geselecteerd op basis van twee criteria:

- 1 de gevonden associaties in het onderzoek hebben betrekking op de blootstelling in de prenatale periode of via borstvoeding
- 2 de blootstelling in die vroege periode is gebaseerd op metingen.

Gezondheidsraad

Adviezen

De taak van de Gezondheidsraad is ministers en parlement te adviseren over vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid. De meeste adviezen die de Gezondheidsraad jaarlijks uitbrengt worden geschreven op verzoek van een van de bewinds-

lieden. Met enige regelmaat brengt de Gezondheidsraad ook ongevraagde adviezen uit, die een signalerende functie hebben. In sommige gevallen leidt een signalerend advies tot het verzoek van een minister om over dit onderwerp verder te adviseren.

Aandachtsgebieden



Optimale gezondheidszorg
Wat is het optimale resultaat van zorg (cure en care) gezien de risico's en kansen?



Preventie
Met welke vormen van preventie valt er een aanzienlijke gezondheidswinst te behalen?



Gezonde voeding
Welke voedingsmiddelen bevorderen een goede gezondheid en welke brengen bepaalde gezondheidsrisico's met zich mee?



Gezonde leefomgeving
Welke invloeden uit het milieu kunnen een positief of negatief effect hebben op de gezondheid?



Gezonde arbeidsomstandigheden
Hoe kunnen werknemers beschermd worden tegen arbeidsomstandigheden die hun gezondheid mogelijk schaden?



Innovatie en kennisinfrastructuur
Om kennis te kunnen oogsten op het gebied van de gezondheidszorg moet er eerst gezaaid worden.

