



Hoge Gezondheidsraad

UW BRIEF VAN 12/02/2013

UW REF. MRB/MR/201301

ONZE REF. HGR 8914

DATUM 17/05/2013

BIJLAGE(N)

CONTACT Marleen Van den Brande

TEL. 02/5250944

FAX

E-MAIL marleen.vandenbrande@gezondheid.belgie.be

BETREFT

Geachte mevrouw de Minister,

Op 13 februari 2013 heeft de Hoge Gezondheidsraad (HGR) uw adviesaanvraag ontvangen over de problematiek van de hormoonontregelaars naar aanleiding van de lopende besprekingen op Europees niveau om deze stoffen te reguleren in verschillende wettelijke kaders zoals de REACH-, biociden- en cosmeticaverordeningen en de speelgoedrichtlijn.

Het eerste deel van de aanvraag betreft het standpunt van de HGR i.v.m. de definitie van de WHO voor hormoonontregelaars, alsook het gebruik of niet-gebruik van de criteria "schadelijke effecten" (adversity), "werkingswijze" (mode of action) "relevantie" (relevance), "potentie" (potency), "primaire toxiciteit" (lead toxicity), "ernst van de effecten" (severity), "specificiteit" (specificity) en "onomkeerbaarheid" (irreversability) voor de identificatie of karakterisering van het gevaar. Dat antwoord wordt verwacht voor de maand april.

De tweede vraag is of er volgens de HGR voldoende wetenschappelijke elementen zijn om voor hormoonontregelaars lage-dosis effecten en niet-monotone dosis responsrelaties te erkennen, en wat volgens de HGR de kritische perioden van verhoogde gevoeligheid zijn. Het antwoord op deze vraag wordt verwacht voor de maand juni.

De HGR wenst zijn teleurstelling te uiten over de manier waarop zijn advies is gevraagd. Waarom werd de HGR niet tijdens een eerdere fase van het proces geraadpleegd? De discussies over hormoonontregelaars zijn al 15 jaar of langer aan de gang. Toch wordt de HGR pas tijdens de laatste fase van dit proces via een dringende adviesaanvraag geraadpleegd. Het gaat echter om een wereldwijde, zeer brede en gevoelige problematiek waarover veel onderzoek is gedaan en een omvangrijke internationale literatuur bestaat. Daarom vergt een advies van de HGR een zorgvuldige en grondige analyse en beschouwing van het probleem en een diepgaand onderzoek en samenvatting van de literatuur. De Raad is zeker bereid om binnen de grenzen van zijn mogelijkheden op een constructieve manier een bijdrage te leveren tot de Belgische activiteiten op dit gebied, maar gezien de zeer beperkte tijd die hem ter beschikking staat, kan hij enkel nog eerste reacties formuleren in plaats van een constructieve en gegronde steun aan een



Belgisch standpunt te verlenen. De HGR heeft dan ook het gevoel slechts "pro forma" te worden geraadpleegd en dringt erop aan om in het vervolg tijdens een vroegere fase bij het proces te worden betrokken.

De eerste vraag werd behandeld door deskundigen in de endocrinologie en besproken door de met chemische stoffen belaste permanente werkgroep van de HGR. Dit advies buigt zich over de schadelijke gezondheidseffecten van hormoonontregelaars.

In het algemeen concentreert de Raad zich op de limitatieve interpretatie van de definitie van "hormoonontregelaars" die wordt gegeven in de betrokken documenten. De Raad begrijpt dat belanghebbenden zoals de industrie ernaar streven om de testen te beperken tot een financieel aanvaardbaar niveau. Aan de andere kant is het vanuit een wetenschappelijk oogpunt en in het belang van de volksgezondheid raadzaam om het toepassingsgebied van hormoonontregelaars uit te breiden tot stoffen en mengsels waarvoor stevige wetenschappelijk bewijzen in het laboratorium zijn ontwikkeld. De Raad wil voorkomen dat een al te limitatieve definitie van tevoren groepen van producten of vervuilende stoffen uitsluit die een gevaar voor de volksgezondheid zouden kunnen betekenen.

De in deze brief geformuleerde reacties verwijzen naar een recent EU-verslag (uittreksels in het cursief) betreffende de bescherming van de volksgezondheid tegen hormoonontregelaars (2012/2066 (INI)), dat op 13 maart 2013 in het Europees Parlement werd gestemd.

Definitie uit het WHO/IPCS (2002)- verslag: Hormoonontregelaars zijn exogene stoffen of mengsels van stoffen die een of meer functies van het hormoonsysteem verstoren en als gevolg daarvan schadelijke gezondheidseffecten veroorzaken in een intact organisme of het nageslacht of (deel)populaties daarvan. Potentiële hormoonontregelaars zijn exogene stoffen of mengsels van stoffen met eigenschappen waarvan verwacht zou kunnen worden dat ze leiden tot verstoring van de hormoonhuishouding van een intact organisme of van het nageslacht of (deel)populaties daarvan.
[\(<http://www.who.int/ipcs/publications/en/ch1.pdf>\).](http://www.who.int/ipcs/publications/en/ch1.pdf)

(-) Het endocriene stelsel omvat alle cellen in het lichaam die chemische mediators (hormonen) aanmaken en afscheiden om in andere cellen via specifieke receptoren in werking te treden. Oorspronkelijk dacht men dat de hormonen alleen door endocriene klieren werden aangemaakt en in de bloedbaan werden afgescheiden om ver van hun syntheseplaats in werking te treden. Nu wordt erkend dat de hormoonproducerende cellen niet alleen in de endocriene klieren, maar ook in andere weefsels (zoals het maag- en vetweefsel) aanwezig zijn, en dat hun werking ook kan plaatsvinden in de nabijheid van hun syntheseplaats. Om de problematiek van de hormoonontregeling aan te pakken is het belangrijk om het endocriene stelsel in deze ruime zin te beschouwen.

(-) De definitie vermeldt niet alleen de afzonderlijke stoffen, maar ook mengsels. Dat is vooral relevant op het vlak van de omgeving omdat, behalve in het geval van accidentele giftige lozingen waardoor de bevolking wordt blootgesteld aan hoge dosissen van één enkele chemische stof ("Seveso"), mensen meestal in aanraking komen met lage dosissen van diverse chemische stoffen samen. Voor verschillende media in de omgeving (bv. verschillende soorten slib) en mengsels van vervuilende stoffen (bv. pesticiden) werd aangetoond dat deze hormoonontregelende



eigenschappen hebben. Deze kwestie is nogal complex omdat uit de ervaringen van het verleden (bv. i.v.m. biociden of gewasbeschermingsstoffen) bleek dat het ontwikkelen van strategieën om de gevaren van deze mengsels te onderzoeken niet zonder problemen gaat. Nog belangrijker is het feit dat de huidige aanpak m.b.t. testen uitgevoerd door de industrie en m.b.t. de wetgeving ingevoerd door de overheidsinstanties, tot nu toe gericht geweest is op afzonderlijke chemische stoffen.

(-) De definitie verwijst ook naar **intacte organismen**. M.b.t. deze benadering wenst de Raad te benadrukken dat *in vitro* tests, waaronder het gebruik van micro-organismen met reporter genen, weliswaar nuttig zijn, maar een aanvulling zijn op de *in vivo* benadering. Terwijl de bewijzen voor *in vitro* effecten zeer suggestief zijn voor hormoonontregeling, betekent het ontbreken van dergelijke effecten niet dat hormoonontregeling kan worden uitgesloten, omdat geen rekening wordt gehouden met een aantal parameters zoals kritische perioden van verhoogde gevoeligheid en interactie met het endogene endocriene stelsel. Hoewel wordt aanbevolen om dierproeven te beperken, en indien deze toch worden uitgevoerd, het advies van de ethische raad belast met dierenmishandeling zeker moet worden gevraagd, kan het onvoldoende zijn om zich op slechts één enkele benadering te steunen.

“6. Benadrukt dat het van fundamenteel belang is dat de criteria voor het vaststellen van hormoonontregelende eigenschappen gebaseerd worden op een omvattende gevarenbeoordeling, uitgevoerd op basis van de modernste wetenschappelijke inzichten en rekening houdend met mogelijke combinatie effecten, langetermijneffecten en effecten van blootstelling gedurende kritische perioden van ontwikkeling; is van oordeel dat de gevarenbeoordeling vervolgens gebruikt moet worden in het kader van de risicobeoordeling en risicobeoordelingsprocedures zoals voorgeschreven in verschillende relevante wetten.

Belangrijk is dat volgens de bovenvermelde definitie van de WHO, een potentiële hormoonontregelaar een exogene chemische stof of een mengsel van stoffen is die inwerkt op om het even welk aspect van de hormonale werking. Wanneer met een dergelijke verstoring ook een gevaar gepaard gaat, wordt de chemische stof daadwerkelijk een hormoonontregelaar waarvoor een risicobeoordeling nodig is. De omstandigheden waarin wordt gescreend voor het identificeren van de gevaren zijn dus van fundamenteel belang. Het gaat daarbij onder meer om de geselecteerde eindpunten, de leeftijdsfase waarin de blootstelling plaatsvindt, de latentietijd tussen blootstelling en effecten, de frequentie van de blootstelling, de dosis chemische stoffen en de mogelijke combinatie-effecten. Om deze reden is het woord *omvattende* gevarenbeoordeling uiterst belangrijk.

“8. is van mening dat de criteria voor het definiëren van hormoonontregelaars gebaseerd moeten worden op de criteria voor het vaststellen van „schadelijke effecten” en „endocriene werking” en dat de definitie van de WHO/IPCS daarbij een passend uitgangspunt is; is van oordeel dat zowel „schadelijke effecten” als „endocriene werking” onderzocht moeten worden en in een omvattende beoordeling naast elkaar getoetst moeten worden; is van oordeel dat waargenomen effecten geacht moeten worden schadelijk te zijn als dat uit wetenschappelijke gegevens blijkt; benadrukt dat rekening gehouden moet worden met mogelijke combinatie-effecten, zoals de effecten van mengsels of cocktails van chemische stoffen.

(-) Het begrip "schadelijke effecten" wordt verbonden met schade veroorzaakt door



een hormoonontregelaar die, ten gevolge van zijn **werkingswijze**, interfereert met de hormonale werking. Terwijl de schadelijkheid van de effecten een onderdeel van de definitie is, levert de "endocriene werking" bewijskracht voor de aanwezigheid van hormoonontregeling. Onder een **schadelijk effect** wordt verstaan een niet-fysiologische waarneming, dwz. buiten de "normale" variaties binnen een populatie. Afhankelijk van de omstandigheden (bv. steekproefgrootte, cross-sectionele versus longitudinale studies) en het eindpunt, kunnen de normale grenzen aangepast worden, bv. : abnormale adipositas kan worden gedefinieerd als een BMI > 90ste percentiel (overgewicht) of > 97ste percentiel (obesitas). In dierproeven wordt het gedefinieerd als adipositas verschillend van de controlegroep. "Schadelijke effecten" mogen geen verwijzing naar een graad van ernst omvatten, omdat een ogenschijnlijk goedaardig effect dat in het begin van het leven optreedt de kans op andere, meer ernstige gevolgen nadien kan verhogen, bv. een kortere ano-genitale afstand bij mannen bij de geboorte is een niet-ernstig schadelijk effect dat kan worden verbonden met ernstige effecten op latere leeftijd zoals een verminderd aantal zaadcellen en teelbalkanker.

In verband met hormoonontregelaars moet speciale aandacht worden besteed aan intra-uteriene blootstelling.

Bovendien is het begrip "schadelijke effecten" op de gezondheid waarde geladen. In de afgelopen decennia is het nauwelijks mogelijk gebleken om objectieve criteria vast te stellen om te bepalen wat "schadelijke" kenmerken voor de gezondheid zijn. M.b.t hormoonontregelaars dient specifieke aandacht te worden besteed aan pre-symptomatische effecten die een indicatie geven voor de kans op ziekte.

(-) Op basis van de huidige kennis en experimentele bewijzen kunnen alle chemische stoffen die specifiek aan celreceptoren binden op één of andere manier bijdragen tot hormoonontregeling. Dat betekent dat de gegevens over het binden aan receptoren *in vitro*, gevolgd door het activeren of blokkeren ervan, zeker relevant zijn. Alle chemische stoffen die zich bij relevante concentraties aan receptoren binden, moeten worden beschouwd als potentiële hormoonontregelaars. De **endocriene werking** impliceert echter dat hormoonontregeling de *in vivo* principes uit de fundamentele endocrinologie volgt, waardoor complexe mozaïek-effecten worden geproduceerd door gelijktijdige of cascade-effecten in verschillende weefsels met levenslang wisselende gevoeligheid. Bovendien komen deze complexe gebeurtenissen bij zeer lage concentraties voor (delen per miljard - ppb); vaak kan geen drempeldosis worden bepaald. Het is zeer belangrijk dat verder wetenschappelijk onderzoek wordt gedaan naar de werkingswijzen van hormoonontregelaars. De bewijzen voor de endocriene werking van een chemische stof dragen er wel toe bij aan te tonen dat het gaat om een hormoonontregelaar, maar volgens de definitie is dat niet vereist. Wel is dit nuttig om deze stof te kenmerken. Bovendien is in het verleden de nadruk op geslachtssteroiden en schildklierhormonen gelegd om de endocriene werking van hormoonontregelaars te karakteriseren. Thans wordt erkend dat andere endocriene stelsels of mechanismen daar ook bij betrokken kunnen zijn. Van groot belang is dat hormoonontregelaars niet alleen via de klassieke nucleaire receptoren in werking treden, maar ook via membraangebonden receptoren, receptoren van het oestrogeen-type, cytoplasmatische interacties, interferentie tussen genomische en niet-genomische paden, en dat de effecten van het activeren van receptoren verschillen in functie van het ligand.

"25. wijst erop dat het op basis van de huidige wetenschap niet mogelijk is grenswaarden vast te leggen waaronder schadelijke effecten niet optreden, en dat hormoonontregelaars



dus beschouwd moeten worden als „stoffen zonder drempelwaarde” waarvoor geldt dat blootstelling, hoe gering ook, al risico's met zich kan meebrengen, tenzij de fabrikant wetenschappelijk bewijs voor een bepaalde drempel kan aanleveren, rekening houdend met een verhoogde gevoeligheid tijdens kritische perioden tijdens de ontwikkeling en met de effecten van mengsels.

Lage-dosis effecten en **niet-monotone dosis-responsrelaties** zijn bewezen voor sommige hormoonontregelaars en moeten worden beschouwd als een mogelijkheid voor elke potentiële hormoonontregelaar tot aan de hand van lage tot zeer lage dosissen (doorgaans in het bereik van menselijke blootstelling) het bewijs kan worden geleverd dat de stof geen dergelijk effect teweegbrengt. Deze problematiek werpt een vragend licht over de klassieke concepten van de toxicologie, die is gebaseerd op drempelwaarden waaronder blootstelling geen aanleiding mag geven tot schadelijke effecten. Voorts stelt dit ook een probleem voor screeningprogramma's omdat deze neigen naar een verminderd aantal geteste dosissen onder één enkele omstandigheid die zich mogelijk niet in de **periode bevindt waarin de gevoeligheid voor hormoonontregelaars het hoogst is**. De bewijzen zijn zich aan het opstapelen dat de prenatale en vroeg postnatale perioden cruciaal zijn voor het reguleren van essentiële lichaamsfuncties bij de foetus. Tijdens deze organisatiefase zal voor het hele leven de homeostase van processen worden bepaald zoals de controle van de energiebalans en de voortplanting. Dat gebeurt onder invloed van fysiologische omgevingsfactoren, waaronder voeding en stress, alsook niet-fysiologische factoren zoals hormoonontregelaars. Vrouwen die ofwel zwanger zijn of dat zouden kunnen worden alsook jonge kinderen zijn dus een prioritaire aangelegenheid. De problematieken van de lage-dosis effecten en kritische perioden van verhoogde gevoeligheid kunnen niet afzonderlijk worden beschouwd omdat ze centraal staan in het bewijs dat een chemische stof al dan geen hormoonontregelaar is.

Hoogachtend,

Namens de Hoge Gezondheidsraad,

André Pauwels
Coördinator HGR



De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van het advies:

- Mr. ADANG Dirk (milieu en gezondheid - UCL)
- Mr. BOURGUIGNON Jean-Pierre (pediatrische endocrinologie - ULg)
- Ms. CHARLIER Corinne (toxicologie - ULg)
- Mr. DEMOULIN Vincent (ecotoxicologie - ULg)
- Ms. DIRINCK Eveline (endocrinologie – UZA)
- Mr. HENS Luc (menselijke ecologie - VITO)
- Mr. STEURBAUT Walter (menselijke blootstelling - UGent)
- Mr. VAN GAAL Luc (endocrinologie – UZA)
- Ms. VANHAECKE Tamara (toxicologie - VUB)
- Mr. VAN LAREBEKE-ARSCHODT Nicolas (toxicologie, kanker - UGent)
- Mr. VERSTEGEN Geert (toxicologie - Antigifcentrum)