

# 9. Bijlagen



## 9.1 Bijlage 1: lijst van de publicaties ter beschikking bij BelgoChlor

*Taalcode: D = Duits; E = Engels, F = Frans, N = Nederlands*

- Analyse van de socio-economische impact van de chloorindustrie in België, Beroepssectie BelgoChlor van Fedichem, 1996, hernomen en bevestigd in 2001, Grinwis M. en Guillaume Y. Samenvatting van een studie gerealiseerd door twee professoren aan de Vrije Universiteit Brussel. De industrie van chloor en chloorproducten is van essentieel belang voor de Belgische economie en tewerkstelling, 7 blz. (F + N).
- Chloor in perspectief, Euro Chlor, 1997. Overzicht van de toepassingen en de voordelen van chloor in het dagelijks leven. Chloor in de natuur. De verantwoordelijkheid van de chloorindustrie, 18 blz. (D, E, F, N).
- Chlorine Flow in Europe 1998, a study by Ecotec (München), Euro Chlor, 2000. Samenvatting van een studie over het gebruik en de recyclage van chloor in Europa, 38 blz. (E).
- Chlorine Industry Review, Euro Chlor, 2001-2002. Jaarverslag van de Europese chloorindustrie. Overzicht van de activiteiten en van de vooruitgang op het gebied van economie, milieu, gezondheid en veiligheid. Statistische gegevens over de productie en het gebruik van chloor, 20 blz. (E).
- Dioxines and furans in the chemical industry. World Chlorine Council, 1998, 13 blz. (E).
- Dioxines, 20 Questions and Answers about Dioxines, Euro Chlor, 1998. Korte antwoorden op de meeste gestelde vragen i.v.m. de mogelijke invloed van dioxines op gezondheid en milieu. Met talrijke referenties, 10 blz. (E).
- Endocrine Disruption. The position of the chemical industry. Endocrine Modulators Steering Group, CEFIC, 1998. Het standpunt van de chemische industrie over hormoonontregelaars, 8 blz. (E).
- Hypochlorite for household use. An invitation for dialogue, Association Internationale de la Savonnerie, de la détergence et des produits d'Entretien (AISE), 1998. De invloed van hypochloriet op mens en milieu, 6 blz. (E).
- Monitoring Pollution. Wat is AOX ? Euro Chlor Fact Sheets, 1996. Samenvatting van de feiten. Standpunt van Euro Chlor, 2 blz. (E).
- On the Move Towards Sustainable Development, Euro Chlor, 2002. Op weg naar duurzame ontwikkeling, 21 blz. (E).
- Op weg naar een duurzame ontwikkeling. Samenvatting, Euro Chlor, 2002, 2 blz. (N).

- PCBs: Best available techniques for destruction of PCBs - Incineration technology. WCC & ICCA, 1999. Standpunt van de internationale raad van chloorproducenten, 8 blz. (E).
- Protecting public health: The facts about water disinfection. Euro Chlor, 2002. Chlorering van drink- en afvalwater, 16 blz (E).
- The Natural Chemistry of Chlorine in the Environment, a series of overviews by a panel of independent scientists. Euro Chlor, 1999. Twaalf wetenschappers uit 7 verschillende landen geven hun visie over het belang van chloor als natuurlijk verschijnsel, 32 blz. (E).
- Western European chlor-alkali industry plant & production data. Euro Chlor, 2002. Gegevens over Europese vestigingen en productie. 21 blz. (E).

## Hoe aanvragen ?

Om deze documentatie te bekomen volstaat het uw aanvraag te richten naar:

BelgoChlor  
Diamant Building  
A. Reyerslaan 80  
1030 Brussel  
e-mail: [belgochlor@fedichem.be](mailto:belgochlor@fedichem.be)

## 9.2 Bijlage 2: Chloorboom van chloor: chemisch

### Voorstelling :

stap 1	stap 2	afgeleide chemie	productgroepen/toepassingen
		x = zo 'n omvangrijke vertakking dat ze hier niet opgenomen kan worden	de hoofdletters staan voor de producten/productgroepen in het overzicht "toepassingen" (zie p. 19 en 20)

### Volgorde :

Chloorverbindingen met 1 koolstofatoom ( $C_1$ )

Chloorverbindingen met 2 koolstofatomen ( $C_2$ )

Chloorverbindingen met 3 koolstofatomen ( $C_3$ )

Organische chloorchemie met 4 en meer koolstofatomen ( $C_4 - C_x$ )

Anorganische chloorchemie

Toepassingen

## CHLOORVERBINDINGEN met 1 koolstofatoom (C<sub>1</sub>)

<u>stap 1</u>	<u>stap 2</u>	<u>afgeleide chemie</u>	<u>productgroepen/toepassingen</u>
		x	
	aluminiumorganische verbindingen		katalysatoren
methylchloride	methylcellulose		F
	methylchloorsilanen	siliconen	Q
		pyrogeen kiezelzuur	
methyleenchloride			A
		gefluoreerd alkylidide	diverse
chloroform		TFE	C
	HCFK 22		B
			A
	benzofenon	x	
	aromatisch aldehyde	x	
	chloorformiaten	x	
	trichloorformiaten	x	gewasbeschermingsmiddelen
	carbaminezuurchloride	x	gewasbeschermingsmiddelen
	alifatisch carbonzuurchloride	x	
	aromatisch carbonzuurchloride	x	
fosgeen	mierzuuurester	x	
	polycarbonaten		C
	tolueendiisocyaanat		C
	difenylmethaandiisocyaanat		C
	isoforondiisocyaanat		C
	monoisocyaanat	x	
chloorcyaan	cyanuurchloride	triazine	kleurstoffen, lichtgevende stoffen, gewasbeschermingsmiddelen

## CHLOORVERBINDINGEN met 2 koolstofatomen (C<sub>2</sub>)

<u>stap 1</u>	<u>stap 2</u>	<u>afgeleide chemie</u>	<u>productgroepen/toepassingen</u>
		x	
chloorethaan	aluminiumorganische verbindingen		katalysatoren
	ethylchloorsilanen	x	Q
dichloorethaan	vinylchloride	PVC	D
		copolymerisaten	D
		Grignardverbindingen	
	ethyleendiamine		leder, papier, textiel, polymeren
		x	farmaceutica, minerale olie
			A
perchloorethyleen*	CFK 113	trifluorazijnzuur	
	trichloorethyleen *	HCFK 134a	B
		dichlooracetylchloride	agrochemicaliën
			A
vinylideen-chloride *	polyvinylideenchloride		D
	copolymeren VDC / VC		D
chlooracetal-dehyde		x	
chlooracetal-dehyde-dimethylacetal	heterocyclische verbindingen	x	
	methylaminoacetal-dehyde-dimethylacetal	x	

\* kunnen ook op een andere plaats in de chloorboom ondergebracht worden

## CHLOORVERBINDINGEN met 3 koolstofatomen (C<sub>3</sub>)

<u>stap 1</u>	<u>stap 2</u>	<u>afgeleide chemie</u>	<u>productgroepen/ toepassingen</u>
		x	G
		ethoxypropanol	A/G
		methoxypropanol	A/G
		propyleenglycol	A/C/G
		onverzadigd polyester	G
chloorpropanol	propyleenoxide	hydroxyaceton	G
		propyleencarbonaat	G
		dipropyleenglycol	G
		tripropyleeneglycol	C/G
		polyetherolen, polyolen	C/G
		tensiden	G
	allylalcohol	x	H
allylchloride	diallyldimethyl ammoniumchloride	x	H
		x	
		epoxyharsen	D/I
dichloorhydrine	epichloorhydrine	glycerine	I
		diglycerine	I
		polyglycerine	I
		x	I

1,2-dichloorpropaan	1-broom-3-chloorpropaan		x	Gewasbeschermingsmiddelen, farmaceutica
trichloor-1,2,3-propaan	dichloor-1,3-propeen *		x	Gewasbeschermingsmiddelen
chlooraceton	acetylaceton		x	
1,1-dichlooraceton			x	heterocyclische syntheses
1,1,3-trichlooraceton			x	heterocyclische syntheses
chloorpropionzuur	chloorpropionzuurmethylester		x	gewasbeschermingsmiddelen
	chloorpropionzuurchloride		x	optische witmakers
			x	
monochloorazijnzuur	carboxymethylcellulose			F
	thioglykolzuur		x	E
	glykolzuur		x	E
	tensiden			E
dichloorazijnzuur			x	farmaceutica, gewasbeschermingsmiddelen, textiel
trichloorazijnzuur			x	

\* kunnen ook op een ander plaats in de chloorboom ondergebracht worden

## CHLOORVERBINDINGEN met 4 en meer koolstofatomen (C<sub>4</sub>-C<sub>x</sub>)

<u>stap 1</u>	<u>stap 2</u>	<u>afgeleide chemie</u>	<u>productgroepen / toepassingen</u>
1-chloorbutaan		x	
dichloorbutaan		x	
dichloorbuteen	chloropreen	chloropreenrubber	D/J
methallylchloride	natriummethallylsulfonaat	polymeren	acrylvezels, speciale papiersoorten, insecticiden
chloorbutanol	buteenoxide	x	schuimarme tensiden, brandstofadditieven
chlooracetyl-azijnzuurchloride	chlooracetylazijnzuurester	x	fijnchemie, farmaceutica
chlooracetylazijnzuur-methylamide	heterocyclische verbindingen	x	fijnchemie, farmaceutica
2,2-dichlooracetylazijnzuur-diethylamide		x	fijnchemie gewasbeschermingsmiddelen
mucochloorzuur	N-fenyldichloorpyrazinone	chloridazone	gewasbeschermingsmiddelen
paraffinesulfochloride	paraffinesulfonaat		tensiden, wasmiddelen
chloor alkaansulfonzuren		x	tensiden, wasmiddelen, kleurstoffen
alkylchloride (C <sub>4</sub> -C <sub>10</sub> )	L-alkylbenzeen	x	K

alkylchloride (>C10)		x	K/L
chloorparaffine (C>10)			K
gechloreerd polyethyleen			D
met chloorsulfon behandeld polyethyleen			waterdicht maken van weefsels, dichtingen
chloorrubber			binddichtingen, hechtmiddelen, beschermlagen
chloorbenzeen	o-nitrochloorbenzeen	x	M
	p-nitrochloorbenzeen	x	M
	fenylchloorsilanen	siliconen	Q
dichloorbenzeen		x	M
trichloorbenzeen		x	M
tetrachloorbenzeen		x	M
chlorotolueen		x	
benzylchloride		x	
benzalchloride	benzaldehyde	x	
benzotrichloride	benzoylchloride	x	
xyleenhexachloride		x	kleurstoffen voor textiel

gechloreerde nitrobenzenen *		x	
	chloranilinen *	x	
m-nitrochlorbenzeen		x	
chlorfenol		x	N
chlorcresol		x	N
gesubstitueerde chlooraromaten		x	M
		x	
	acrylchloorsilanen		Q
chloornaftaleen		x	M
gechloreerde heterocycli		x	O, fijnchemie, farmaceutica
gechloreerde anthrachimonen			O
gechloreerd koperftalocyanine		x	O
andere organische chloorverbindingen		x	O, agrochemicaliën, farmaceutica, tensiden

\* kunnen ook op een ander plaats in de chloorboom ondergebracht worden

## ANORGANISCHE CHLOORCHEMIE

<u>stap 1</u>	<u>stap 2</u>	<u>afgeleide chemie</u>	<u>productgroepen / toepassingen</u>
waterstofchloride*		x	
natriumchloride			kleuren, metaalbehandeling, keramiek, glas
kaliumchloride			kleuren, metaalbehandeling, keramiek, glas
magnesiumchloride			batterijen, katalysatoren
calciumchloride			voertuigen, staal, metaalconstructie, strooizout
strontiumchloride			pyrotechniek
bariumchloride			voertuigen, staal, metaalconstructie, pigmenten, dakpannen, bakstenen
aluminiumchloride		x	P
	polyaluminiumchloride		P
		x	Q
siliciumtetrachloride	kieselzuur-o-ester		Q

tin(II)chloride	tinoxide	x	
	tinorganische verbindingen		biociden, stabilisatoren
tin(IV)chloride		x	agrochemicaliën
looddichloride			metaalsector, optische sector, katalysatoren
		x	R
fosfortrichloride	methylfosforigzuurdichloride	x	R
	fosforoxichloride		R
		x	R
	trichloorethylfosfaat		R
	fosfieten, fosforigzuur	x	R
	fosforsulfidechloride	x	R
fosforpentachloride		x	S
antimoontrichloride		x	ijzer-, leder- en textielverwerking
antimoon(V)chloride		x	katalysatoren
		x	T

natriumhydroxide	isatozuuranhydride/ antranilzuur	x	U
	hydrazine	x	T
natriumchloraat	natriumchloriet	chloordioxide	V
		x	W
zwavelchloride	thionylchloride	x	W
		carbonzuurchloride	W
sulfurylchloride	sulfochloride	x	
		x	
chloorsulfonzuur			X
iodiumchloride			contrastmiddelen voor radiografie, metaalindustrie, katalysatoren
zinkchloride	zinkoxidecarbonaat		rubberverwerking
	zinkloog		pigmenten voor verven
		x	Y

titaantetrachloride	titaan	Y
	titaandioxide	Y
	titaanzuurester	Y
ijzer(II)chloride	ijzer(hydr)oxide	Z
ijzer(III)chloride		Z
koperhydroxidechloride		gewasbeschermingsmiddelen
edelmetaalchloride		fotografie, katalysatoren
andere anorganische chloorverbindingen		farmaceutica

\* kunnen ook op een andere plaats in de chloorboom ondergebracht worden

		Producten/Productgroepen																									
		oplosmiddelen	HCFK / HFK	niet-gechloreerde polymeren	gechloreerde polymeren	monochloorazijnzuur	gemodificeerde cellulose	propyleenoxide	allylchloride	epichloorhydrine	chloropreen	chlooralkaan	quaternaire ammoniumzouten	chlooraromaten	chloorfenolen	kleurstoffen / pigmenten	aluminiumchloride	chloorsilanen/siliconen	fosfortrichloride	fosforpentachloride	natriumhydroxide	anthranilzuur	natriumchlooraat	zwavelchloride	chloorsulfonzuur	titaantetrachloride	ferrichloride
Sectoren	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	
chemische industrie	x	x	x	x	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
gezondheidssector			x	x	x		x						x				x	x			x		x				
autoindustrie	x	x	x	x			x			x	x					x	x									x	
bouwnijverheid		x	x	x		x				x	x					x	x										
privé consumptie	x	x	x	x		x	x	x	x		x	x			x	x	x					x					
textielindustrie	x			x		x	x		x		x				x	x		x	x								
landbouwsector					x					x									x	x				x	x		
verpakkingsindustrie			x	x													x										
elektro/fijne mechaniek/optische ind./fotoind.	x	x		x									x			x	x										
drukkerijen			x	x		x	x		x	x			x												x		
papierindustrie						x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x				x		x		x	x	x
dienstverleningssector	x	x																									
ijzer- & staalindustrie	x	x							x																		
sector voedings- & genotmiddelen	x			x		x	x		x																		
machine-/installatiebouw	x	x		x			x			x								x									
aardolieverwerkende industrie							x						x														
kunststofsector/rubberverwerkers	x	x	x	x			x	x		x		x	x	x		x	x	x								x	
steen/keramiek/glas						x										x											
energie/watervoorziening/mijnbouw		x				x										x	x				x		x				x
andere	x					x		x	x		x					x						x				x	

Gebruik	Producten / Productgroepen																									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z
anorganische chemicaliën	X		X													X			X		X		X	X	X	X
organische chemicaliën	X	X	X		X	X	X	X	X		X		X	X	X	X	X	X	X		X		X	X	X	
farmaceutische chemicaliën		X	X		X	X	X	X	X			X	X	X				X	X		X		X	X		
gewasbeschermingsmiddelen			X		X				X			X	X	X				X	X		X		X	X		
kunststoffen	X	X	X	X						X	X		X			X	X	X					X		X	
synthetische rubber													X				X	X					X			
chemische vezels							X	X									X									
verven, lakken	X			X		X			X	X			X	X	X	X	X	X					X	X	X	
kleefstoffen	X	X						X	X	X							X									
looistoffen / lederverwerking												X														
textiel en aanverwanten	X					X	X	X	X		X	X			X	X	X	X					X			
onderhoud gebouwen	X		X	X													X									
grondstoffen voor wasmiddelen						X		X			X						X	X								X
fotocchemisch materiaal													X	X	X											
waterbehandeling								X										X			X		X			X
opschuimers	X	X	X														X									
koelmiddelen		X					X																			
aërosolen		X																								
weekmakers							X	X											X							
polyurethanen		X	X				X			X			X						X							
papier/cellulose				X		X		X	X	X		X				X	X	X		X		X	X		X	X
oplosmiddelen/extractie	X	X					X											X					X			
neutralisatie																										
ontsluiting van mineralen																										
verpakkingen				X					X																	
katalysatoren	X															X										X
metaalbehandeling	X																									
halfgeleiders																	X									
andere			X		X	X	X	X			X	X			X		X	X			X				X	X

## 9.3 Bijlage 3: Definitie, identificatie en beheer van PTB's en POP's

Vrije vertaling van de CEFIC-publicatie van 16 oktober 1995

### 1. Inleiding

Verschillende nationale, regionale en internationale instellingen buigen zich over het beheer van een groep chemische stoffen die omschreven worden als persistent, toxisch en geneigd tot bioaccumulatie (Persistent, Toxic, Bioaccumulating). Eenmaal in het milieu, kunnen deze stoffen over lange afstanden migreren en neerslaan. Men noemt ze dan persistente organische pollutanten (Persistent, Organic, Pollutants). In overeenstemming met haar verbintenis om de gezondheid van de mens en het milieu te beschermen, is de scheikundige nijverheid bereid om haar medewerking te verlenen aan het politieke debat en om correcte wetenschappelijke informatie te verstrekken over alle stappen die leiden tot identificatie, evaluatie en beheer van PTBs/POPs. Een goede verstandhouding met de bevoegde overheden is noodzakelijk om tot een gefundeerde en wetenschappelijke evaluatie van de risico's te komen en om - zo nodig - afdoende wettelijke maatregelen te nemen.

Om dit debat richting te geven, stelt onderhavig document definities en criteria voor, evenals methodes om enerzijds bepaalde stoffen te karakteriseren, anderzijds om een aangepaste risico-evaluatie, en zo nodig het risicobeheer, uit te werken. Deze definities, criteria en methodes stemmen overeen met het beleid en de programma's - in ontwikkeling of reeds in gebruik - van de Europese scheikundige nijverheid. Zij zijn ook coherent met sommige voorstellen die thans in internationale besprekingen onderzocht worden.

### 2. Definities en criteria

Het concept dat in dit document wordt voorgesteld, steunt op de officiële definities van de EU, die wij hier voor alle duidelijkheid herhalen:

- "de identificatie van het gevaar" is de identificatie van de ongunstige effecten die een bepaalde stof kan teweegbrengen;
- "de bepaling van het risico" is het inschatten van de frequentie en de ernst van de nadelige effecten op een menselijke bevolking of op een deel van het milieu die veroorzaakt worden door de werkelijke of voorzienbare blootstelling aan een bepaalde stof; de risico-evaluatie kan hierin begrepen zijn, d.w.z. het kwantificeren van deze waarschijnlijkheid;
- met "halveringstijd" wordt de tijdsperiode bedoeld die nodig is om de concentratie van een stof in een gegeven medium met 50% te verminderen.

#### 2.1. Migratie over lange afstand

Men heeft sommige stoffen aangetroffen in streken die ver van hun emissiebron liggen. Zonder mogelijke mechanismen van migratie over zee uit te sluiten, neemt men aan dat de atmosferische migratie de belangrijkste is. Het probleem met atmosferische migratie is dat de afzetting zowel op land als op zee kan gebeuren, met gevolgen voor het water, de bodem en de sedimenten. De atmosferische migratie wordt beïnvloed door de verdamping en de halveringstijd in de lucht.

Men neemt aan dat een stof een potentieel voor lange afstandsmigratie en neerslag heeft enkel en alleen :

- wanneer haar atmosferische halveringstijd groter is dan 5 dagen en de dampspanning kleiner dan 1000 Pa <sup>1</sup>;
- of wanneer haar aanwezigheid in de bodem, de sedimenten, het water en de biotopen van verafgelegen streken aantoonbaar is dat deze aanwezigheid te maken heeft met de migratie vanuit ver afgelegen emissiebronnen en voortvloeit uit menselijke activiteiten.

## 2.2. Persistentie

Een stof wordt als persistent in een gegeven medium beschouwd wanneer ze weerstaat aan fysische, biologische en chemische afbraak. De persistentie van een stof in een gegeven medium wordt bepaald door haar halveringstijd in het medium in het algemeen. De halveringstijd kan niet los van het medium gemeten worden noch zonder rekening te houden met alle afbraakprocessen in het medium (bv. door hydrolyse, oxidatie, fotolyse en biodegradatie) en met de wijze van migratie naar een ander medium (bv. door verdamping of adsorptie).

Om als persistent in een gegeven medium erkend te worden, moet een stof een halveringstijd hebben die groter is dan onderstaande waarden:

<u>Medium</u>	<u>Halveringstijd</u>
Water	> 180 dagen
Bodem	> 180 - 360 dagen
Sediment	> 360 - 720 dagen

Met de huidige wetenschappelijke kennis is het niet mogelijk een preciesere definitie te geven van de halveringstijden voor bodems en sedimenten en de interpretatie van de beschikbare gegevens vereist een evaluatie van de testvoorwaarden.

Wanneer een stof volgens bovenstaande criteria persistent is in een gegeven medium mag men aannemen dat ze het potentieel heeft om persistent te zijn in het totale milieu. Haar aanwezigheid in een ver verwijderd milieu moet door rechtstreekse waarneming of door analyse bevestigd worden.

Opmerkingen : Chemische stoffen die persistent zijn in de lucht en die geïdentificeerd werden als gevaarlijk voor de stratosferische ozonlaag of voor het broeikaseffect hebben halveringstijden van meer dan 1 jaar. Ze worden hier niet besproken omdat ze eigenlijk niet in de biosfeer kunnen opgenomen worden.

## 2.3. Bioaccumulatie

De bioaccumulatie van een stof is de neiging om zich op te stapelen in de weefsels van bepaalde organismen door rechtstreekse blootstelling aan water, lucht of bodem, of door de opname via voedsel. Om deze te berekenen stelt men de verhouding vast, in een stabiele toestand, tussen haar concentratie in het organisme en de concentratie in het medium waaraan dit organisme blootgesteld is (BAF= bioaccumulatiefactor). Wanneer de accumulatie in het

---

<sup>1</sup> Pa = Pascal: eenheid per druk

organisme alleen voortkomt van de stof in oplossing, meestal water, dan spreekt men van de BCF (= bioconcentratiefactor). Over het algemeen verkiest men vissen als testorganismen.

Vermits de neiging tot bioconcentratie van organische stoffen in weefsels vaak in verband is gebracht met hun hydrofobie of hun lipofilie, stelt men voor om, wanneer de BAF- en BCF-waarden niet gekend zijn, het logaritme te gebruiken van de verdelingscoëfficiënt van de stof in octanol/water ( $\log K_{ow}$ ) om de potentiële bioconcentratie te schatten. Het gebruik van deze coëfficiënt houdt geen rekening met het metabolisme en veronderstelt dat er een biologische stabiliteit is, met name dat er geen metabolische wegen zijn voor biodegradatie.

De aanbevolen criteria voor bioaccumulatie zullen dan ook bij voorkeur steunen op de BAF- en BCF-waarden. Zijn ze niet beschikbaar dan kan de  $\log K_{ow}$ , met de nodige wetenschappelijke reserves gebruikt, een nuttig selectie criterium zijn.

Om te voldoen aan het bioaccumulatiecriterium door de voedselketen moet een stof gekenmerkt zijn door:

- een BAF- of BCF-waarde groter dan 5000
- ofwel, wanneer BAF en BCF onbekend zijn, een verdelingscoëfficiënt octanol/water,  $\log K_{ow}$ , groter dan 5.0

Opmerkingen : Stoffen met een moleculair gewicht groter dan 600, of met een  $\log K_{ow}$  groter dan 7, hebben moleculaire structuren die te groot zijn om door biologische membranen te gaan en te bioaccumuleren. In dergelijke gevallen moet met de gegevens van het  $\log K_{ow}$  wel zeer omzichtig omgesprongen worden.

## 2.4. Toxiciteit

Stoffen worden als toxisch beschouwd wanneer wetenschappelijk is vastgesteld dat zij risico's inhouden voor de gezondheid van mens of milieu. Daar het bepalen van de toxiciteit complex is, moeten expertises worden gevoerd en dienen alle beschikbare gegevens over de verschillende toxische criteria te worden geëvalueerd. Het toxisch potentieel wordt gewoonlijk geëvalueerd op basis van volgende criteria: acute, chronische en subchronische aquatische toxiciteit, acute toxiciteit van fauna en flora, toxiciteit door opname via mond-, huid- of luchtwegen van zoogdieren en vogels, neurologische toxiciteit, cancerogeniteit, mutageniteit, teratogeniteit en reproductieve toxiciteit, de abnormale oestrogene en endocriene werking inbegrepen.

### 3. Evaluatiemethode en bepaling van de prioriteiten

Deze methode wordt gebruikt om stoffen als POPs of PTBs te definiëren. Ze telt 5 stappen die hierna beschreven worden.

Het geheel van de methode (zie Figuur 1, p. 6) maakt een stapsgewijze selectie mogelijk van stoffen die men zal weerhouden voor het risicobeheer.

Deze methode moet toegepast worden op individuele stoffen of op duidelijk omliggende groepen van sterk op elkaar gelijkende stoffen.

#### **1ste stap: Potentieel voor migratie over lange afstand**

Gebruikt om het onderscheid te maken tussen POPs en PTBs. Stoffen kunnen het potentieel hebben voor migratie over lange afstand wanneer ze beantwoorden aan de criteria van § 2.1.

#### **2de stap: Persistentiepotentieel**

Stoffen weerhouden in stap 1 of potentiële PTBs worden beschouwd als persistent als ze voldoen aan de criteria van § 2.2.

#### **3de stap: Bioaccumulatiepotentieel**

Stoffen weerhouden in stap 2 kunnen bioaccumuleren wanneer ze beantwoorden aan de criteria van § 2.3.

#### **4de stap: Bepaling van het toxiciteitsgevaar**

Stoffen weerhouden in stap 3 moeten zorgvuldig onderzocht worden in functie van hun toxiciteitsgevaar voor mens of milieu. De toxiciteit moet in haar geheel onderzocht worden en men moet rekening houden met de toxiciteitscriteria waarvan sprake in § 2.4. Besluiten omtrent het toxiciteitspotentieel kan men echter maar nemen na deskundig onderzoek gebaseerd op de evaluatie van alle relevante gegevens.

Alleen stoffen die voldoen aan de criteria van deze 4 stappen worden als potentiële POPs of PTBs beschouwd.

#### **5de stap: Risico-evaluatie**

Om een stof die na de stappen 1 tot 4 weerhouden werd als POP of PTB te beschouwen, moet men gebruik maken van een volledige risico-evaluatiemethode die rekening houdt met alle elementen betreffende blootstelling, atmosferische migratie, persistentie, bioaccumulatie en nadelige gevolgen voor mens en milieu. Het doel is een wetenschappelijk gefundeerde link te leggen tussen effecten en blootstelling.

Daarenboven is de risico-evaluatie, die door verscheidene internationale reglementeringen duidelijk wordt aanbevolen, noodzakelijk om een beslissing te nemen m.b.t. het risicobeheer.

Bij deze methode moet ook de achtergrondwaarde van de stof in het natuurlijk milieu gedefinieerd worden.

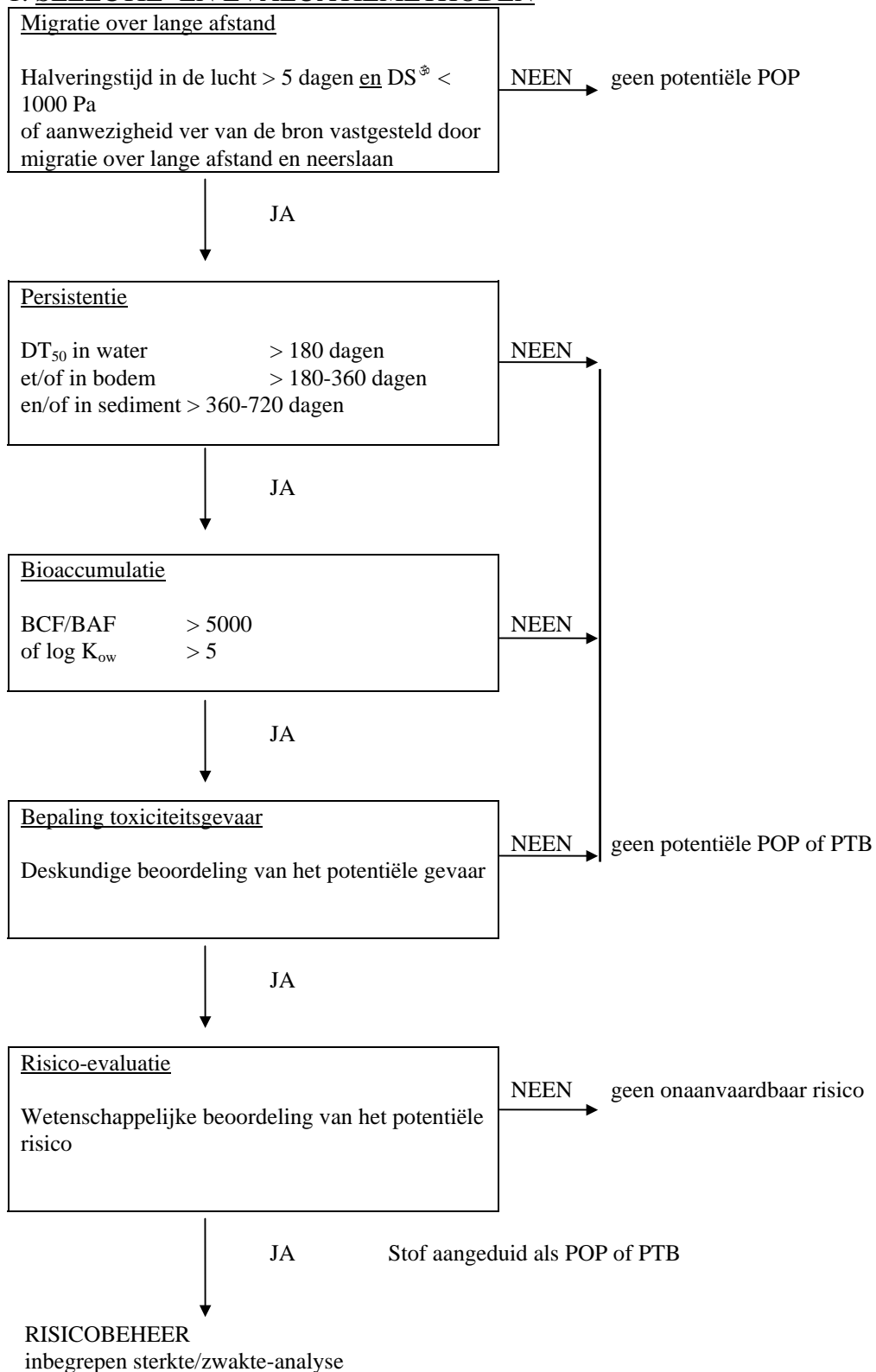
De in deze stap geselecteerde stoffen worden aangeduid als POP of PTB.

## 4. Risicobeheer

Doel van het risicobeheer is het risico tot een aanvaardbaar niveau terug te brengen: het hangt uiteraard af van de resultaten van de risico-evaluatie.

- 4.1. Het risicobeheer van de POPs of de PTBs kan steunen op vrijwillige acties of op wettelijke maatregelen, maar het moet alle beschikbare beheersopties onderzoeken, bv. :
  - de emissies verminderen en/of uitschakelen;
  - procedures uitwerken om de vervuiling te voorkomen;
  - schonere producten en technologieën promoten en gebruiken;
  - informatie verstrekken over de producten, bv. door etikettering;
  - het gebruik beperken;
  - procedures opstellen voor een veilig gebruik en reglementering m.b.t. de blootstelling.Verbod en geleidelijke afschaffing moeten, desgevallend, slechts overwogen worden en voorgesteld worden wanneer de selectie aantoont dat er "onredelijke en niet beheersbare risico's zijn", zoals voorzien in Agenda 21, Hoofdstuk 19, alinea 44 (Wereldmilieuconferentie, Rio de Janeiro, 1992).
- 4.2. Vooraleer men de eindbeslissing neemt over het risicobeheer moeten ook de sociaal-economische factoren onderzocht worden. Men maakt een sterkte/zwakte-analyse, o.m. een kosten/batenanalyse, regionaal (voor de PTBs) of internationaal (voor de POPs), waarbij alle belanghebbende partijen betrokken worden. Wanneer er een vervangproduct bestaat, dient een vergelijkende analyse uitgevoerd te worden.
- 4.3. Beheersopties om het risico te verminderen, moeten op economische rendabiliteit worden getoetst en rekening houden met de resultaten van de kosten/batenanalyse.
- 4.4. De gekozen beheersmaatregelen moeten in verhouding zijn met de ernst van het risico en in het bijzonder onderscheid maken tussen de hoofd- en bijproducten. In dit laatste geval zal men met de beste beschikbare technieken (BAT = Best Available Techniques) rekening houden om de emissies te minimaliseren.
- 4.5. Het risicobeheer moet naast wettelijke maatregelen ook o.m. vrijwillige overeenkomsten voorzien.
- 4.6. Het beleid van risicobeheer moet een hoge milieukwaliteit nastreven die rekening houdt met de beschikbare technologie.
- 4.7. Het beleid van risicobeheer mag liefst niet tot concurrentievervalsing leiden, het moet met name steunen op doelstellingen i.p.v. op voorgeschreven richtlijnen.
- 4.8. Voor de uitvoering van dit beleid is een geïntegreerd risicobeheer nodig dat rekening houdt met de productieprocessen, de emissie, de consumptie en het reststoffenbeheer.

Figuur 1: SELECTIE- EN EVALUATIEMETHODEN



\* DS: Dampspanning

## 9.4 Bijlage 4: Principles for risk based decision making (ICCA)

The International Council of Chemical Associations (ICCA) is a council of leading trade associations representing chemical manufacturers worldwide. ICCA members include : associations from the North American Free Trade Area (NAFTA) (Asociación Nacional de la Industria Química (ANIQ-Mexico), Canadian Chemical Producers Association (CCPA), and Chemical Manufacturers Association (CMA-USA)); the Japan Chemical Industry Association (JCIA); the Plastics and Chemicals Industries Association (PACIA-Australia); and the European Chemical Industry Council (CEFIC).

# INTERNATIONAL COUNCIL OF CHEMICAL ASSOCIATIONS PRINCIPLES FOR RISK BASED DECISION MAKING

January 1996



# SOCIETY, RISK AND THE CHEMICAL INDUSTRY :

The International Council of Chemical Associations (ICCA) recognizes that risk is inherent in the natural order. Our understanding of chemistry and our ability to safely harness the special though often hazardous properties of chemicals has been and continues to be integral to enhancing the well-being of humans and the environment and reducing societal risk.

ICCA also recognizes that the global chemical industry, like any human endeavor, operates in a complex web of social, economic and environmental relationships characterized by interaction and mutual adjustment. The key to sustainable development is to recognize the vital interests of humanity in progress on all three of these dimensions. Public or private actions to advance societal interests should therefore seek balance in these elements — embracing a holistic approach to risk reduction which recognizes that excesses in responding to pressures in one area may be at the expense of being able to deal appropriately with needs in another area.

Recognizing this interrelation and the overriding interest of humanity in reducing social, economic and environmental risk in a balanced way, ICCA advocates public policies regarding risk that emphasize:

- 1) cooperation between government, industry and other interested parties;
- 2) priorities based on sound judgments of risk that take all three elements into account;
- 3) using scientifically sound risk assessment methods;
- 4) Cost-effective management of risk, applying a precautionary approach; and,
- 5) public participation to assure consistent attention to the social dimension of policy.

Such policies should recognize the critical role the chemical industry is playing in solving challenges confronting societies around the globe through its innovative products and through responsible management of chemical risks in design, manufacture and distribution of those products under Responsible Care, the global chemical industry's commitment to continuous improvement of environmental performance.

## I. RISK IN PRIORITY SETTING

Risk refers to the likelihood of harm, including both acute or chronic effects, to human health, the environment, or the quality of human life.

- A. ICCA supports allocation of governmental and private sector resources for risk assessment and management that achieve the most substantial, cost effective risk reduction benefits.
- B. ICCA supports use of scientifically valid risk assessment methods for evaluating and prioritizing health, safety and environmental risks, recognizing that the scope and complexity of such efforts should vary with the significance of the problems being addressed. New concepts in this field, like comparative risk ranking and relative risk, should be further developed as tools to improve the effectiveness of risk methodology and to assist in priority setting.
- C. ICCA supports cooperative international governmental and private sector development of information needed for countries to set health, safety, and environmental risk reduction priorities and to assess the cost-effectiveness of alternative measures.

## II. RISK ASSESSMENT

Risk Assessment refers to the process by which the form, dimension, and characteristics of a risk are estimated. Risk assessment encompasses the array of qualitative and quantitative tools available for estimating risk.

- A.** ICCA supports cooperative international efforts involving both government and the private sector, to develop scientific data to improve the accuracy and relevance of risk assessments and to harmonize methodology and quality assurance. ICCA supports:
- use of all valid scientific data regarding human health, hazard and exposure, including long term fate of our products, in conducting risk assessments;
  - transparency in the review and utilization of data, in model selection and documentation of assumptions;
  - adoption of reasonable safety factors according to good scientific practice; and
  - broad use of scientific peer review.
- B.** Precise numerical risk levels often imply an exactness that goes beyond the accuracy of most risk assessments. ICCA supports the use of narrative descriptions of risk that incorporate ranges or distributions of risk values to recognize the assumptions and safety factors used. Communication of risk plays an indispensable role in achieving acceptance. Risk-models which cannot be communicated have an inherent limitation in that regard.

## III. RISK MANAGEMENT

Risk Management refers to the process by which risk is controlled and/or reduced.

- A.** ICCA supports a holistic approach to risk management which takes into explicit account the full range of potential impacts of proposed policies on societal well being, including environmental, economic and social impacts.
- B.** ICCA supports Principle 15 of the Rio Declaration<sup>1</sup>. A science-based, precautionary approach to risk management is fundamental to our health, safety and environmental protection efforts, and should guide application of this Principle. This includes cost effective measures to prevent health and environmental degradation where the weight of plausible scientific evidence establishes that serious or irreversible damage to health or the environment is likely to be caused by the activity or product in question.
- C.** ICCA, through Responsible Care, encourages companies to work toward characterizing products with respect to their hazards and their risks and, in concert with their customers, take appropriate risk reduction actions. This includes limitations on use or even phasing-out of specific uses of particular chemicals where unacceptable risks are not otherwise manageable. For example, where substitution of one activity or product by another is considered, the substitute should have a comparable function or effectiveness; risk assessment and risk benefit analyses should be performed and compared for both the original activity or product and the alternative proposed; the economic impact should be proportionate to the environmental benefit; and the substitute should not cause an equal or more burden some effect on health, safety and the environment.

<sup>1</sup> Rio Declaration Principle 15 states: In order to protect the environment, the precautionary approach shall be widely applied by States according to their capabilities. Where there are threats of serious or irreversible damage, lack of full scientific certainty shall not be used as a reason for postponing cost-effective measures to prevent environmental degradation.

This approach is consistent with the risk management prescriptions of Chapter 19 of Agenda 21, which recognizes that a broad range of risk management options for chemicals are required and appropriate and recognizes the need to consider potential risks associated with alternatives. It is also consistent with the position of the Intergovernmental Forum on Chemical Safety (IFCS), which cited “chemicals for which high and unmanageable risks are associated” as the targets for priority attention in finding and introducing safe substitutes, in implementing Chapter 19<sup>1</sup>.

- D.** ICCA supports and encourages technological innovation to reduce risks to human health and the environment from chemical manufacture, use and disposal.
- E.** ICCA supports setting risk management priorities and establishing risk reduction activities at the national or supra-national level to address public health, safety and environmental risks. Risk management activities at the regional or global level should be exceptional, limited to:
- risk assessment and management of trans-boundary pollution problems;
  - consolidation of data generation, gathering and evaluation where there is significant overlap in national or regional priorities for the assessment of specific chemicals or circumstances; and
  - assessment of risks having priority for developing countries but beyond their technical capacity to evaluate.

#### **IV. RISK COMMUNICATION**

Risk Communication refers to the process by which government agencies, the business, environmental, and scientific communities, the media, and the public discuss risk with each other.

- A.** ICCA supports input by all interested parties in the prioritization, risk assessment and risk management processes.
- B.** ICCA supports clear and open communication by policy makers of the results of comparative risk rankings, priorities and uncertainties, and the cost and benefits of risk management and risk reduction actions.
- C.** ICCA supports informed education and communication programs to enhance understanding among all interested parties of the risks and benefits of chemicals.

<sup>1</sup>“Priorities for Action” approved at formative meeting of IFCS, April, 1994, Stockholm, Sweden.



*INTERNATIONAL  
COUNCIL OF  
CHEMICAL  
ASSOCIATIONS*

*1300 Wilson Boulevard  
Tel: 703 741 5000*

*Arlington, Virginia 22209  
Fax: 703 741 60 86*

## 9.5 Bijlage 5: Hormoonontregeling<sup>1</sup> : het standpunt van de chemische industrie

- Hormonen vervullen een aantal belangrijke functies in het lichaam. Ze zijn onder andere essentieel voor de voortplanting. Sinds eeuwen is bekend dat bepaalde kruiden en medicijnen kunnen inwerken op het hormonale systeem van mens en dier. Fluctuaties in het normale evenwicht zijn eigenlijk een natuurlijk verschijnsel. Ze kunnen zowel positieve als negatieve effecten hebben.
- Hormoonontregeling is een aantasting van het endocriene systeem<sup>2</sup> die een ongecontroleerde of ongewenste activiteit teweegbrengt, waarvan men de weerslag op de gezondheid niet kent.
- In Europa wordt “hormoonontregelaar” gedefinieerd als “een stof in het leefmilieu die door interactie met het hormonale systeem een schadelijke effect heeft op de gezondheid van een intact organisme, of op die van zijn nakomelingen” (Weybridge, 1996).
- Men gaat er van uit dat hormoonontregeling kan worden veroorzaakt door natuurlijke en synthetische hormonen en mogelijk ook door stoffen gebruikt in landbouw en industrie.
- Op het vlak van de menselijke gezondheid gaat de aandacht in de eerste plaats naar stoffen die het vrouwelijke geslachtshormoon, het oestrogeen, kunnen imiteren en zodoende de hormoonbalans ontregelen. Deze stoffen zouden schadelijk kunnen zijn voor de gezondheid van de mens, in het bijzonder met betrekking tot de voortplanting en de ontwikkeling.
- Bij wilde dieren bestudeert men voornamelijk stoornissen die het voortbestaan van sommige soorten in gevaar zouden kunnen brengen.
- Tot hiertoe heeft men slechts bij een beperkt aantal scheikundige stoffen een zwakke oestrogene activiteit vastgesteld.
- Men heeft ook een hormonale activiteit gevonden in stoffen geproduceerd door planten en schimmels (fyto-oestrogenen en myco-oestrogenen).
- Hormoonontregeling is een mechanisme dat niet noodzakelijk een nadelig effect tot gevolg heeft.

---

<sup>1</sup> Deze tekst is een aanvulling van het hoofdstukje 5.6 Hormoonontregeling. Het is een vrije vertaling van de Engelstalige publicatie “Endocrine Disruption - The position of the chemical industry”, uitgegeven door EMSG (Endocrine Modulators Steering Group), een afdeling van Cefic.

<sup>2</sup> Endocriene klieren scheiden rechtstreeks af in het bloed.

- Vooraleer men een scheikundige stof een hormoonontregelaar kan noemen, moet wetenschappelijk vastgesteld worden dat die stof een schadelijk effect heeft op de gezondheid van mens of dier.
- Wetgevende maatregelen om bepaalde stoffen toe te laten, te verbieden of te vervangen moeten gebaseerd zijn op een wetenschappelijk risico-evaluatieproces. Dit proces houdt rekening met de schadelijke effecten en het blootstellingsgevaar.
- De chemische nijverheid werkt samen met internationale instellingen zoals de OESO om onderzoeksnormen op te stellen die toelaten het schadelijk effect van mogelijke hormoonontregelaars te voorzien en te meten.
- Wereldwijd investeert de chemische nijverheid 6,7 miljoen euro over een periode van 3 jaar in onderzoek m.b.t. hormoonontregeling. Daar bovenop besteden individuele ondernemingen ieder jaar honderden miljoenen dollars om producten te testen op mogelijke toxische eigenschappen.

## Het standpunt van de chemische industrie

### Inleiding

Onze bedoeling is duidelijkheid te verschaffen in het complexe probleem van de hormoonontregeling en te beschrijven hoe de scheikundige industrie het probleem aanpakt. Tevens willen wij een bijdrage leveren aan de maatschappelijke discussie hieromtrent en aanbevelingen formuleren om het probleem bij de overheid aan te kaarten.

### Definities

Tijdens het internationaal congres in Weybridge (1996), georganiseerd door de Europese Commissie, het Europees Milieubureau, de Wereldgezondheidsorganisatie, de OESO, nationale overheidsinstellingen van het Verenigd Koninkrijk, Zweden en Nederland, evenals Cefic\* en ECETOC\*\* werd een definitie overeengekomen die "hormoonontregelaar" omschrijft als "een stof in het leefmilieu die als gevolg van interactie met het hormonale systeem een schadelijke effect heeft op de gezondheid van een intact organisme, of op die van zijn nakomelingen".

Uit deze definitie komen twee belangrijke punten naar voor :

1. hormoonontregeling is een mechanisme dat niet noodzakelijk een nadelig effect tot gevolg heeft. Er moet dus worden nagegaan in hoeverre dit mechanisme schadelijke gevolgen kan hebben, b.v. op het gebied van kanker, voortplanting of ontwikkeling.

\* de Europese raad van de federaties van de chemische nijverheid

\*\* European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals

2. alhoewel er zich potentiële hormoonontregelaars in onze leefomgeving en in onze voeding bevinden, werd tot op heden slechts bij een beperkt aantal stoffen een zwakke oestrogene activiteit aangetoond.

## **Voorgeschiedenis**

Hormoonverstorende stoffen zijn niet nieuw voor de wetenschap. Sedert eeuwen kent men ze in de klassieke geneeskunde en in de kruidengeneeskunde, vooral m.b.t. contraceptie. Men weet goed hoe het hormonaal systeem werkt. Maar men weet niet in hoeverre de blootstelling aan scheikundige stoffen het hormonale systeem van mens of dier kan wijzigen en eventueel ontregelen. Op het vlak van de menselijke gezondheid gaat de aandacht eerst en vooral naar stoffen die het vrouwelijke geslachtshormoon, het oestrogeen, kunnen imiteren (de zgn. pseudo-oestrogenen) en zodoende de hormoonbalans verstoren. Deze stoffen zouden schadelijk kunnen zijn voor de gezondheid van de mens, in het bijzonder met betrekking tot de voortplanting en de ontwikkeling.

Bij in het wild levende dieren bestudeert men voornamelijk stoornissen die het voortbestaan van sommige soorten in gevaar zouden kunnen brengen.

Hormoonverstorende stoffen vindt men zowel in natuurlijke als in synthetische producten. In de voeding vindt men de belangrijkste bronnen van blootstelling aan oestrogenen. Recente gegevens stellen dat de dagelijks inname van natuurlijke oestrogenen meer dan 1.000 mg/persoon/dag bereikt, terwijl minder dan 0.001 mg/persoon/dag synthetische oestrogenen ingenomen worden.

Planten als soja en broccoli bevatten veel oestrogenen en worden wereldwijd aanbevolen voor hun weldadige invloed op de gezondheid (o.m. tegen kanker).

De anticonceptiepil bevat een grote hoeveelheid pseudo-oestrogenen. Ze wordt bewust gebruikt met het doel het hormonale systeem te ontregelen. Vermits de gebruiker dat zelf wenst is er dus sprake van een positief effect.

Enkele commentatoren vonden een tendens tot stijging van het aantal kankergevallen en een vermindering van het sperma en concludeerden dat deze zouden kunnen veroorzaakt zijn door hormoonontregeling. Tot op heden is er voor deze stelling geen wetenschappelijk bewijs.

De stijging van het aantal kankergevallen is misschien te wijten aan andere factoren; de betere opsporingsmethodes of gewoonweg de hogere levensverwachting spelen daarbij een rol. Anderzijds is er geen enkel bewijs van verminderde fertiliteit bij de man en, ook als dat zo was, moet men zich afvragen wat de invloed is van sociale factoren zoals de moderne levensstijl, roken of de zich wijzigende eetgewoonten.

## **Het probleem**

Het hoofdprobleem van de hormoonontregeling is de vraag of de blootstelling aan kleine hoeveelheden chemische stoffen in de lucht, in het water en in de voeding de

hormonenhuishouding van mensen en dieren zodanig kan beïnvloeden dat er schadelijke effecten voor de gezondheid uit voortvloeien.

Sommige milieuactivisten en zelfs overheden gaan zover dat zij bepaalde chemische stoffen of zelfs volledige klassen stoffen gewoonweg willen verbieden zolang men geen zekerheid heeft dat ze onschadelijk zijn. Producenten, verdelers, kleinhandelaars en verbruikers wordt gevraagd ganse klassen stoffen te mijden op basis van ongegronde vermoedens, eerder dan van bewijzen. Over de werkelijke effecten, de oorzaken of de mechanismen die er achter zitten zijn de meningen echter zeer verdeeld.

Op blz. 9.5-6 wordt de werkwijze beschreven die door de nijverheid en de overheid wordt gevolgd voor het opstellen van een risico-evaluatie.

Sommigen dringen er op aan deze methode te vereenvoudigen en een risicobeheer te volgen gebaseerd op regelgevende maatregelen, te nemen op evaluatie van effecten.

Het zal niet verwonderen dat de industrie sceptisch staat tegenover dergelijke vorm van beheer. In 't bijzonder omdat de evaluatie van effecten zoals die wordt voorgesteld, gebaseerd is op beperkt in vitro-onderzoek. Mocht ontegensprekelijk bewezen zijn dat de hormoonontregelende eigenschappen van bepaalde chemische stoffen nadelige gevolgen hebben voor mensen, dieren of planten, dan zal de industrie onmiddellijk actie ondernemen om de risico's te beperken en zo nodig zullen die stoffen uit de handel genomen worden.

Dergelijke beslissing lijkt momenteel voorbarig, omdat men nog steeds niet weet wat men moet elimineren. Vooraleer dergelijke drastische maatregelen te nemen moet deze materie dan ook verder uitgediept worden en moeten volgende cruciale vragen beantwoord worden :

- Hebben synthetische hormoonontregelaars een aantoonbaar effect op het hormonale systeem van mens of dier ?
- Zo ja, welk blootstellingsniveau moet bereikt worden vooraleer een schadelijk effect merkbaar wordt ?
- Zijn deze schadelijke effecten omkeerbaar of permanent ?
- Worden deze schadelijke effecten versterkt door andere factoren (levensstijl, roken, stress, voeding, enz.) en zo ja, in welke mate ?

Slechts wanneer deze vragen duidelijke beantwoord zijn, kunnen doelgerichte en gepaste maatregelen getroffen worden.

## **Wat doet de chemische industrie ?**

Alle ondernemingen uit de chemische sector hebben het "Responsible Care"-programma ondertekend. Responsible Care is de naam die over de ganse wereld wordt gebruikt voor een initiatief van de chemische industrie waarbij de verantwoordelijken van de bedrijven zich formeel verbinden om hun prestaties op het gebied van gezondheid, milieu en veiligheid voortdurend en op meetbare wijze te verbeteren.

In Europa wordt de ontwikkeling en de uitvoering van "Responsible Care" gecoördineerd door Cefic, de Raad van de Europese chemische nijverheid die de belangen behartigt van de nationale federaties in 22 Europese landen, evenals van de grote Europese ondernemingen.

Cefic heeft ook de "Endocrine Modulators Steering Group" (EMSG) opgericht om dit specifiek probleem op te volgen. Deze groep beschikt over een budget van 6,7 miljoen € om gedurende 3 jaar onderzoek te laten uitvoeren en de resultaten ervan bekend te maken.

## Onderzoek

Gezien de vele onzekerheden omtrent de effecten van de hormoonontregeling is er verder onderzoek nodig vooraleer men een gegronde en betrouwbare evaluatie kan maken van het risico van blootstelling voor het leven van mens en dier.

EMSG steunt de onderzoeksprogramma's die een antwoord moeten geven op volgende vragen :

- is er een effect op het leven van mens en dier ?
- indien er een effect is, heeft die dan een oorzakelijk verband met het blootstellen aan industriële scheikundige stoffen ?
- indien er een oorzakelijk verband bestaat, hoe kan men dan het risico op een bevredigende manier beheren ?

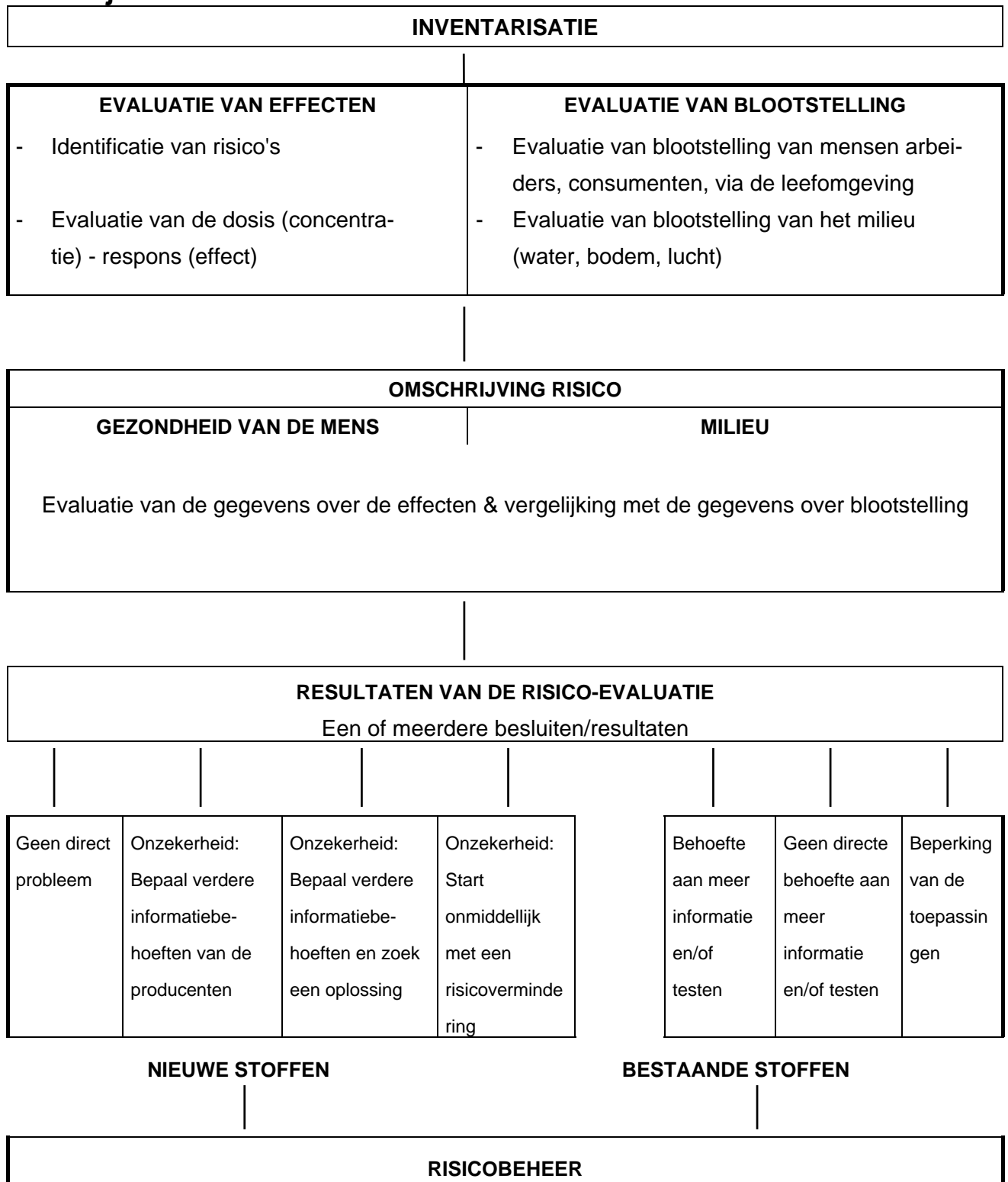
Om de antwoorden op deze vragen te vinden, startte de chemische nijverheid in 1998 onderzoeksprogramma's in samenwerking met de Wereldgezondheidsorganisatie, de Europese Unie, de OESO en andere internationale organisaties. Alle projecten worden geleid door bekende en onafhankelijke wetenschapsmensen.

Wereldwijd investeert de chemische sector 20 miljoen USD gespreid over een periode van 3 jaar in onderzoek m.b.t. hormoonontregeling. Dit bedrag komt bovenop de honderden miljoenen dollars die ieder jaar door individuele ondernemingen besteed worden voor testen van chemische verbindingen op hun toxische eigenschappen. Uiteraard worden enkel die producten op de markt gebracht die als veilig beschouwd zijn. Vooraleer dit stadium bereikt wordt, zijn er al een groot aantal stoffen uitgeschakeld omdat er bij het onderzoek ongewenste effecten voor de gezondheid en het milieu aangetoond werden.

## Testen

Er bestaan op dit ogenblik nog geen algemeen aanvaarde testprotocollen op het vlak van de hormoonontregeling. De industrie werkt samen met de OESO om deze in de eerstkomende jaren uit te werken. In de Verenigde Staten zal het EDSTAC (Endocrine Disruptor Screening and Testing Committee) een teststrategie voorstellen waarmee in 1999 gestart wordt. Het komt erop aan eenvoudige, bruikbare en snelle testmethodes te vinden waarmee de potentiële schadelijke effecten op mens en dier kunnen worden voorspeld.

## Werkwijze voor risico-evaluatie



## Risico-evaluatie

Risico-evaluatie is een wetenschappelijke methode om de schadelijke effecten te evalueren van een stof, een activiteit, een levenswijze of van een natuurlijk verschijnsel.

De evaluatie van risico's voor de gezondheid van de leefomgeving combineert de gegevens over de hoeveelheid van een stof waaraan mensen of dieren blootgesteld zijn met de toxiciteit van deze stof, om dan vast te stellen onder welke omstandigheden een nadelig effect zou kunnen optreden.

We onderscheiden 4 stadia :

### Inventarisatie

Om met het risico-evaluatieproces te kunnen starten moet men voor de stoffen die mogelijk schade kunnen toebrengen aan het milieu, alle relevante gegevens samenbrengen: productie, gebruik, fysische, chemische, (eco)toxische en blootstellingsgegevens, enz.

### Evaluatie van de effecten

De evaluatie van de effecten of de toxiciteit, meet welke hoeveelheid van de stof hoeveel schade veroorzaakt. Men onderscheidt:

- \* *risico-identificatie*: identificatie van de schadelijke gevolgen die een stof kan veroorzaken;
- \* *evaluatie van de dosis (concentratie) - respons (effect)*: vaststellen van de verhouding tussen het niveau van blootstelling aan een bepaalde stof en de belangrijkheid van het effect.

### Evaluatie van de blootstelling

Vaststellen van de concentratie/ de dosissen waaraan menselijke populaties (bv. arbeiders, consumenten: indirect via de leefomgeving) of componenten van het milieu (water, bodem, lucht) blootgesteld worden.

### Omschrijving van het risico

Inschatten van de incidentie en de belangrijkheid van de kans op schadelijke effecten die kunnen voorkomen bij een menselijke populatie of een component van het milieu ten gevolge van een effectieve of voorzienbare blootstelling aan een bepaalde stof. De risico-evaluatie kan hierin begrepen zijn, d.w.z. het kwantificeren van deze waarschijnlijkheid.

## Risicobeheer

Risicobeheer is een poging om door vorming en reglementering het risico te verminderen. Risicobeheerders gebruiken de resultaten van de risico-evaluatie te samen met economische, sociale en wettelijke overwegingen om diè maatregelen te nemen die nodig zijn om op een veilige manier en met een aanvaardbaar risico, chemische stoffen te produceren en te gebruiken.

Voor meer informatie over dit onderwerp :  
Cefic-EMSG (Endocrine Modulators Steering Group)  
E. Van Nieuwenhuyselaan 4, bus 1  
B-1060 BRUSSEL  
☎ 32 2 676 73 08  
Fax 32 2 767 73 59  
e-mail: mail@Cefic.be  
<http://www.Cefic.org/lri>

## 9.6 Bijlage 6: Pseudo-oestrogenen

### Samenvatting

- Epidemiologische statistieken wijzen op een toename van borst-, baarmoeder-, teelbal- en prostaatkanker. Andere studies duiden op een geleidelijke vermindering van de kwantiteit en de kwaliteit van het mannelijk sperma. In de natuur worden bij bepaalde soorten reptielen, vogels en vissen een verlaagde vruchtbaarheid en een vervrouwelijking van de mannetjesdieren vastgesteld.
- Onlangs werd een hypothese naar voren gebracht als zouden al die verschijnselen een gemeenschappelijke milieugebonden oorzaak hebben. Daarbij wordt de rol van de zogenaamde pseudo-oestrogenen onderstreept. Die worden zo genoemd, omdat ze de werking van natuurlijke oestrogene hormonen kunnen nabootsen. Oestrogene hormonen, die door het organisme van de mens en van de meeste diersoorten van beide geslachten afgescheiden worden, spelen een essentiële rol bij de voortplanting. Ze komen tussen in verschillende stadia: bij de mannen vooral tijdens het foetale leven voor het geslachtsonderscheid; bij de vrouwen tijdens de puberteit voor de vervrouwelijking en later voor het regelen van de cyclus en tijdens de zwangerschap. Hormonale onevenwichten, mogelijkerwijze veroorzaakt door het blootstellen van mens of dier aan een overdadige oestrogenenwerking, zouden dus theoretisch een risicofactor kunnen uitmaken bij de verschillende storingen in de voortplanting. De hypothese van een oestrogenenoorzaak lijkt dus logisch.
- De mogelijke rol van de door de menselijke activiteit in het milieu verspreide chemische stoffen blijft evenwel een hypothese naast vele andere. Toch moet deze hypothese onderzocht worden omdat sommige stoffen, met sterk verschillende chemische structuren, een experimenteel erkend oestrogeenpotentieel bezitten (PCB, DDT, geëthoxylerde alkylfenolen, bisfenol A, weekmakende ftalaten, styreen, ...). Bovendien moet gezegd worden dat het merendeel van de door de mens vervaardigde producten nooit systematisch op het bestaan van dergelijke eigenschappen onderzocht werden.
- Het verifiëren van dergelijke hypothese, o.m. op epidemiologisch vlak en het vinden van echte oorzakelijke factoren, zullen lang en delicaat zijn omwille van het groot aantal blootstellingen en mogelijke oorzaken. Deze bezorgdheid die in de loop van de jaren negentig steeds meer aandacht kreeg in de media, zal dus waarschijnlijk nog verscheidene jaren het onderwerp van discussies uitmaken.
- De thans beschikbare gegevens over de ongewenste werking van sommige pseudo-oestrogenen in het milieu met betrekking tot de voortplanting van wilde diersoorten lijken goed onderbouwd. De gegevens over de gezondheid van de mens daarentegen schijnen onzeker, fragmentarisch of twijfelachtig.

- De stoffen met pseudo-oestrogene eigenschappen vindt men zowel onder de door de mens vervaardigde producten als onder de natuurlijk geproduceerde stoffen. Deze laatste noemt men fyto-oestrogenen, omdat ze deel uitmaken van het plantenrijk.
- Tot nog toe werd slechts een zeer klein aantal synthetische scheikundige stoffen rechtstreeks op hun oestrogeenpotentieel onderzocht. Men is nu volop bezig met het ontwikkelen van methoden voor het systematisch onderzoek naar oestrogene eigenschappen, o.m. tests om het snel sorteren mogelijk te maken, wat nodig is omdat er zoveel producten moeten bestudeerd worden. Het is zo goed als zeker dat het systematisch verifiëren van het oestrogeenpotentieel in de toekomst zal toegevoegd worden aan de lijst van reglementair verplichte toxicologische testen die alle scheikundige producten moeten ondergaan.
- Zowel in Europa als in de Verenigde Staten en Japan, spant de chemische nijverheid zich in om de werkzaamheden die de vele hypothesen verifiëren, te volgen en/of op te starten; mee te werken aan de uitwerking en het valideren van de opsporingstesten; haar antwoorden op de terechte vragen van klanten, van de overheid en van het publiek te coördineren.

## INLEIDING

Oestrogene hormonen worden door vele diersoorten en door de mens afgescheiden. Ze zijn essentieel voor het onderscheid in de geslachten en de voortplanting, vooral voor het vrouwelijk geslacht. De regeling van het oestrogeen hormonaal systeem is complex, zodat er vele ontregelingsmogelijkheden zijn. Deze kunnen leiden tot zeer verschillende pathologische verschijnselen die zowel op het mannelijk als op het vrouwelijk geslacht betrekking hebben.

Korte tijd geleden maakten sommige publicaties gewag van "de oestrogenenhypothese". Deze stelt dat het mogelijk is dat bepaalde in het milieu aanwezige en door de industriële activiteit ontstane chemische bestanddelen, de activiteit van natuurlijke oestrogene hormonen kunnen "nabootsen". Dit zou leiden tot ongewenste effecten zoals vermindering van de vruchtbaarheid, vervrouwelijking van de mannen, teelbalkanker, borstkanker, enz.

Zowel organische chloorhoudende als niet-chloorhoudende verbindingen, zoals geëthyloxeerde alkylfenolen, bisfenol A, ftalaten, en andere... worden hiervoor met de vinger gewezen.

De wetenschappelijke wereld blijft zeer voorzichtig over de oestrogenenhypothese en haar werkelijke gevolgen voor de voortplanting. De zaak heeft in de media echter een groeiende belangstelling gekregen, omdat al wat in verband staat met voortplanting zeer gevoelig ligt. Ook hebben meerdere drukkingsgroepen opgeroepen om, in toepassing van het voorzorgsbeginsel, de betrokken producten te weren.

*Dit hoofdstuk wil het probleem ondubbelzinnig formuleren, de huidige stand van zaken duidelijk maken en praktische gevolgen voor de toekomst onder ogen nemen.*

# 1. Definities / beginselen van fysiopathologie

## 1.1. Oestrogene hormonen

Oestrogene hormonen<sup>1</sup> zijn samenstellingen, scheikundig verwant met en afgeleid van cholesterol. Ze vertonen de algemene cyclopentanofenanthrene structuur van de steroïden. Ze worden door het organisme van de mens en van een aantal andere levende wezens gesynthetiseerd en afgescheiden, veelal door vrouwelijke, maar soms ook door mannelijke wezens<sup>2</sup>.

Hun **belangrijkste fysiologische werking** ligt op het genitale vlak<sup>3</sup>: tijdens het **foetale leven en de kindertijd** bepalen de oestrogenen het geslacht, in samenwerking met de mannelijke hormonen ("androgenen" genoemd - hormonen die door beide geslachten geproduceerd worden). Het verschil in geslacht wordt in feite bepaald door de verhouding oestrogenen/androgenen.

Tijdens de **puberteit** verhoogt plots de verhouding oestrogenen bij het meisje en zorgt voor de ontwikkeling van de baarmoeder, de eileiders, de vagina, de borsten en de vrouwelijke morfologie in het algemeen.

Daarna, en zolang de **volledige vrouwelijke genitale activiteit** duurt, dragen de oestrogenen er toe bij om de menstruele cyclus te regelen.

Tijdens de **zwangerschap** tenslotte wordt de afscheiding van oestrogenen sterk verhoogd, waardoor de baarmoeder en de borsten zich fel ontwikkelen.

---

<sup>1</sup> De oestrogene hormonen veroorzaken de oestrus, d.w.z. bij de dieren de periode van loopsheid, bij de vrouw de eicelrijping.

<sup>2</sup> De belangrijkste oestrogene hormonen, ook follikelachtige hormonen genoemd, zijn in afnemende volgorde het oestradiol, het oestron, het oestriol en het 16-alfa hydroxy oestron. Hun biosynthese gebeurt voor beide geslachten in de volgorde: cholesterol - progesteron - androgenen - oestrogenen. De oestrogen, vrouwelijke hormonen, worden dus door het organisme gevormd op basis van androgenen, mannelijke hormonen (vooral testosteron en androsteron), die op hun beurt voortkomen van progesteron, een hormoon dat onmisbaar is voor de zwangerschap van de vrouw. Deze syntheses worden verwezenlijkt door de eierstokken, de teelballen, de moederkoek en de bijniere. De afgescheiden oestrogenen hebben slechts een korte levensduur in het organisme. Ze worden door de lever omgezet en met de urine verwijderd.

<sup>3</sup> Tijdens de prenatale fase is de verhouding tussen oestrogene en androgene hormonen bij de foetus bepalend voor het geslachtsonderscheid en later voor de goede ontwikkeling van de geslachtsorganen. Bij de mannelijke foetus controleert ze o.m. de vorming van Sertoli-cellen in de teelballen. Van deze Sertoli-cellen hangt later de geslachtsontwikkeling af (o.m. de uitzakking van de teelballen) en ook de spermatozoidenproductie tijdens de volwassenheid.

De oestrogenen hebben tevens een fysiologische werking op de huid, op de bloedvaten en op diverse metabolismen (koolhydraten, vetten, eiwitten, mineralen).

### Wat de pathologische werking betreft:

- kan de oestrogene hypersecretie of overmatige blootstelling aan stoffen met oestrogene eigenschappen bij **volwassen mannen** tot een vervrouwelijking leiden;
- kan een te hoge verhouding oestrogenen/androgenen bij de **mannelijke foetus** een afwijking teweegbrengen van het geslachtsonderscheid en later storingen van de geslachtsrijping (geen uitzakking van de teelballen, vertraagde rijpheid,...) en verminderde vruchtbaarheid;
- kan een overmatige oestrogene activiteit, naast het verstoren van de ovariële cyclus, bij de **vrouw** ook verantwoordelijk zijn voor borstklier- en baarmoederkanker.

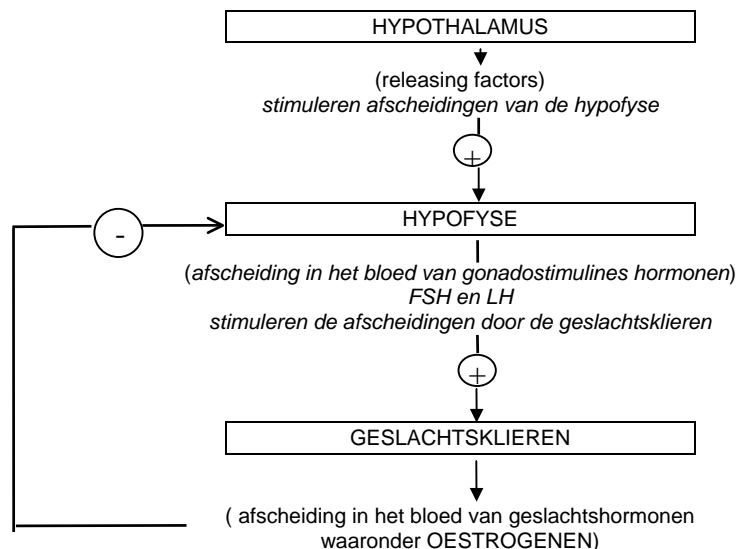
De regeling door het organisme van de afscheiding van oestrogenen is complex en hangt, zoals het geheel van de geslachtsfuncties, af van de neuro-hypofysaire controle <sup>4</sup>.

## 1.2. Synthetische oestrogenen

Deze samenstellingen met zeer sterke oestrogene werking werden ontwikkeld voor behandelingen waarbij de natuurlijke oestrogene hormonen worden vervangen. Sommige hebben een chemische structuur van het steroïde type maar de meeste zijn niet-steroïde. De oudste zijn afgeleid van stilbeen, o.m. het bekende DES (diethylstilbestrol). Deze producten werden gebruikt bij storingen in de genitale ontwikkeling van de vrouw, tekortkomingen en storingen van de cyclus en andere aandoeningen. Vele voorbehoedsmiddelen hebben oestrogene eigenschappen.

<sup>4</sup> Regulering van de oestrogene hormonen.

De afscheiding van oestrogene hormonen wordt mogelijk gemaakt door de voortdurende stimulering op afstand van de "stimulines" (het FSH - folliculine stimuline hormone, en het LH - luteïnising hormone). Deze stimulines zijn ook hormonen. Ze worden permanent in het bloed afgescheiden door de hypofyse, een klier die onderaan de hersenen zit. De productie van FSH en LH is maar mogelijk dankzij stimulerende factoren (Releasing factors) die op hun beurt door de hypothalamus afgescheiden worden, een zenuwcentrum dat zich juist boven de hypofyse bevindt. De hypothalamus/hypofyse-as ondergaat op zijn beurt een "retroactieve" controle afhankelijk van het oestrogenengehalte in het bloed.



### **1.3. Pseudo-oestrogenen**

In sommige stoffen kan een oestrogeenpotentieel voorkomen zonder dat ze gericht zijn op een oestrogene therapie. Ze hebben de eigenschap bepaalde werkingen te vertonen gelijkend op die van natuurlijke oestrogenen (omwille van dit nabootsingseffect worden ze "pseudo-oestrogenen" genoemd). Men vindt er zowel synthetische als natuurlijke vormen in en ze behoren tot sterk uiteenlopende chemische structuren (zie verder). Toch moet worden vermeld dat vergelijkende cijfergegevens aantonen dat het oestrogeenpotentieel van deze stoffen zeer klein is: in orde van grootte zelfs veel kleiner dan het oestrogeenpotentieel van de natuurlijke hormonen.

### **1.4. Hormoonontregelaars (zie ook hoofdstuk 5.6)**

De benaming hormoonontregelaars wordt soms gebruikt als synoniem voor pseudo-oestrogenen, hoewel de betekenis verschillend is. Letterlijk betekent het "destabilisator van de hormonale afscheidingen van de endocriene klieren" (= klieren die hun afscheiding rechtstreeks in het bloed brengen). De term duidt aan dat het om alle endocriene klieren gaat en niet alleen om degene die oestrogenen afscheiden. Hij is wel precieser omdat het woord "ontregelaar" duidt op een onevenwicht in de hormonale activiteit.

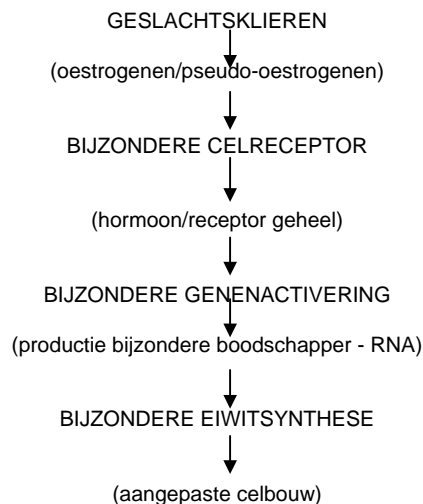
## 1.5. Werkingsmechanisme / Receptoren

Men neemt aan dat oestrogenen hun effecten uitoefenen door in te werken op bijzondere cel-"receptoren". Het verankeren van de hormonale molecule op deze receptoren zet opeenvolgende fenomenen in beweging die sommige elementen van het genetisch materiaal (DNA) activeren. Hierdoor wordt het celmechanisme nodig voor de synthese van bijzondere eiwitten, op gang gebracht. Deze proteïnes leiden tot aanpassing van de cel aan de oorspronkelijke hormonale stimulatie <sup>5</sup>.

De pseudo-oestrogenen en de synthetische oestrogenen zouden zich eveneens in zekere mate op deze receptoren kunnen verankeren. Het feit dat moleculen van sterk uiteenlopende chemische structuur oestrogene werkingen kunnen veroorzaken, wijst erop dat oestrogene receptoren een vrij wijde specificiteit hebben. Wat inhoudt dat vele nog niet bestudeerde moleculen een oestrogeenpotentieel kunnen bezitten.

---

<sup>5</sup> Volgorde van de hormonale werking op het vlak van de cel:



1. De hormonenmolecule verankert zich op een bijzondere celreceptor van het hormoon om een hormoon/receptor geheel te vormen;
2. Dit geheel gaat zich op zijn beurt vastzetten op een specifiek veld van het genetisch materiaal in de kern van de cel (dit genetisch materiaal is DNA - desoxyribonucleïnezuur - drager van erfelijke kenmerken van de cel, gedragen door de genen die op de chromosomen zijn verzameld). Hierdoor ontstaat een activering van een of meerdere welbepaalde genen;
3. De geactiveerde genen starten dan met de productie van een "boodschapper"-molecule ribonucleïne-zuur (RNA), "boodschapper-RNA" genoemd;
4. Dit boodschapper-RNA wordt ingebracht in een intracellulaire vloeistof met een bijzondere boodschap die overeenstemt met de synthese van een bepaald eiwit. Deze boodschap (gekopieerd van de genetische code van het DNA) toont aan het celmechanisme de juiste manier om de aminozuren samen te voegen die het te synthetiseren eiwit uitmaken evenals de te vervaardigen hoeveelheid;
5. Het aldus door de cel gesynthetiseerde eiwit brengt het antwoord van de aangepaste cel op de oorspronkelijke stimulatie van de receptor door het hormoon. Het optellen van de antwoorden van alle gestimuleerde cellen vormt het definitieve antwoord van het ganse organisme op het hormoon (bv. de rijping van een eicel).

## **2. Belangrijkste ongewenste effecten van oestrogenen**

### **2.1. Borstkanker**

In de meeste landen vertoont het percentage borstkankers bij vrouwen een constante stijging met ongeveer 1% per jaar sinds de jaren '50 (+37% op 20 jaar). Het verhoogt bijna gelijklopend met de leeftijd en wordt heel gewoon boven 50 jaar, zodat voor 1 op 8 blanke Amerikaanse vrouwen de kans bestaat dat zij in hun leven borstkanker krijgen.

Dit zijn betrouwbare statistieken die door de wetenschappelijke wereld algemeen aanvaard worden. De hoofdschuldige voor de ontwikkeling van borstkanker schijnt de totale dosis oestrogene blootstelling te zijn. Die is, theoretisch, de resultante van de werking van oestrogenen geproduceerd door zowel het organisme als door externe bronnen (therapeutisch, milieu, ... ?).

### **2.2. Teelbalkanker**

Teelbalkanker komt sinds enkele decennia in vele landen geleidelijk aan meer voor (de gevallen met fatale afloop verminderen echter dankzij de vooruitgang van de therapie). Ook hier wordt de groei van het aantal gevallen door de wetenschap erkend.

Bij teelbalkanker is de relatie met de oestrogenen niet formeel vastgelegd en worden ook andere risicofactoren vermeld (o.m. het dragen van spannende broeken die de organen samendrukken). Eén van de belangrijkste risicofactoren blijkt echter het uitblijven van de uitzakking (dat de laatste decennia eveneens veel meer voorkomt). Dit verschijnsel zou verband houden met een overmatige blootstelling aan oestrogenen, vooral tijdens de foetale periode.

### **2.3. Mannelijke vruchtbaarheid**

Een totaalstudie ("meta-analyse") waarin meerdere epidemiologische onderzoeken over de menselijke vruchtbaarheid zijn opgenomen, evenals verscheidene studies die recent in Europese spermabanken gevoerd werden, leidden tot het besluit dat de hoeveelheid en de kwaliteit van de spermatozoiden de laatste 50 jaar geleidelijk verminderd is. Over de interpretatie van deze resultaten bestaat geen eensgezindheid. Een deel van de wetenschappelijke wereld denkt dat in de epidemiologische gegevens heel wat scheeftrekkingen zitten. Volgens sommige artikels zou er eerder een stagnatie of een verhoging van de kwaliteit van het sperma zijn!

### **2.4. Vervrouwelijking**

Onlangs heeft men ontdekt dat bij sommige diersoorten een achteruitgang is waar te nemen in de mannelijke geslachtskenmerken. Dat is o.m. het geval voor alligators die leven in een klein meer in Florida dat bevoedeld is door een verdelgingsmiddel gelijkend op DDT. Een groot aantal mannetjes heeft een zeer kleine penis en bijna geen enkel produceert nog testosteron (mannelijk teelbalhormoon). Men heeft ook vastgesteld dat mannetjesvissen, geplaatst in de lozingsstroom van zuiveringsstations, plots grote hoeveelheden vitellogenine produceren, een eiwit dat normaliter door de vrouwtjes wordt geproduceerd om de eieren aan te maken.

### **3. Hypothesen over de oorzaken van deze ongewenste effecten**

#### **3.1. Meer borstkankers bij vrouwen**

De belangrijkste risicofactor is de leeftijd. Borstkanker komt vaker voor bij vrouwen met vroege menstruatie of late menopauze, bij kinderloze vrouwen of bij late zwangerschap en bij vrouwen die zeer vroeg en langdurig voorbehoedsmiddelen gebruikt hebben of die een hormonale substitutiebehandeling op lange termijn gevolgd hebben.

In ieder geval gaat het om een hormonaal onevenwicht waarin men een overmatige oestrogenenactiviteit vaststelt.

In enkele beperkte epidemiologische studies gepubliceerd in de periode 1992-94 werd de hypothese over de rol van DDT (in werkelijkheid over zijn metaboliet DDE) en misschien van PCB's naar voren geschoven. Latere, meer omvangrijke studies hebben echter aangetoond dat vrouwen met borstkanker in hun organisme geen hogere concentraties van organische chloorhoudende verbindingen hebben dan andere vrouwen.

Voorts moet nog aangestipt worden dat een overmaat van oestrogenen ook een erkende risicofactor is voor baarmoedertumoren.

#### **3.2. Meer teelbalkanker**

De grootste risicofactor is het wegblijven van de baluitzakking. Men weet dat dit verschijnsel rechtstreeks afhangt van de Sertoli-cellen waarvan het oorspronkelijk aantal en de ontwikkeling tot de puberteit gecontroleerd worden door de verhouding androgenen/oestrogenen. In het embryonale stadium en tijdens de kindertijd is een overmatig oestrogene activiteit een potentiële oorzaak van teelbalkanker tijdens de volwassenheid.

Hoewel er geen epidemiologische studie bestaat die de band aantoonst tussen het blootstellen aan een product met een bepaald oestrogeenpotentieel en de toename van teelbalkanker, werd de algemene hypothese over de rol van pseudo- en synthetische oestrogenen geopperd.

Tenslotte dient erop gewezen dat een teveel aan oestrogenen ook als risicofactor beschouwd wordt voor prostaatanker, die eveneens steeds frequenter voorkomt.

#### **3.3. Daling van hoeveelheid en kwaliteit van de menselijke spermatozoïden en vervrouwelijking van diersoorten in het milieu**

Zoals in hogergenoemd geval spelen ook hier de Sertoli-cellen de hoofdrol. Het teveel aan oestrogenen, vooral in het foetale stadium en in de pre-puberteit, is een mogelijke oorzaak van de daling van het aantal en de kwaliteit van de spermatozoïden tijdens de genitale activiteit van de man.

Hormonale systemen van diersoorten die vervrouwelijgingsverschijnselen vertoonden, hebben voldoende analogie met de mens om te kunnen stellen dat overmatige oestrogene activiteit een mogelijke oorzaak kan zijn.

Wat de mens betreft, is er tot nog toe geen epidemiologisch onderzoek gedaan dat een verband kan leggen tussen die verschijnselen en een stof in het milieu met oestrogeenpotentieel. De hypothese van een oorzakelijk verband met deze stoffen steunt dus op die enkele waarnemingen die een band hebben gelegd tussen de vervrouwelijking van mannetjesdieren in het milieu en de aanwezigheid van reeds gekende pseudo-oestrogenen (sommige organische chloorhoudende gewasbeschermingsmiddelen) of waarvan het oestrogeenpotentieel *na* deze waarnemingen is gebleken (nonylfenol en nonylfenoletoxylaate).

## 4. Om welke producten gaat het ?

Op het vlak van het werkingsmechanisme lijkt de hypothese over de rol van het overmatige blootstellen aan oestrogene activiteit coherent. In al de hierboven aangehaalde ziektebeelden zitten echter vele risicofactoren. In elk van de gevallen kunnen andere hypothesen aangehaald worden, die bv. te maken hebben met de evolutie van de levenswijze (tabak, alcohol, voorbehoedsmiddelen...), of gewoon met de voeding.

Om de pseudo-oestrogenen uit het milieu verantwoordelijk te stellen, moet aan meerdere voorwaarden voldaan worden. De intrinsieke oestrogene eigenschappen van de producten alsook het blootstellingsniveau van mens of diersoorten eraan, moeten belangrijk genoeg zijn. Daarenboven zou nog moeten vastgesteld worden vanaf welk niveau het teveel aan oestrogene activiteiten schadelijke gevolgen kan hebben. Er bestaat namelijk een tamelijk hoog basisniveau dat nodig is voor de fysiologische rol van de natuurlijke oestrogenen, een niveau dat sterk varieert tijdens de verschillende fasen van de genitale groei, de geslachtscyclus of de zwangerschap.

Van een vrij groot aantal stoffen weet men reeds dat ze oestrogene eigenschappen bezitten. Bij wijze van voorbeeld citeren we:

### Natuurlijke stoffen:

- flavonoïden (geproduceerd door voedingsplanten als kool, broccoli, ...);
- zearalenone en zearalenol (geproduceerd door paddestoelen);
- coumestrol, daidzeïne, equol (geproduceerd door planten als soja, ...).

### Stoffen van menselijke oorsprong:

- Farmacie: synthetische oestrogenen van steroïden of verwante moleculen;
- Gewasbeschermingsmiddelen: chlordecone, methoxychlor, hydroxycordene, HCH, DDT (DDO en DDE);
- Chemie: PCB, alkylfenolen, geëthoxylerde alkylfenolen, bisfenol A, ftalaten, butylhydroxy-anisol (BHA), styreen (oligomeren).

Sommige synthetische en natuurlijke stoffen hebben *anti*-oestrogene eigenschappen: dioxine, sommige flavonoïden en isoflavonoïden, indolocarbazol van kool, enz. Om de zaak nog wat ingewikkelder te maken zijn vele van deze moleculen zowel pseudo-oestrogeen als anti-

oestrogeen, afhankelijk van hoe ze werden bestudeerd ! Wat dioxine betreft, zouden de toxische gevolgen voor het mannelijk voortplantingsorganisme te wijten kunnen zijn aan een mechanisme dat losstaat van zijn oestrogene of anti-oestrogene eigenschappen (anti-androgeen effect ?).

Het is te voorzien dat verder onderzoek vele andere producten verantwoordelijk zal stellen door het feit dat de oestrogene celreceptoren een wijde specificiteit bezitten.

## **5. Experimenteel onderzoek van de pseudo-oestrogene eigenschappen van chemische producten**

De hypothesen over de rol van pseudo-oestrogenen uit het milieu zijn broos en steunen niet op onweerlegbare bewijzen. Dit betekent niet dat het probleem zomaar terzijde kan geschoven worden. Er zijn om te beginnen, op wetenschappelijk vlak, de banden tussen de overmatige oestrogene activiteit en de hogergenoemde ongewenste effecten op de gezondheid die heel logisch zijn. En voorts is er de weerklank die deze uitermate gevoelige materie in de media vindt.

Gezien de verscheidenheid van de mogelijke fysiopathologische gevolgen van de oestrogenen, de complexiteit van deze hormonenregeling en de geringe specificiteit van de actieve chemische structuren, kan men er zich overigens aan verwachten dat een tamelijk groot aantal uiteenlopende chemische stoffen intrinsiek een oestrogeen kenmerk vertonen.

Het blijkt dus belangrijk na te gaan of de producten die wij vervaardigen en die in het milieu terug te vinden zijn dergelijke eigenschappen bezitten, alsook hun oestrogeenpotentieel te quantificeren.

Noch voor nieuwe, noch voor bestaande chemische producten werden tot hertoe toxicologische testen opgemaakt die specifiek en rechtstreeks de oestrogene activiteit onderzoeken. De bestaande basistesten zijn trouwens niet geschikt voor een rechtstreekse detectie ervan. Alleen toxiciteitstesten op de voortplanting kunnen, in gunstige omstandigheden, onrechtstreeks een oestrogeenpotentieel doen vermoeden als dit groot genoeg is. Dit zijn echter moeilijke en langdurige onderzoeken: ze kunnen dus maar voor een beperkt aantal producten uitgevoerd worden. In principe moeten moleculen met een hoog oestrogeenpotentieel gevonden worden als ze bestudeerd werden in het kader van geneesmiddelen, gewasbeschermingsmiddelen of als voedseladditieven. Het is veel minder zeker voor industrieel scheikundige producten of wanneer het oestrogeenpotentieel middelmatig of zwak is. Er is dus een nood aan passende tests.

Door het grote aantal te onderzoeken producten moet er noodzakelijkerwijze gezocht worden naar een snelle en eenvoudige methode (screening). Een bijkomende test op het dier in zijn geheel ter bevestiging schijnt eveneens onmisbaar in de mate dat de screening onvoldoende specificiteit zou hebben. Ook zou dit onderzoek zowel de gezondheid van de mens als die van de representatieve soorten van het dierlijk leven in het milieu op het oog moeten hebben. Daarna

zullen deze testen ernstig gevalideerd moeten worden, vooraleer ze als routine-onderzoek kunnen aanvaard worden. Studies over de relatie tussen structuur en activiteit (QSAR) schijnen, in de huidige staat van de wetenschap, weinig hulp te kunnen bieden.

De eerste tests worden stilaan bekendgemaakt. Zo stelt Ana Soto in de USA een *in vitro* test voor op de cultuur van borstkankercellen van menselijke oorsprong (MCF7-cellen). Deze cellen vermenigvuldigen zich wanneer ze in een oestrogeen milieu geplaatst worden. De test is gevoelig gebleken voor een tamelijk breed gamma pseudo-oestrogenen (chloorhoudende gewasbeschermingsmiddelen, PCB's, alkylfenolen en fyto-oestrogenen).

Als screening werd een andere benadering voorgesteld: onderzoek van het stimuleren van de genexpressie die een eiwitsynthese voortbrengt, bv. vitellogenine-synthese op cultuur van forellenlevercellen

## 6. Maatregelen door de sector genomen

In **EUROPA** :

- Cefic: de groep "Endocrine Modulators Steering Group" die de reeds bestaande activiteiten groepeerd van Euro Chlor met zijn "Working Group Public Health" (mannelijke voortplanting, dioxine, borstkanker) en zijn "Working Group Ecotoxicity wild life" (oestrogenen en dieren in het wild, methoden om de oestrogeenwerking te testen).
- ECETOC: groepeerd de "Environmental Oestrogen Liaison Group" (toezicht op de evolutie van deze onderwerpen, coördinatie met andere internationale groepen) en de 4 Task Forces over "Oestrogenic Effects in the Environment" (oestrogeenwerking en ongewenste effecten voor mensen en dieren in de natuur, methoden om de oestrogeenwerking te testen)

In de **USA**:

- CCC (Chlorine Chemistry Council) Dioxine Work Group
- CCC Women's Health Issues Work Group (borstkanker)
- enz., ...

Op **WERELDVLAKE**:

- IGCCA (International Group of Chlorinated Chemicals Associations): groepeerd en coördineert activiteiten in de USA, Japan en Europa (mannelijke voortplanting, dioxine, oestrogenenwerking en leven in het wild, methoden om de oestrogenenwerking te testen).

## 7. Besluiten

1. Een overmatig oestrogene activiteit, van welke oorsprong ook, is een algemeen erkend toxisch mechanisme t.o.v. de voortplantingssfeer voor beide geslachten. Het is belangrijk de potentiële invloed van dit hormonaal onevenwicht op de gezondheid van mens en dier te kennen.
2. Bewezen epidemiologische feiten zoals de toename van teelbal- en prostaatkanker bij mannen, borst- en baarmoederkanker bij vrouwen alsook de achteruitgang van de mannelijke geslachtsactiviteit bij sommige wilde diersoorten in de natuur, zijn coherent met de hypothese van het blootstellen aan een overmatige oestrogene activiteit.
3. Onderzoek naar de juistheid van deze hypothese en het ontdekken van de juiste oorzaken zal moeilijk en van lange duur zijn. Dit onderwerp, dat hoe langer hoe meer media-aandacht krijgt, zal dus waarschijnlijk nog verscheidene jaren onderwerp van discussie zijn.
4. De mogelijke rol van scheikundige stoffen die door de menselijke activiteit in de natuur worden verspreid, is slechts één van de mogelijke hypothesen. Deze hypothese kan op dit ogenblik niet terzijde geschoven worden omdat sommige stoffen, die tot zeer uiteenlopende chemische structuren behoren, een erkend oestrogeenpotentieel bezitten. Bovendien werd, voor de meeste door de mens vervaardigde producten, nooit systematisch onderzoek gevoerd naar dergelijke eigenschappen.
5. De thans beschikbare gegevens over de ongewenste effecten van sommige pseudo-oestrogenen op de voortplanting van diersoorten lijken betrouwbaar. Wat de gezondheid van de mens betreft, zijn die gegevens echter onzeker, fragmentair of twijfelachtig.
6. Tot hiertoe werd slechts een zeer klein aantal synthetische chemische stoffen rechtstreeks onderzocht op hun oestrogeenpotentieel. Methoden om de oestrogene eigenschappen systematisch te detecteren worden thans ontwikkeld. In de toekomst zullen deze methoden quasi zeker toegevoegd worden aan de bestaande reglementaire toxicologische tests die gelden voor scheikundige producten.
7. De chemische nijverheid organiseert zich nu op internationaal vlak:
  - om de werkzaamheden die de diverse hypothesen verifiëren, te volgen en/of op te starten;
  - om deel te nemen aan het uitwerken en valideren van detectietests;
  - om erover te waken dat de interpretatie van de huidige en toekomstige gegevens uitgaande van de wetenschappelijke wereld objectief gebeurt;
  - om haar antwoorden aan haar klanten, aan de overheid en het publiek in het algemeen te coördineren.

## 9.7 Bijlage 7: Cijfergegevens over de legionairsziekte

Tabel 1: Legionairsziekte. Aantal gevallen in 28 Europese landen/zones in 1999.

Land	Aantal gerapporteerde gevallen	Bevolking (miljoenen)	Procent
België	195	10	19,50 <sup>(1)</sup>
Denemarken	90	5,3	16,98
Duitsland	56	40	1,40
Engeland en Wales	195	52,4	3,72
Estland	0	1,4	0,00
Finland	9	5,1	1,76
Frankrijk	445	58,5	7,60
Griekenland	12	1,2	10,00
Ierland	2	0,55	3,64
Italië	229	56,5	4,05
Kroatië	9	1,5	6,00
Letland	0	2,4	0,00
Litouwen	0	3,7	0,00
Malta	3	0,38	7,90
Nederland	264	15,7	16,75 <sup>(1)</sup>
Noord-Ierland	5	1,69	2,94
Noorwegen	10	4,4	2,27
Oostenrijk	41	8	5,13
Polen	0	38	0,00
Portugal	2	2	1,00
Russische Federatie	16	10	1,60
Schotland	35	5,1	6,81
Slowakije	1	5	0,20
Slovenië	25	1,98	12,62
Spanje	306	39,42	7,76
Tsechië	23	10,5	2,19
Zweden	86	8,86	9,71
Zwitserland	77	7,1	10,75
	<b>2136</b>	<b>397,72</b>	<b>5,38</b>

<sup>(1)</sup> Het hoog aantal gevallen in België en Nederland (samen bijna 300 gevallen meer dan in 1998) is te wijten aan infecties opgedaan rond de jacuzzi-stand op een handelsbeurs in respectievelijk Kapellen (B) en Bovenkarspel (NL).

**Tabel 2: Legionairsziekte in Europa – Evolutie van 1993 tot 1999**

Jaar	Aantal gevallen	Aantal landen die gegevens rapporteerden	Bevolking (miljoenen)	Procent
1993	1242	19	300	4,14
1994	1161	20	346	3,35
1995	1255	24	339	3,70
1996	1563	24	350	4,46
1997	1360	24	351	3,87
1998	1442	28	333	4,33
1999	2136	28	398	5,38

Commentaar: Het hoog aantal gevallen dat in 1999 werd genoteerd t.o.v. vorige jaren is vooral te wijten aan :

- beter herkennen van de ziekte;
- 2 belangrijke opstoten o.v. jacuzzi-baden in België en Nederland.