



PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr 8866

Analyse van de globale toxiciteit van aluminium en blootstellingsberekening met een bijzondere aandacht voor aluminiumverbindingen in cosmetica

In this Scientific Policy Advisory Report, the Superior Health Council of Belgium provides a risk assessment of the global toxicity of aluminium and specific recommendations to the use of aluminium and aluminium compounds in cosmetics, in particular in deodorants and antiperspirants.

1 april 2015

1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING

Het kabinet van Mevrouw de Minister Onkelinx verzoekt de Hoge Gezondheidsraad (HGR) om advies omtrent de veilige gebruiksomstandigheden van aluminiumverbindingen in cosmetica en meer bepaald in deodorants en antitranspiranten.

Er wordt tevens verzocht om de grensconcentraties en andere eventuele beperkingen te bepalen, zodat het veilige gebruik van deze producten kan worden gewaarborgd, rekening houdend met de andere blootstellingsbronnen aan aluminium.

2. CONCLUSIE/AANBEVELINGEN

2.1 Conclusies

Bij de mens heeft aluminium een lage acute toxiciteit en werd er nog geen overlijden toegeschreven aan hoge hoeveelheden ingenomen aluminium. We vinden ook geen beschrijving terug van schadelijke effecten bij de mens te wijten aan de inname van hoge hoeveelheden aluminium, buiten de melding van het geval van verzwering van de lippen en mond bij twee gezonde personen die toevallig water besmet met aluminiumsulfaat hadden gedronken {concentraties tussen 30 en 620 mg/l, Clayton (1989)}. Aluminium wordt veel gebruikt als antacidum in dosissen tot 1200 mg/dag (in de vorm van aluminiumglycinaat en/of aluminiumhydroxide) (WHO, 1997).

Er zijn evenmin meldingen van overlijden of schadelijke effecten ten gevolge van een acute of korte blootstelling aan aluminium via respiratoire weg.

Na orale toediening aan proefdieren waren de voornaamste toxische effecten van aluminium een neurotoxiciteit en een nefrotoxiciteit. Neurotoxische effecten (verminderde cognitieve vaardigheden) werden ook bij patiënten beschreven die gedialyseerd werden met water dat hoge aluminiumconcentraties bevatte of bij arbeiders die via de luchtwegen blootgesteld werden aan stof of dampen van aluminium. De HGR sluit zich aan bij de Europese Voedselautoriteit (EFSA), het *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (JECFA), het BfR (*Bundesinstitut für Risikobewertung*) en het *Scientific Committee on Consumer Safety* (SCCS) over het feit dat

indirecte bewijzen een verband suggereren tussen aluminium en het optreden van neurologische stoornissen, zoals de ziekte van Alzheimer of Parkinson, maar dat er geen enkel oorzakelijk verband werd bewezen. De laatste ontwikkelingen op wetenschappelijk gebied betreffende de fysiopathologie van deze ziekten en de histologische verschillen van de waarneembare letsels wijzen er steeds meer op dat aluminium in deze context geen rol speelt.

De HGR is ook van dezelfde mening als de besluiten van de EFSA en oordeelt dat de clastogene en aneugene effecten waarschijnlijk het resultaat zijn van indirecte mechanismen en dat deze effecten enkel bij hoge blootstellingsniveaus werden waargenomen.

Studies op mannelijke muizen of konijnen hebben aangetoond dat aluminium een toxiciteit in de testikels, een lagere spermakwaliteit en een verminderde vruchtbaarheid kan veroorzaken. Bij honden werd eveneens een testiculaire toxiciteit waargenomen na het toedienen van aluminium in de voeding gedurende 26 weken. Er werd geen effect op de vruchtbaarheid waargenomen in reproductiestudies over meerdere generaties bij ratten. Hoge dosissen aluminium via sondevoeding lokten bij ratten en muizen embryotoxische en foetotoxische effecten uit. Laboratoriumstudies op dieren (ratten en muizen) tonen ook aan dat aluminium schadelijk is voor de ontwikkeling van het zenuwstelsel. In een aantal studies werden de mogelijke effecten van een beroepsmatige blootstelling via inhalatie aan aluminium op de reproductie onderzocht. De auteurs kwamen tot de conclusie dat er geen bewijs was voor een verband tussen de aanwezige factoren op de werkplaats en het overmatige aantal geboortefwijkingen.

Wat de cosmetische toepassingen betreft :

Talrijke aluminiumverbindingen kunnen in cosmetica worden aangewend. Aluminiumchlorohydraat is een van de meest gebruikte in meer bepaald deodorants en antitranspiranten. Er moet een onderscheid worden gemaakt tussen antitranspiranten en deodorants. Deodorants zijn cosmetica die lichaamsgeuren voorkomen die worden veroorzaakt door de afbraak van zweet door bacteriën ter hoogte van de oksels, voeten en andere zones van het lichaam. Deodorants zijn gewoonlijk samengesteld uit parfums, antibacteriële stoffen en stoffen die onaangename geuren neutraliseren of een combinatie van deze ingrediënten. Antitranspiranten zijn cosmetica die de hoeveelheid zweet verminderen of sterk terugbrengen door een propvorming van polymeergel uit onoplosbaar aluminiumhydroxide in de zweetkanalen die tijdelijk verhindert dat zweet het huidoppervlak bereikt.

Aluminiumverbindingen worden veel in antitranspiranten gebruikt zonder dat er schadelijke effecten voor de huid werden vastgesteld. Toch zijn sommige personen ongewoon gevoelig voor een lokale toepassing van aluminiumverbindingen en gevallen van irritatie werden vermeld bij het gebruik van sterk geconcentreerde aluminiumzouten.

Aluminium is niet sensibiliserend.

De kritische analyse van epidemiologische gegevens en studies bij dieren laat niet toe om een verband aan het licht te brengen tussen kanker en de blootstelling aan aluminium via orale weg. Voorts laat er geen enkel relevant element toe om de blootstelling via percutane weg aan aluminium als een kankerverwekkend risico te beschouwen. Met name zijn de gegevens onvoldoende om een duidelijk verband te leggen tussen borstkanker en het gebruik van antitranspiranten met aluminium op de oksels.

Gezien deze wetenschappelijke gegevens oordeelt de HGR, zoals andere instellingen, dat de ontwikkeling van het zenuwstelsel het kritische toxicologische eindpunt is en dat de *no observed adverse effect level* (NOAEL) van 30 mg/kg lg (lichaamsgewicht)/dag het meest aangewezen is als vertrekpunt voor een risicobeoordeling. Deze waarde komt overeen met een systemische NOAEL van 30 µg/kg lg/dag. We herinneren eraan dat, om een toxicologische referentiewaarde te bepalen voor effecten op de menselijke gezondheid, er doorgaans een onzekerheidsfactor van 100 wordt toegepast (10 voor de interspecifieke variabiliteit en 10 voor de intraspecifieke

variabiliteit) op de vastgestelde NOAEL. De **toxicologische systemische referentiewaarde voor de effecten op de gezondheid** zou dus **0,3 µg Al/kg lg/dag** zijn.

De HGR oordeelt ook dat de beschikbare studies naar de **percutane absorptie** van slechte kwaliteit zijn en dat ze niet volgens de huidige eisen werden gevoerd. Bij **gebrek aan valabele gegevens**, meer bepaald in verband met antitranspiranten, kan de HGR, op dit moment, de interne blootstelling aan aluminium die uit het gebruik van deze producten voortkomt niet op een zinvolle manier inschatten.

2.2 Aanbevelingen

Rekening gehouden met het feit dat cosmetische producten dienen te beantwoorden aan Verordening 1223/2009 (EG, 2009) en in het bijzonder aan artikel 3, moet er aangetoond worden dat antitranspiranten die op de markt worden aangeboden "veilig zijn voor de menselijke gezondheid" wanneer zij onder normale of redelijkerwijs te verwachten gebruiksomstandigheden worden aangewend. In dit geval kan de HGR zich niet uitspreken over het "veilig zijn voor de menselijke gezondheid" van deze producten. Op basis van de beschikbare informatie beveelt de HGR dus aan om:

- geen deodorants en antitranspiranten op een beschadigde huid of vlak na het ontharen te gebruiken;
- geen of weinig antitranspiranten tijdens de zwangerschap te gebruiken;
- het gebruik van antitranspiranten met een hoog gehalte aluminiumzouten te beperken en deze niet in warenhuizen, maar in de apotheek te verkopen (therapeutisch gebruik: behandeling van hyperhidrose);
- op sommige zogenaamde natuurlijke producten, zoals aluinsteen duidelijk aan te geven dat ze ook veel aluminium bevatten;
- een duidelijke etikettering op de producten aan te brengen, waarop de concentratie aan aluminiumzout vermeld wordt;
- percutane absorptiestudies bij de mens in werkelijke omstandigheden van blootstelling aan antitranspiranten uit te voeren om de interne blootstelling te kunnen ramen en dus te bepalen of aluminium aanwezig in de antitranspiranten al dan niet een onschadelijke karakter heeft zoals vereist door de wetgeving over cosmetische producten.

Keywords et MeSH descriptors terms¹

Keywords	Mesh terms*	Sleutelwoorden	Mots clés	Stichworte
Aluminium	Aluminium	Aluminium	Aluminium	Aluminium
Aluminium oxide	Aluminium oxide	Aluminiumoxide	Oxide d'aluminium	Tonerde
Aluminium hydroxide	Aluminium hydroxide	Aluminiumhydroxide	Hydroxyde d'aluminium	Aluminiumhydroxid
Aluminium compounds	Aluminium compounds	Aluminiumverbinding en	Composés d'aluminium	Aluminiumverbindingen
Aluminium silicates	Aluminium silicates	Aluminiumsilicaten	Silicates d'aluminium	Aluminiumsilicate

* *MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed.*

¹ De Raad wenst te verduidelijken dat de Mesh-termen en sleutelwoorden gebruikt worden als referentiedoelinden en snelle definitie van de scope van het advies. Voor nadere inlichtingen inzake de methodologie kunt u het hoofdstuk "Methodologie" raadplegen.

INHOUDSTAFEL

1.	INLEIDING EN VRAAGSTELLING	1
2.	CONCLUSIE/AANBEVELINGEN	1
2.1	Conclusies	1
2.2	Aanbevelingen	3
3.	UITWERKING EN ARGUMENTATIE	6
3.1	Methodologie	7
3.2	Uitwerking	8
3.2.1	Algemeen	8
3.2.2	Voornaamste blootstellingsbronnen	9
3.2.2.1	Voedselgebonden bron	9
3.2.2.2	Bron: metallische materialen die in contact met voedingsmiddelen komen	10
3.2.2.3	Bronnen: bodem en stof	12
3.2.2.3.1	Bodem en ingenomen stof: relatieve hoeveelheden en properties	12
3.2.2.3.2	Parameters en raming van de hoeveelheid geabsorbeerde elementen uit bodem en stof en extrapolatie van kind naar volwassene	13
3.2.2.4	Inhalatie	14
3.2.2.4.1	Metallische contaminanten in de lucht	14
3.2.2.4.2	Volume ingeademde lucht per dag	14
3.2.2.5	Blootstelling via water	15
3.2.2.6	Bijkomende occasionele bronnen: geneesmiddelen en vaccins	15
3.2.2.7	Samenvatting van bronnen buiten de probleemstelling	16
3.2.2.7.1	Samenvatting van de literatuur	16
3.2.2.7.2	Samenvatting van de HGR van bronnen buiten de probleemstelling	17
3.2.3	Bijkomende frequente bronnen: tandpasta en lippenstift of lipgloss	19
3.2.3.1	Lippenstift/lipgloss	19
3.2.3.2	Tandpasta's	19
3.2.3.3	Gebruikte dosissen	19
3.2.3.4	Blootstelling	20
3.2.4	Bijkomende frequente bronnen: Antitranspiranten	21
3.2.5	Absorptie, distributie, metabolisme en excretie	24
3.2.5.1	Orale absorptie	24
3.2.5.2	Huidabsorptie	25
3.2.5.3	Distributie	28
3.2.5.4	Excretie	29
3.2.6	Identificatie van de gevaren voor de gezondheid	30
3.2.6.1	Acute toxiciteit	30
3.2.6.2	Huidirritatie en huidsensibilisatie	31
3.2.6.3	Herhaalde toxiciteit	32
3.2.6.4	Genotoxiciteit	35

3.2.6.5	Cancerogeniteit	36
3.2.6.6	Reproductietoxiciteit	38
3.2.6.6.1	Effecten op de vruchtbaarheid (samenvatting).....	38
3.2.6.6.2	Ontwikkelingstoxiciteit (samenvatting)	39
3.2.6.6.3	Effecten op de vruchtbaarheid (volledige beoordeling)	40
3.2.6.6.4	Ontwikkelingstoxiciteit (volledige beoordeling).....	44
3.2.6.7	Neurotoxiciteit.....	47
3.2.6.8	Effecten op het botweefsel.....	54
3.2.6.8.1	Osteomalacie (OM)	54
3.2.6.8.2	ABD (Adynamic bone disease).....	54
3.2.6.8.3	De novo botvorming	55
3.2.6.8.4	Dosis-respons	55
3.2.7	Gevarenkarakterisatie.....	57
3.2.7.1	Samenvatting van de effecten van aluminium op de gezondheid.....	57
3.2.7.2	Vastleggen van de referentiedosissen	58
3.2.7.3	Raming van de aluminiumblootstelling bij het gebruik van antitranspiranten ...	59
4.	REFERENTIES.....	60
5.	BIJLAGE(N).....	69
6.	AANBEVELINGEN VOOR ONDERZOEK.....	69
7.	SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP	70

3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Lijst van afkortingen

ABD:	<i>Adynamic bone disease</i>
AFC:	<i>Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food</i>
AFSSA:	<i>Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation</i>
AFSSAPS:	<i>Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé nu het Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)</i>
Al:	Aluminium
AIBD:	<i>Aluminium-induced bone disease</i>
BfR:	<i>Bundesinstitut für Risikobewertung</i>
BI:	betrouwbaarheidsinterval
CAS:	<i>Chemical Abstracts Service</i> -registernummer
CTE:	<i>Central Tendency Exposure</i>
DTD:	<i>Daily toxic dose</i> (dagelijkse toxische dosis)
EDTA:	Ethyleendiaminetetra-azijnzuur
EFSA:	<i>European Food Safety Authority</i> - Europese Voedselautoriteit
EP:	<i>Experience plans</i>
FCM:	<i>Fundamental Modeling Concepts</i>
GH:	Gestripte huid
GLP:	Goede laboratoriumpraktijken
GMP:	<i>Guanosine monophosphate</i>
HGR:	Hoge Gezondheidsraad
IARC:	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
ICP-AES:	<i>Inductively Coupled Plasma - Atomic Emission Spectrometry</i>
IUBK:	<i>Integrated Uptake Biokinetic</i>
Ip:	Intraperitoneaal
IPCS:	<i>International Programme on Chemical Safety</i>
ISSeP:	<i>Institut scientifique de service public</i>
JEFCA:	<i>Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives</i>
KAS:	Kaliumaluminiumsulfaat
Lg:	Lichaamsgewicht
LOAEL:	<i>Lowest-observed-adverse-effect level</i>
MQ:	<i>Maximum Quantity</i>
NFD:	Neurofibrillaire degeneratie
NH:	Normale huid
NOAEL:	<i>No-observed-adverse-effect level</i>
NFSA:	<i>Norwegian Food Safety Authority</i> - Noorse autoriteit voor de veiligheid van levensmiddelen
OESO:	Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling
OM:	Osteomalacie
PM:	<i>Particulate Matter</i>
PND:	<i>Postnatal day</i>
PTWI:	<i>Provisional tolerable weekly intake</i> (voorlopige toelaatbare wekelijkse inname)
RME:	<i>Reasonable maximum exposure</i>
ROS:	<i>Reactive oxygen species</i> (reactieve zuurstofdeeltjes)
SCCS:	<i>Scientific Committee on Consumer Safety</i>
Si:	Silicium
SWDE:	Waalse Watermaatschappij
TRW:	Toxische referentiewaarde
TSP:	<i>Total Suspended Particles</i>
TWI:	<i>Tolerable weekly intake</i> (toelaatbare wekelijkse inname)
US.EPA:	<i>United States Environmental Protection Agency</i>

VCP: Nationale Voedselconsumptiepeiling
VKM: *Norwegian Scientific Committee for Food Safety*
WGO: Wereldgezondheidsorganisatie
Zr: Zirkonium

3.1 Methodologie

Na analyse van de vraag hebben het College en de voorzitter van de werkgroep de nodige expertises bepaald. De experts van de werkgroep hebben een algemene en een *ad hoc* belangenverklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

Om de vraagstelling te beantwoorden werd een ad-hoc werkgroep opgericht met deskundigen in de volgende disciplines: allergologie, toxicologie, oncologie, neurologie, en dermatologie. Het advies berust op een overzicht van de relevante wetenschappelijke literatuur uit *peer-reviewed* wetenschappelijke tijdschriften en door internationale bevoegde instellingen voor deze materie alsook op de mening van de experts.

Na goedkeuring van het advies door de werkgroep en de permanente groep “Cosmetologie en cosmetische toestellen, met inbegrip van esthetische heekunde” werd het advies tenslotte gevalideerd door het College.

3.2 Uitwerking

3.2.1 Algemeen

Aluminium is het derde meest voorkomende element in de aardkorst en is wijd verspreid in mineralen. Het bevindt zich niet in de natuur als vrij element wegens zijn reactiviteit (Beliles, 1994).

Vele samenstellingen van natuurlijke oorsprong zijn onoplosbaar aan een neutrale pH waardoor de concentraties van dit element in zoet en zout water relatief laag zijn, minder dan 0,1 mg/l. In normale omstandigheden bestaan anorganische verbindingen van aluminium voornamelijk uit Al (III). Zuiver aluminium heeft als voordelige eigenschappen dat het goed bewerkbaar, vormbaar en goed geleidend is, terwijl de mechanische weerstand vrij laag is. Aluminium wordt dan ook vaak in legeringen gebruikt (Beliles, 1994; CoE, 2002).

Hoewel sommige aluminiumzouten al in de oudheid door de Grieken en Romeinen werden gebruikt als verfstoffen en als adstringens, werd aluminium pas in het midden van de 19e eeuw geïsoleerd. In die zin is het een jong metaal dat vandaag nochtans het meest gebruikt is na ijzer, met een grote industriële sector van jaarlijks meer dan 30 miljoen ton.

Vandaag zijn aluminium en zijn legeringen alomtegenwoordig in ons leven. Ze worden gebruikt in transportmiddelen, de bouw, verpakkingen en elektrische materialen. Aluminiumpoeders worden onder andere gebruikt in kleurstoffen en verven en als additieven in brandstof, explosieven en drijfgassen. Aluminiumoxides worden als voedseladditieven gebruikt, maar ook voor de vervaardiging van schuurmiddelen, aardewerk, katalysatoren, papier, ontstekingsbougies, lampen, glas, hittebestendige vezels, legeringen ...

Het gebruik van aluminium in de voeding is gevarieerd. Het wordt bijvoorbeeld gebruikt als bewaar- en kleurstofmiddel, stabilisator, gistpoeder en vlokmiddel. Natuurlijke mineralen, zoals zeoliet en bentoniet worden gebruikt in de waterzuivering, suikerraffinage, het bierbrouwen, maar ook in de papierindustrie (Krewski et al., 2007).

De vele toepassingen van aluminium en zijn legeringen zijn mogelijk dankzij de chemische en mechanische kwaliteiten ervan, maar ook omdat het in overvloed aanwezig is. Het is het derde meest voorkomende element in de lithosfeer na O₂ en silicium (Si). In de lithosfeer komt aluminium voor in een brede variëteit aan oxidemineralen. Met Si vormt het hydroxy aluminosilicaten (Exley et al., 2002). In geval van afzetting laten deze hydroxy aluminosilicaten wortelgroei toe, houden ze sporenelementen vast, behouden ze de pH-balans en zorgen de holttes ervoor dat er water beschikbaar is. Er bestaat praktisch geen vegetaal leven dat niet afhankelijk is van hydroxy aluminosilicaten (Hapke, 1993).

Toch bevindt aluminium zich in slechts kleine hoeveelheden in elk organisme en, voor zover we weten, vervult het bij geen enkel gekend levend organisme een biologische functie (Williams, 1996).

3.2.2 Voornaamste blootstellingsbronnen

3.2.2.1 Voedselgebonden bron

De grootste bron aan aluminium zou zich in levensmiddelen bevinden. De gemeten aluminiumgehalten in niet-verwerkte levensmiddelen gaan van minder dan 0,1 mg/kg in eieren, aardappelen, rauwe kool, mais, komkommers tot 4,5 mg/kg in thee (Pennington en Jones, 1989; Pennington en Schoen, 1995; MAFF, 1993).

Ontbijtgranen en graanproducten, groenten en dranken lijken de grootste bronnen (> 10%) te zijn voor de inname van aluminium via de voeding door de algemene bevolking (EFSA, 2008). Belangrijke niet-voedsel blootstellingsbronnen aan aluminium zijn geneesmiddelen (bijvoorbeeld antacida of gebufferde aspirine) (Krewski, 2007) en cosmetica via de huid (bijvoorbeeld antizweetmiddelen) (Afssaps, 2011).

Nog veel hogere waarden vinden we in sommige industrieel verwerkte levensmiddelen waaraan aluminiumzouten als voedingsadditieven zijn toegevoegd. In de EU is het gebruik van aluminiumzouten als voedingsadditief beperkt tot bepaalde producten. Aluminium is als dusdanig vergund voor de decoratie in suikerwerk (Richtlijn 95/2/EG).

De gemiddelde blootstelling van volwassenen via water en voedsel (in een niet beroepsmatige situatie) is onderhevig aan grote schommelingen volgens het land en binnen een land volgens de verschillende peilingen. Ze varieert van 1,6 tot 13 mg aluminium per dag wat overeenstemt met 0,2 tot 1,5 mg/kg lichaamsgewicht per week voor een volwassen persoon van 60 kg. Bij kinderen is de inname via de voeding meestal hoger dan bij volwassenen, omdat deze op basis van het lichaamsgewicht wordt uitgedrukt. Deze groep vertoont dus een hogere mogelijke blootstelling. Bij kinderen schommelt de mogelijke blootstelling, geschat in het percentiel 97,5 in Frankrijk van 0,7 mg/kg lg per week voor kinderen van 3 tot 15 jaar tot 2,3 mg/kg lg per week voor de allerkleinsten (1,5 - 4,5 jaar) en in het Verenigd Koninkrijk bedraagt ze 1,7 mg/kg lg per week voor 4- tot 18-jarigen (EFSA, 2008).

De gemiddelde blootstelling van de Franse bevolking aan aluminium wordt geraamd op 40,3 µg/kg lichaamsgewicht per dag bij volwassenen (37,8 - 45,9) en 62,2 µg/kg lg per dag bij kinderen (59,2 - 66,3). In het percentiel 95 wordt de blootstelling bij volwassenen op 69,7 µg/kg lichaamsgewicht per dag geraamd (57,4 - 102,4) en op 118,8 µg/kg lg per dag bij kinderen (96,5 - 129,6) (ANSES, 2011).

Tabel 1: Vergelijking van de gemiddelde wekelijkse blootstelling via de voeding aan Al.

Land	Gemiddelde wekelijkse blootstelling via de voeding (mg/persoon/week)
Frankrijk ^{a,b}	11 ^a , 17 ^b
Nederland ^c	21.7
Japan ^c	31.5
VK ^d	37.8
VS ^e	56 - 63 (man), ongeveer 49 (vrouw)
Zweden ^c	91 (vrouw)
Australië ^c	16.8 (man), 13.3 (vrouw)
Zwitserland ^c	30.8
Hongkong ^f	36
Finland ^c	46.9
Duitsland ^c	77 (man), 56 (vrouw)
China vasteland ^g	238

^a Étude de l'alimentation totale française (EAT) - <http://www.anses.fr/Documents/RapportEAT1.pdf>.

^b Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) - <http://www.anses.fr/Documents/PASER2006sa0361Ra1.pdf>

^c IPCS. Al. Environmental Health Criteria 194. Geneva: WHO; 1997.

^d (Ysart et al. 2000)

^e (Pennington and Schoen 1995)

^f (Centre for Food Safety Hong Kong 2009)

^g (Zhang and Gao 2003)

Situatie van België: Studie naar de aluminiumblootstelling via de voeding (Alufood)

Op basis van de Nationale Voedselconsumptiepeiling van 2004 (NVC) werd een representatieve lijst van verbruikte voedingsmiddelen aangelegd. Vervolgens werden van de producten op deze lijst 552 stalen genomen. Het aluminiumgehalte in deze stalen, zoals ze werden aangekocht, werd bepaald via *Inductively Coupled Plasma - Atomic Emission Spectrometry* (ICP-AES). De meeste voedingsmiddelen bevatten minder dan 5 mg/kg aluminium. De distributie van de gewoonlijke innames werd door middel van de Nussermethode met de C-side software geschat. Gemiddeld verbruikt de Belgische bevolking 0,03 mg aluminium per kilo lichaamsgewicht per dag via voedingsmiddelen, dit is 21 % van de Provisional Tolerable Weekly Intake (PTWI). Het percentiel 95, 97,5 en 99 verbruikt 55 %, 69 % en 90 % van de PTWI. De grootste aluminiuminname komen in dalende orde uit: warme dranken (thee, koffie) > soepen en bouillons > ontbijtgranen > fruit > melkproducten (behalve melk, yoghurt en kaas) > suikerwaren (chocolade, snoep, enz.) > cake, taart > alcoholische dranken > niet-alcoholische dranken (buiten warme dranken) > vlees en vleeswaren > sauzen en plantaardige kruiden > vis (met inbegrip van schaal- en schelpdieren en afgeleide producten) > aardappelen en verwante producten > vetten > melk, yoghurt en kaas > varia (quornburger, garnaalkroketten) > groenten en peulvruchten > eieren.

In verschillende voedingsmiddelen is de aanwezigheid van aluminium het gevolg van het gebruik van specifieke additieven die aluminium bevatten. De voedingsmiddelen die op het etiket het gebruik van deze additieven vermelden, werden individueel geanalyseerd. De inname van aluminium uit deze voedingsmiddelen bedraagt 0,100 µg/kg (lg)/dag, hetzij 0,33 % van de PTWI. Toch is het moeilijk om een conclusie te trekken over het gebruik van deze voedingsadditieven, want het is niet verplicht om elk additief op het etiket te vermelden. Buiten de kleurstoffen werd er bijvoorbeeld geen enkel voedingsadditief vermeld op de etiketten van de voedingsmiddelen waarvan stalen werden genomen.

3.2.2.2 Bron: metallische materialen die in contact met voedingsmiddelen komen

Het bijzondere aan aluminium is dat het zowel een element als een volwaardig materiaal is. Het bevindt zich in contactmaterialen in een relatief zuivere vorm zoals folie en wegwerpbakjes. Men vindt het ook terug in drankblikjes (met bekleding). Tot slot bevindt het zich in de vorm van een legering in keukengereedschap (met of zonder bekleding).

Het biedt tal van voordelen: gemakkelijk bewerkbaar, licht, resistent, etc. Bovendien zorgt de grote geschiktheid voor recyclage ervoor dat dit vanuit milieuoverwegingen een interessant materiaal is.

Vanwege de diverse mogelijkheden van gebruik (bewaring, bereiding, bewerking, etc.) zijn de scenario's van contact met levensmiddelen zo mogelijk nog veel diverser. We merken op dat hoewel het gebruik ervan een maatschappelijke realiteit is, het niet minder een bron van toenemende bezorgdheid vormt in de wetenschappelijke wereld. We merken ook op dat het tot op vandaag het enige materiaal is waarvan het gebruik beperkt wordt via etikettering wegens gezondheidsredenen. De etikettering op de verpakking van aluminiumfolie waarschuwt de consument immers om het niet te gebruiken met zure en/of gezouten voedingsmiddelen. Deze etikettering wordt aanbevolen in de huidige richtlijnen van de Raad van Europa (RaE, 2002). Regelgevingen zijn opgenomen in de Franse en Italiaanse wet. Deze staan echter eerder in verband met de aspecten qua samenstelling (MQ: *Maximum Quantity*) van het materiaal, dan strikt genomen met de "migratie/vrijgave". Het expertencomité van de Raad van Europa heeft nu aangenomen dat toekomstige regelgevingen betrekking moeten hebben op de vrijgave en niet op de MQ.

Aluminium wordt wijd gebruikt in materialen in contact met voedingsmiddelen zoals pannen, keukengereedschap, koffiezetapparaten en verpakkingsmateriaal zoals dienbladen en deksels

(Elinder et Sjögren, 1986). De aluminium materialen die met voedingsmiddelen in contact komen zijn vaak bedekt met een epoxyhars. De aluminiumlegeringen voor de materialen in contact met voedingsmiddelen kunnen legeringselementen bevatten zoals magnesium, silicium, ijzer, mangaan, koper en zink (Europese norm EN 601 en Europese norm EN 602). Andere contactmaterialen zoals keramiek bevatten aluminiumverbindingen in de kleurstoffen (Elinder et Sjögren, 1986).

Kennis over contact met voedingsmiddelen

Aluminium en zijn verschillende legeringen zijn roestwerend (Beliles, 1994). Wanneer het aan de lucht wordt blootgesteld, ontwikkelt het metaal bijna onmiddellijk een dunne film van Al_2O_3 . De reactie vertraagt vervolgens, omdat deze film aluminium isoleert van de zuurstof waardoor verdere oxidatie verhinderd wordt. De film is kleurloos, resistent en bladert niet af.

Aluminium reageert met zuren. Zuiver aluminium wordt aangetast door de meeste verdunde minerale zuren. Bij een neutrale pH heeft aluminiumhydroxide een beperkte oplosbaarheid. Deze stijgt echter duidelijk bij een pH lager dan 4,5 en hoger dan 8,5 (Elinder en Sjögren, 1986). De alkalische oplossingen tasten tegelijk zuiver en onzuiver aluminium snel aan en kunnen het metaal doen oplossen (Hughes, 1992). Bijgevolg kan aluminium bij contact met voedingsmiddelen vrijkomen van oppervlakken zonder bekleding. Voorts kan het aluminium vrijkomen van beklede materialen indien de bekleding niet doeltreffend is als functionele barrière. Het vrijkomen van aluminium uit materialen in contact met voedingsmiddelen hangt grotendeels af van de pH van de voedingsmiddelen. De zoutconcentraties (meer dan 3,5 % NaCl) kunnen ook de vrijgave van ionen doen toenemen. Het gebruik van aluminium pannen en keukengereedschap kan de aluminiumconcentratie in bepaalde soorten voedingsmiddelen doen toenemen, meer bepaald bij de langdurige opslag van sterk zure, alkalische of gezouten voedingsmiddelen. In het algemeen doet de bereiding in aluminium recipiënten het gehalte in de voedingsmiddelen stijgen met minder dan 1 mg/kg voor ongeveer de helft van de voedingsmiddelen en minder dan 10 mg/kg voor 85 % van de voedingsmiddelen die door Pennington en Jones (1989) onderzocht werden. Kraantjeswater dat gedurende 10 tot 15 minuten in een aluminium pot gekookt wordt kan aluminium doen vrijkomen tot een maximum van 1,5 mg/l naargelang de zuurtegraad van het water en de chemische samenstelling van het aluminium kookgerei (Gramiccioni et al., 1996; Müller et al., 1993; Mei et al., 1993; Nagy et al., 1994), maar in een andere studie werden waarden tot 5 mg/l gerapporteerd (Liukkonen-Lilja et Piepponen, 1992). Zure voedingsmiddelen zoals tomaten, kool, rabarber en talrijke rode vruchten leiden het vaakst tot het vrijkomen van de hoogste aluminiumwaarden uit de recipiënten (Hughes, 1992). Dus, terwijl de zuren de hoogste waarden opleveren kunnen ook de alkalische voedingsmiddelen (minder frequent) en de voedingsmiddelen met veel toegevoegd zout de vrijgave van aluminium doen toenemen (Hughes, 1992 ; Gramiccioni et al., 1996).

Het is bekend dat de temperatuur en de opslagtijd de vrijgave van aluminium in voedingsmiddelen beïnvloeden. In een studie met 3% azijnzuur was de vrijgave ongeveer 10 keer groter bij 40° C tegenover 5° C na 24 uur (Gramiccioni et al., 1989). De normale waarden voor de vrijgave van aluminium uit folie waren < 0,05 mg/dm² tot 5° C en 6 mg/dm² bij 40° C. Na 10 dagen lag de vrijgave echter duidelijk hoger: 0,5 mg/dm² bij 5° C tegenover 96 mg/dm² bij 40° C (Gramiccioni et al., 1989). Het bereiden van verschillende soorten vlees in aluminiumfolie heeft een toenemende vrijgave van aluminium aangetoond tegenover rauw vlees, tot 5 keer meer naargelang de temperatuur (tot 17,2 mg Al/kg vers gewicht) (Turhan, 2006).

De samenvallende effecten van hoge temperaturen tijdens het bakken of grillen en het zout/lage pH (toevoeging van azijn) op de aluminiumafgifte werden tijdens het bakken van vis in aluminiumfolie aangetoond. Het bereiden van vis zonder toevoeging van zout of azijn leidt tot een stijging van 4 maal het aluminiumgehalte (tot 0,4 mg Al/kg nat gewicht) tegenover rauwe vis. Wanneer azijn en zout werden toegevoegd, was het aluminiumgehalte 68 maal toegenomen (tot 5 mg Al/kg nat gewicht) (Ranau et al., 2001).

Belgische studie over de aluminiumafgifte

Voor 5 materialen in contact met voedingsmiddelen werden voorspellingsmodellen opgesteld en gevalideerd ((*Food Contact Material* - FCM) met behulp van ervaringsplannen (EP). Voorts werd er een peiling naar het gebruik van keukengerei afgenomen door het WIV. Door de voorspellingsmodellen met de resultaten van de peiling samen te brengen kon voor de Belgische bevolking de dagelijkse aluminiumname op 0,003 mg/kg lichaamsgewicht worden geraamd, dit is 2,2 % van de PTWI. Het percentiel 95, 97,5 en 99 verbruiken 6 %, 15 % en 20 % van de PTWI.

3.2.2.3 Bronnen: bodem en stof

3.2.2.3.1 Bodem en ingenomen stof: relatieve hoeveelheden en proporties

Jonge kinderen steken vaker hun natte vingers in de mond. Dit "oraal" gedrag kan de absorptie van contaminanten uit bodem en stof buiten of binnen gevoelig doen toenemen. Toch is de absorptie van bodem en stof ook aanwezig bij oudere kinderen of volwassenen en de ingenomen hoeveelheden uit de omgeving hangt af van de activiteiten en de contaminaties.

De hoeveelheden ingenomen chemische elementen door kinderen via inname van bodem en stof werden in de jaren 80 en 90 onderzocht. Deze studies werden sindsdien geëvalueerd en geherevalueerd in de literatuur en in prenormatieve documenten (o.a. in de VS, *Environmental Protection Agency* (US.EPA), Nederland, Canada en onlangs Frankrijk, daarna de EFSA) om gegevens in te winnen over de hoeveelheid ingenomen bodem en stof en om deze parameter te gebruiken bij het beoordelen van de blootstelling op verschillende plaatsen.

Nuttige gegevens om de blootstelling te berekenen

1. Inname bodem/stof bij kinderen van 1 tot 4 jaar: het overzicht van A. Jacquet (2007) beschrijft de methodologieën uit de verschillende heronderzoekingen en waaronder die gebruikt door Stanek en Calabrese (2001) om de waarden te bepalen. Jacquet beschrijft de gebruikte methodologieën en de verschillende variatiefactoren waarmee rekening werd gehouden en leidt uit zijn overzicht af dat de waarden van Stanek en Calabrese (2001) robuust zijn, namelijk: 25 mg voor het percentiel 50 en 91 mg voor P95. Deze waarden zijn vastgesteld voor kinderen van 1 tot 4 jaar die in gecontamineerde gebieden wonen.
2. De EFSA (2010) heeft in haar blootstellingsevaluatie aan lood voor de problematiek bodem/stof een dagelijkse inname van 100 mg mengsel van bodem en stof weerhouden voor een kind van 2 jaar (12,5 kg).
3. Hoeveelheid ingenomen bodem/stof door kinderen van 6 tot 12 jaar. Een Belgische studie (Steenhout, 1987) heeft deze hoeveelheid geraamd op gemiddeld 55 mg stof per dag voor meisjes en jongens samen en op 88 mg/dag voor enkel de jongens. Het betreft een gemiddelde voor kinderen die in een residentiële omgeving wonen in de nabijheid van een metaalgieterij of een stedelijke zone.
4. Het overzicht van A. Jacquet (2007) houdt geen rekening met de verdeling tussen ingenomen bodem en stof. In de context van de ontwikkelingen door het US.EPA van het model *Integrated Uptake Biokinetic* (IUBK) voor de beoordeling van de risico's van lood voor kinderen jonger dan 7 jaar zijn de standaard waarden 45 % voor de inname van bodem (of buitenstof) en 55 % voor binnenstof (White et al., 1998). In Canada selecteert Rasmussen (2001) voor de stad Ottawa een innameverdeling van 29 % bodem en buitenstof en 71 % binnenstof.

5. In de studie van Steenhout (1987) werden blootstellingsscenario's geïntroduceerd voor talrijke bronnen, waaronder de inname van deeltjes op de handen via de contaminatie van bodem en oppervlakken door industriële emissies of loodbenzine. Het gaat dus om de fractie van "fijne deeltjes", met afmetingen kleiner dan 200 µm die zich aan de handen kunnen hechten (of zelfs, volgens Duggan (1985) tot een grootte van 10 µm). Situaties van hogere concentraties in binnenstof werden in aanvullende scenario's onderzocht (aanwezigheid binnenshuis van oude verflagen, "stofnesten", enz.).

3.2.2.3.2 Parameters en raming van de hoeveelheid geabsorbeerde elementen uit bodem en stof en extrapolatie van kind naar volwassene

We houden hier enkel rekening met de "centrale tendens" situaties of de "redelijkerwijze maximale" blootstelling aan stof en we onderzoeken geen "worst case" situaties.

Voor kinderen tot 6 jaar volgen we de verhoudingen volgens Rasmussen (2001), het aandeel inname van binnenstof bedraagt 71 % en de inname van buitenstof (of bodemdeeltjes) 29 %.

De keuze van de hoeveelheid ingenomen stof per dag is uiteraard een bepalende factor in de berekening van de blootstelling. Omwille van de coherentie met Rasmussen verwijzen we naar een "centrale waarde" (Central Tendency Exposure, CTE) en naar een "redelijkerwijze maximale waarde" (RME). De waarden van Stanek en Calabres (2001) plaatsen we in deze context CTE/RME, hetzij een CTE van 25 mg/dag en een RME van 91 mg/dag.

Gezien het alomtegenwoordig karakter van stof kunnen we een deel van deze bron niet volledig uitsluiten bij volwassenen. Hier wijken we af van de meeste blootstellingsmodellen. In het algemeen wordt deze bron uitgesloten en niet in aanmerking genomen. Het is de bedoeling om in dit specifieke geval de eventuele impact en het relevante niveau in de globale blootstelling te bekijken. Dit heeft als doel om de tot op vandaag in aanmerking genomen bronnen beter te identificeren.

Wat betreft de blootstelling van volwassenen aan bodem en stof, hanteert Santé Canada een dagelijkse waarde van 20 mg voor een mix van bodem en stof (Santé Canada, 2004), Calabrese et al. (1989) hanteren: 10 tot 100 mg/dag en Lewis et al. (2001): 2 tot 10 mg/dag.

Tabel 2: Blootstelling van volwassenen aan bodem en stof

Bij volwassenen	Contaminaties			Berekende blootstelling volgens de verhouding 71 % ingenomen binnenstof en 29 % buitenstof of bodem	
	Buitenstof (mg/kg)	Binnenstof (mg/kg)	Bodem (mg/kg)	CTE (in µg of mg/dag) - Volgens globale inname van 10 mg/dag voor bodem en stof	RME (in µg of mg/dag) - Volgens globale inname van 20 mg/dag voor bodem en stof
Al (mg)	47700	22900	55750	0,30	0,60

3.2.2.4 Inhalatie

3.2.2.4.1 *Metallische contaminanten in de lucht*

Er wordt eerst gesteld dat zwevende deeltjes (*Total Suspended Particles* of TSP) in het algemeen een diameter kleiner dan 40 micrometer had. Fijn stof of PM10 (*Particulate Matter*) heeft echter een aerodynamische diameter kleiner dan 10 micrometer.

Voor de concentratie van elementen in de lucht hebben we gekozen om de gegevens van het netwerk voor de meting van de luchtkwaliteit in Wallonië te gebruiken (ISSeP, 2009).

Dit om twee redenen:

1. De kennis van de bestudeerde regio's: de meetstations bevinden zich immers op kritieke plaatsen. Het is dus van belang om de specifieke omgeving te kennen waar de metingen worden uitgevoerd om bijvoorbeeld te vermijden dat een zeer specifieke situatie naar de hele bevolking wordt geëxtrapoleerd.
2. *Particulate Matter* (PM), *Total Suspended Particles* (TSP) zijn voor talrijke elementen beschikbaar. Voorts brengt de monitoring van het ISSeP ook gegevens aan in verband met de bezinkbare deeltjes die onder het vorige punt over de blootstelling bodem/stof werden besproken.

Bij het literatuuronderzoek ter zake merken we op dat er veel literatuur beschikbaar is over de waarden PM2,5 of PM10 (*Particulate Matter*) voor lood en cadmium en deze gegevens staan ook in het rapport van het ISSeP (Institut Scientifique de Service Public in het Waalse Gewest, 2009). Enkel de TSP-waarden (*Total Suspended Particles*) zijn beschikbaar voor aluminium. De TSP-waarden kunnen om louter fysische redenen niet lager dan de PM-waarden liggen, toch zou het nuttig zijn voor een berekening van de blootstelling om rekening te houden met de respectievelijke concentraties van kleine en grotere deeltjes.

De gegevens die worden opgenomen voor de beoordeling van de blootstelling via inhalatie worden in de onderstaande tabel weergegeven:

Tabel 3: Totaal zwevende deeltjes (TSP) volgens de verschillende stations in Wallonië van het ISSeP voor de jaren 2008 en 2009.

	TSP (Mediaan-Offagne) - (2009) ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	TSP (Max van P95 hele RW) - (2009) ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Al	0,101	0,897

3.2.2.4.2 *Volume ingeademde lucht per dag*

In de literatuur vinden we gegevens over dit onderwerp (SARA, 2008), maar we gebruiken het compendium van Richardson (1997), omdat dit het voordeel biedt om enerzijds een RME-waarde en anderzijds een CTE-waarde te geven. Voorts laten de waarden van Richardson 1997 ook toe om de problematiek van kinderen van 7 maanden tot 4 jaar te bespreken. De CTE heeft als doel de centrale tendens weer te geven, die volgens de in aanmerking genomen parameters heel zeker wordt weergegeven door ofwel het gemiddelde ofwel het percentiel 50 (mediaan). De RME heeft als doel de maximaal zogenaamde redelijke blootstelling in aanmerking te nemen, dit betekent dat de hoge percentielen in aanmerking worden genomen (normaal 90 of 95 volgens de beschikbare studie) en zo weinig mogelijk de zogenaamde maximale waarden. Door deze volumes te vermenigvuldigen met de concentraties aan chemische elementen in de lucht kan de blootstelling via inhalatie geraamd worden.

Tabel 4: Hoeveelheden (in mg/dag) geabsorbeerde aluminium via inhalatie door het kind of de volwassen man.

Blootstelling (mg of µg per dag)	VOLWASSENE (M)		KIND (M)	
	Per ingeademd volume CTE van 16,7 m³/dag	Per ingeademd volume RME van 22,6 m³/dag	Per ingeademd volume CTE van 9,4 m³/dag	Per ingeademd volume RME van 13,3 m³/dag
Al (mg)	0,0017	0,020	0,00095	0,012

Beoordeling volgens de gegevens over de contaminatie in Wallonië en volgens de gegevens van Richardson voor de ingeademde volumes (geval CTE (centrale tendens) en RME (redelijk maximum)).

Het valt op te merken dat de bovenstaande tabel berekeningen aanvoert voor mannen die hogere volumes per dag inademen dan voor vrouwen. Deze invalshoek kan als conservatief beschouwd worden voor zover dit leidt tot het maximaliseren van de relatieve bijdrage van inademing in de totale blootstelling.

3.2.2.5 Blootstelling via water

Omwille van de samenhang met het deel over inhalatie nemen we eveneens de waarden van Richardson over (1997) die het voordeel bieden de CTE-waarden en de RME-waarden voor de volwassene en het kind te verstrekken.

De volumes verbruikt water per dag die in acht worden genomen, zijn 0,5 l (CTE-kind) tot 1,09 l (RME-kind) en 1,3 l (CTE-volwassene) tot 2,5 l (RME-volwassene).

Door deze volumes te vermenigvuldigen met de gehalten aan aluminium uit de gegevens van de metingen van de Waalse Watermaatschappij (SWDE, 2011) verkrijgen we de hoeveelheden via water geabsorbeerde elementen die in de volgende tabel worden weergegeven:

	Concentratie (mg/l)		Blootstelling (mg/dag)			
	Mediaan	Upper Bound of P90	Kind		Volwassene	
	CTE	RME	CTE	RME	CTE	RME
Al (mg)	0,027	0,091	0,01	0,099	0,035	0,22

3.2.2.6 Bijkomende occasionele bronnen: geneesmiddelen en vaccins

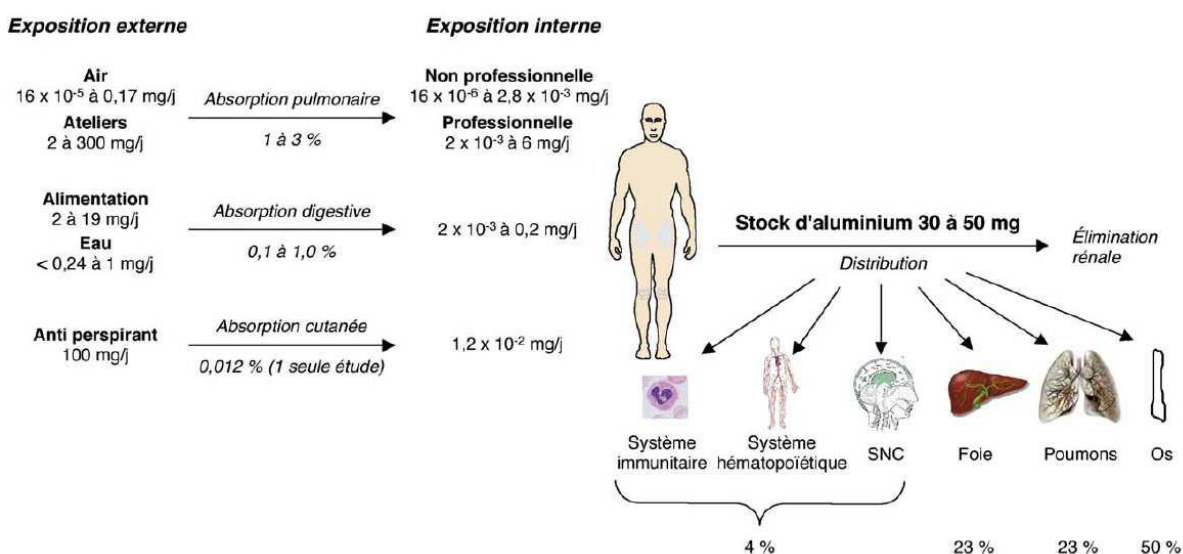
De hoogste blootstellingen worden aan het gebruik van antacida (7200 mg/dag) en aspirine (1000 mg/dag) gerelateerd (Krewski et al., 2007).

De eenmalige toediening van eender welk vaccin (0,2 – 0,6 mg Al per vaccin) draagt slechts voor een klein percentage bij aan de totale dagelijkse inname en heeft niet tot gevolg dat de toxische grens wordt overschreden. Bovendien is deze inname éénmalig.

3.2.2.7 Samenvatting van bronnen buiten de probleemstelling

3.2.2.7.1 Samenvatting van de literatuur

Hieronder een figuur volgens Gourier-Fréry en Fréry (2004) met een overzicht van de dagelijkse absorptie en distributie van aluminium in het menselijk organisme.



Figuur 1: Dagelijkse absorptie en distributie van aluminium in het menselijk organisme (Gourier-Fréry and Fréry, 2004).

In Tabel 5 staat het overzicht volgens Krewski et al. (2007) van de geraamde verbruiksniveaus voor voeding, drinkwater, omgevingslucht (door het slikken), gebruik van antacida of gebufferde aspirine en antitranspiranten. De blootstelling gerelateerd aan elk van deze blootstellingswegen wordt uitgedrukt in vijf grootheden.

Tabel 5: Geraamde dagelijkse aluminiuminnames^a aangepast van Krewski et al. (2007).

Source	Aluminium Concentration	Daily Intake (mg)	Bioavailability ^h (uptake) (%)
Food ^b	0.001 – 40 mg/100 g	7.2 ± 0.3 (females, 14 and older) 8.6 ± 0.7 (males, 14 and older)	0.05 - 0.1
Drinking Water	≤ 200 µg/L	0.16 (mean) ^c	0.3
Ambient Air ^d	0.6-7.0 µg/m ³ (PM ₁₀) [occupational: 1-6 mg/m ³ 'total'] ^e	<0.06 ^f [3.5-21.0] ^g	1.0 - 2.0 (depends on water- solubility)
Antacids ^{a,d}	60-160 mg/5 mL or 110-174 mg/tablet	120-7200	0.3
Buffered Aspirin ^{a,d}	---	200-1000	0.3
Anti-perspirants ^e	As powder or solution (25% by w.t.)	100 mg/j ⁱ	0.012 ⁱ

^a Gebaseerd op (Van Oostdam et al. 1990).

^b Bron: (Pennington and Schoen 1995). Bijdrages van materialen in contact zijn inbegrepen. Recente analyses van aluminium hebben bevestigd dat de hoogste hier gerapporteerde concentraties overeenstemmen met bepaalde voedingsmiddelen (Saiyed and Yokel 2005).

^c Met een gemiddelde waarde in drinkwater van 107 µg/l en de dagelijkse inname van 1.5 l (Nieboer et al. 1995)

^d Zie de literatuur: de meningen over aluminiumabsorptie via de huid lopen uiteen.

^f Inname van 23 m³/dag lucht en 35 % deeltjesretentie (Van Oostdam et al., 1990).

^g Inname van 10 m³ per 8 uur en deeltjesretentie van 35 % (Van Oostdam et al., 1990; ATSDR, 1999).

^h (Nieboer et al. 1995).

ⁱ (Gourier-Fréry and Fréry 2004).

De hoogste blootstellingen worden aan het gebruik van antacida (7200 mg/dag) en aspirine (1000 mg/dag) gerelateerd (Krewski et al., 2007). De laagste blootstellingen worden aan de inhalatie van omgevingslucht en aan de consumptie van drinkwater gerelateerd. In tabel 6 wordt deze informatie gebruikt om de normale aluminiumabsorptie volgens lichaamsgewicht te ramen.

De verschillen in biobeschikbaarheid voor de verschillende blootstellingswegen veranderen in slechts beperkte mate de indeling van de blootstellingswegen.

Tabel 6: Inname en biobeschikbaarheid van aluminium aangepast van Krewski et al. (2007).

Source	Concentration in medium ^a	Daily intake mg/day ^{a,b}	Bodyweight normalized intake mg/kg b.w./day ^c	Bioavailability ^{a,b} %	Bodyweight normalized uptake (mg/kg b.w./day)
Food – females	10 to 400 µg/g food	7.2	0.10	0.1	1.0×10^{-4}
Food – males		8.6	0.12	0.1	1.2×10^{-4}
Drinking water ^d	100 µg/L	0.16	0.0023	0.3	6.9×10^{-6}
Ambient air – general population	0.6-7.0 µg/m ³ (PM ₁₀)	0.06	0.00086	2.0	1.7×10^{-5}
Ambient air – occupational exposure	1 to 6 mg/m ³ “total”	21	0.3	2.0	6.0×10^{-3}
Antacids	12 to 32 g/L; or 110 to 174 mg/tablet	7,200	100	0.3	3.1×10^{-1}
Buffered aspirin	Not available	1,000	14	0.3	4.3×10^{-2}
Anti-perspirants ^e	25% by weight	?	?	?	?

a Uit Tabel 5.

b Bovengrenzen worden weergegeven indien van toepassing.

c Berekend met een lg van 70 kg.

d Zie Tabel 4-3 (c).

e Zie Tabel 4-3 (e).

3.2.2.7.2 Samenvatting van de HGR van bronnen buiten de probleemstelling

Tabel 7: Samenvatting van de HGR van de voornaamste bronnen (buiten de probleemstelling) voor de blootstelling van een persoon van 60 kg.

Blootstelling van een volwassene van 60 kg		AI (mg) of (µg/kg/jour)
Voeding	CTE (mediaan)	1,8
	RME (P95)	4,7
Drinkwater	CTE (mediaan)	0,027
	RME (P90)	0,091
Inname stof/bodem (71/29)	CTE (10 mg/jour)	0,30
	MRE (20 mg/jour)	0,60
Inhalatie	CTE (16,7 m ³ /jour)	0,0017
	RME (22,6 m ³ /jour)	0,020
Contactmaterialen	CTE	0,18
	MRE (P95)	0,49
Som voor scenario (mg/dag)	CTE	2,31
	RME	5,90
Scenario (µg/kg/dag)	CTE	38
	MRE	98
Scenario (µg/kg/dag) interne dosis	CTE	0,04
	RME	0,1

Als conclusie, voor alle bronnen komt dit neer op een totale CTE dosis van 2,3 µg/dag (wat overeenkomt met een interne dosis van 0,04 µg/kg/dag - uitgaande van een biobeschikbaarheid van 0,1 % (EFSA)) en een RME van 5,9 µg/dag (wat overeenkomt met een interne dosis van 0,1 µg/kg/dag).

Als we echter een lagere factor voor de biobeschikbaarheid in aanmerking nemen gelijkaardig aan die van aluminiumhydroxide (anorganische vorm) (0,015 % vs 0,1 % - EFSA) voor aluminium uit bodem en stof, liggen de cijfers voor een interne CTE dosis op 0,038 µg/kg/dag en de RME op 0,098 µg/kg/dag.

3.2.3 Bijkomende frequente bronnen: tandpasta en lippenstift of lipgloss

3.2.3.1 Lippenstift/lipgloss

De aluminiumconcentraties in cosmetica werden geanalyseerd door het Noorse Instituut voor atmosferisch onderzoek (NILU, 2011) op aanvraag van de Noorse autoriteit voor de veiligheid van levensmiddelen (NFSA – *Norwegian Food Safety Authority*). Voor lippenstift of lipgloss schommelde de aluminiumconcentratie tussen niveaus onder de opsporingsgrens (0,35 mg/kg) tot 2,8 g/kg, met de laagste gehalten in lipgloss (< LOD - 0,8 g Al /kg). De globale mediane concentratie van aluminium in lippenstift/lipgloss bedroeg 7,7 g/kg (n = 11). Het gemiddelde ligt op 8,7 g/kg en het P95 bedraagt 21 g/kg.

In het rapport voor de NFSA (NILU, 2011) wordt de ongewilde inname bestudeerd, terwijl het *Norwegian Scientific Committee for Food Safety* (VKM) de transdermale weg onderzoekt (2013).

3.2.3.2 Tandpasta's

Het VKM (2013) vermeldt gegevens over de aluminiumconcentratie (4,5 %) in tandpasta's voor het bleken van tanden. Deze gegevens werden verkregen uit een vorige studie, uitgevoerd in 1997 van de NFSA en zijn al weergegeven in hun verslag van 2011.

Het rapport van de NSFA van 2011 vermeldt echter niet alleen een waarde van 13 % aluminiumhydroxide die overeenstemt met de hierboven vermelde 4,5 % aluminium, maar ook de mogelijkheid van een concentratie van 26 % hydroxide wat overeenstemt met 9 % aluminium.

De blootstellingsweg voor het rapport NSFA 2011 en het rapport van VKM uit 2013 is de ongewilde inname met een retentiefactor 0,05 % die rekening houdt met het spoelen en het verdunnen van het eindproduct bij de toepassing.

3.2.3.3 Gebruikte dosissen

De verschillende scenario's van het VKM zijn gebaseerd op de standaardwaarden voor de dagelijkse blootstelling aan lippenstift/lipgloss en/of tandpasta beschreven in de toelichtingen van het SCCS voor de proeven van cosmetica-ingrediënten en de beoordeling van de veiligheid ervan (SCCS, 2010):

- Lippenstift/gloss: 0,057 g/dag (totaal gebruikte hoeveelheid)
- Tandpasta: 2,75 g/dag (totaal gebruikte hoeveelheid)

3.2.3.4 Blootstelling

In Tabel 8 staan de verschillende te vergelijken scenario's bij een interne mediane dosis van 2,3 µg/dag en een RME van 5,9 µg/dag uit niet-cosmetische bronnen:

	Aangebrachte /gebruikte hoeveelheid (g/dag)	Retentie-factor	Blootstellingsweg	Aluminium-concentratie (%)	Biobeschikbaarheid/ biotoegankelijkheid	µg/dag interne dosis
Lippenstift/ lipgloss						
Mediaan (via inname)	0,057	1	Ongewilde inname	0,77	0,001	0,44
P95 (via inname)	0,057	1	Ongewilde inname	2,1	0,001	1,20
Mediaan (Transdermaal)	0,057	1	Transdermaal	0,77	0,00012	0,05
P95 (Transdermaal)	0,057	1	Transdermaal	2,1	0,00012	0,1
Mediaan (Transdermaal)	0,057	1	Transdermaal	0,77	0,006	3
P95 (Transdermaal)	0,057	1	Transdermaal	2,1	0,006	7
Mediaan (Transdermaal)		1	Transdermaal beschadigd	0,77	0,107	47
P95 (Transdermaal)		1	Transdermaal beschadigd	2,1	0,107	128
Tandpasta						
Mediaan	2,75	0,05	Ongewilde inname	4,5	0,00015	0,93
P95	2,75	0,05	Ongewilde inname	9	0,00015	1,86
Mediaan	2,75	0,05	Ongewilde inname	4,5	0,001	6,19
P95	2,75	0,05	Onvrijwillige inname	9	0,001	12,38

De HGR neemt de interne mediane dosis van 0,44 en de RME van 1,2 µg/dag interne dosis hetzij 0,007 mg/kg/dag en 0,02 µg/kg/dag over voor de blootstelling via lippenstift/lipgloss.

Voor wat tandpasta betreft, neemt de HGR de interne mediane dosis van 0,93 µg/dag over en de RME van 1,86 µg/dag interne dosis hetzij 0,02 µg/kg/dag en 0,03 µg/kg/dag rekening houdend met de aluminiumvorm in tandpasta. Het wordt immers aanbevolen om een lagere factor van biotoegankelijkheid in acht te nemen, gelijkaardig aan die van aluminiumhydroxide (anorganische vorm) (0,015 % vs. 0,1 % - EFSA voor levensmiddelen).

3.2.4 Bijkomende frequente bronnen: Antitranspiranten

Aluminiumzouten in antitranspiranten, zoals chloorhydraten vormen verstoppingen van een polymeergel uit onoplosbaar aluminiumhydroxide ter hoogte van de zweetkanalen waardoor het zweet tijdelijk verhinderd wordt het huidoppervlak te bereiken.

Er moet een onderscheid worden gemaakt tussen antitranspiranten en deodorants.

Deodorants zijn cosmetica die lichaamsgeuren voorkomen veroorzaakt door de afbraak van het zweet door bacteriën ter hoogte van de oksels, voeten en andere zones van het lichaam. De bacteriën voeden zich met zweet van de apocriene klieren, dode huid en haarschubben en produceren afvalstoffen die de grootste oorzaak zijn van zweetgeuren. Deodorants zijn gewoonlijk samengesteld uit parfums, antibacteriële stoffen en stoffen die onaangename geuren neutraliseren of een combinatie van deze ingrediënten. Deodorants kunnen een directe of een indirecte werking hebben. Een indirecte werking kan het resultaat zijn van een hydrolyse door het zweet van meer complexe verbindingen in antibacteriële verbindingen (bijvoorbeeld benzybenzoaat dat benzylalcohol en benzoëzuur vormt) of door de inkapseling van werkzame stoffen waardoor de opgeslagen werkzame stoffen enkel vrijkomen wanneer er een contact met zweet is.

Antitranspiranten zijn cosmetica die de hoeveelheid zweet verminderen of heel sterk beperken door zoals hierboven aangegeven verstoppingen te veroorzaken. De pH speelt een rol in dit proces. De gewoonlijke bestanddelen zijn aluminiumderivaten (chloride, chloorhydraat of complexen met Zirkonium (Zr)) met ook adstringerende eigenschappen die bijdragen aan de antitranspirerende werking.

De aluminiumconcentraties in antitranspiranten werden geanalyseerd door het Noorse Instituut voor atmosferisch onderzoek (NILU, 2011) op aanvraag van de Noorse autoriteit voor de veiligheid van levensmiddelen. De antitranspiranten op basis van aluminium bevatten 28 tot 71 g Al/kg, met een mediaan van 41 g/kg (n = 8). Het gemiddelde ligt op 45,3 g/kg en het P95 bedraagt 66,5 g/kg.

De voorgestelde scenario's van het VKM zijn gebaseerd op de standaardwaarden voor de dagelijkse blootstelling aan antitranspiranten beschreven in de toelichtingen van het SCCS voor de proeven met cosmetica-ingredienten en de beoordeling van de veiligheid ervan (SCCS, 2010), er wordt een waarde gehanteerd van 1,5 g/dag. De studie van Lopez, Api et al. (2006) die in de Verenigde Staten werd uitgevoerd bij gebruikers van cosmetica (340 personen) heeft toegelaten om een gemiddelde hoeveelheid te bepalen van 0,79 g/dag (geometrisch gemiddelde: 0,56 g/dag) en voor P90 1,70 g/dag. De waarde van 1,5 g/dag ligt dus in een grote vork.

In Tabel 9 staan de verschillende te vergelijken scenario's bij een interne mediane dosis van 2,3 µg/dag en een RME van 5,9 µg/dag uit niet-cosmetische bronnen:

Antitranspiranten	Aangebrachte /gebruikte hoeveelheid g/dag)	Retentie-factor	Blootstellingsweg	Aluminium-concentratie (%)	Biobeschikbaarheid/Bio toegankelijkheid	µg/dag interne dosis	µg/kg/dag interne dosis
Mediaan (Transdermaal) (Flarend urine)	1.5	1	Transdermaal	4.5	0.00012	8.10	0.135
P95 (Transdermaal)	1.5	1	Transdermaal	6.6	0.00012	11.9	0.20
Mediaan (Transdermaal) (Flarend huid+urine)	1.5	1	Transdermaal	4.5	0.0004	27.00	0.45
P95 (Transdermaal)	1.5	1	Transdermaal	6.6	0.0004	39.6	0.66
Mediaan (Transdermaal) (Pineau voor VKM normale huid)	1.5	1	Transdermaal	4.5	0.006	405	6.75
P95 (Transdermaal)	1.5	1	Transdermaal	6.6	0.006	594*	10
Mediaan (Transdermaal) (Pineau voor VKM gestripte huid)	1.5	1	Transdermaal	4.5	0.107	7223	120
P95 (Transdermaal)	1.5	1	Transdermaal	6.6	0.107	10593	176
Mediaan (Transdermaal) (AFSSAPS normale huid)	1.5	1	Transdermaal	4.5	0.005	338	5.6
P95 (Transdermaal)	1.5	1	Transdermaal	6.6	0.005	495	8.25
Mediaan (Transdermaal) (AFSSAPS gestripte huid)	1.5	1	Transdermaal	4.5	0.18	12150	202
P95 (Transdermaal)	1.5	1	Transdermaal	6.6	0.18	17820	297

Antitranspiranten	Aluminium-concentratie (%)	Biobeschikbaarheid/Bio toegankelijkheid	µg/dag interne dosis	µg/kg/dag interne dosis	µg/kg/dag interne dosis + andere bronnen bij CTE	µg/kg/dag interne dosis + andere bronnen bij RME	Veiligheidsmarge bij CTE	Veiligheidsmarge bij RME
Mediaan (transdermaal) (Flarend Urine)	4.5	0.00012	8.10	0,135	0,2	0,285	150	105
P95 (transdermaal)	6.6	0.00012	11.9	0,2	0,27	0,35	111	86
Mediaan (transdermaal) (Flarend huid+urine)	4.5	0.0004	27.00	0,45	0,52	0,6	58	50
P95 (transdermaal)	6.6	0.0004	39.6	0,66	0,73	0,81	41	37
Mediaan (transdermaal) (Pineau voor VKM normale huid)	4.5	0.006	405	6,75	6,82	6,9	4,4	4,3
P95 (transdermaal)	6.6	0.006	594*	10	10,1	10,15	3,0	3,0
Mediaan (transdermaal) (Pineau voor VKM gestripte huid)	4.5	0.107	7223	120	120	120,15	0,2	0,2
P95 (transdermaal)	6.6	0.107	10593	176	176	176,15	0,2	0,2
Mediaan (transdermaal) (AFSSAPS normale huid)	4.5	0.005	338	5,6	5,67	5,75	5,3	5,2
P95 (transdermaal)	6.6	0.005	495	8,25	8,32	8,4	3,6	3,6
Mediaan (transdermaal) (AFSSAPS gestripte huid)	4.5	0.18	12150	202	202,1	202,15	0,1	0,1
P95 (transdermaal)	6.6	0.18	17820	297	297,1	297,15	0,1	0,1

We herinneren eraan dat om een toxicologische referentiewaarde te bepalen voor effecten op de menselijke gezondheid, er doorgaans een onzekerheidsfactor van 100 wordt toegepast (10 voor de interspecifieke variabiliteit en 10 voor de intraspecifieke variabiliteit) op de vastgestelde NOAEL. In dit geval is er, opdat de blootstelling aanvaardbaar zou zijn, een veiligheidsmarge nodig die hoger of gelijk is aan 100.

De HGR merkt ten gevolge van een gebrek aan literatuur een grote onzekerheid op over de dermale absorptie.

De Raad stelt evenwel vast dat bij ongeacht welke hypothese, de NOAEL (omgezet naar interne dosis) die als vertrekpunt genomen wordt, t.t.z. 30 µg/kg/dag, overschreden wordt volgens bepaalde hypothesen. De veiligheidsmarge van 100 wordt slechts gerespecteerd volgens 2 hypothesen. In alle gevallen is de blootstelling aan antitranspiranten de voornaamste bron.

Er is nog ook grote onzekerheid over de biobeschikbaarheid van aluminium dat in de dermis en de epidermis wordt vastgehouden. De grootste verschillen in de berekeningen van een interne dosis zijn het gevolg van het al dan niet in aanmerking nemen van dit laatste.

Als conclusie, beschouwt de HGR dat de beschikbare studies van slechte kwaliteit zijn en werden niet uitgevoerd volgens de huidige vereisten. In afwezigheid van geldige gegevens van percutane adsorptie van aluminium, bijzonder voor wat de antiperspiranten betreft, kan de HGR geen conclusies uiten voor wat de interne blootstelling aan aluminium betreft, dit aluminium komende van het gebruik van deze producten.

3.2.5 Absorptie, distributie, metabolisme en excretie

De kinetiek en het metabolisme van aluminium worden bepaald door de vorm van het aluminium, de pH van het medium en de affiniteit van het element voor bepaalde transporteiwitten (transferrine, eiwitverbindingen met laag moleculair gewicht). De invloed van deze verschillende factoren vertaalt zich onder andere in uiteenlopende halveringstijden volgens diersoort (IPCS, 1997; Yokel, 2001; Druëke, 2002).

Bij de mens zijn de belangrijkste erkende blootstellingswegen, de mond, huid en ademhaling. Voor de orale weg, buiten elke beroepsmatige blootstelling, maakt de inname via de voeding 95 % uit van de dagelijkse innamen. Het aluminium in basisvoedsel of drinkwater is een natuurlijk bestanddeel of het gevolg van een toevoeging van voedingsadditieven of een migratie van de verpakking naar de inhoud. Bij een therapie met antacida of maagverbanden op basis van aluminium neemt dit percentage toe. Inhalatie blijft een minder belangrijke blootstellingsweg, behalve in een beroepsomgeving waar het stof in werkplaatsen hoge aluminiumgehalten kan bevatten (Buclez, 2000).

3.2.5.1 Orale absorptie

De orale absorptie van aluminium werd in meerdere studies aangetoond, toch is die laag (< 1 %) en afhankelijk van zeer veel factoren (soort verbinding, oplosbaarheid, toediening met water of in de voeding, enz.).

In een zuuroplossing kunnen aluminiumverbindingen uiteen vallen en komt het ion Al^{3+} vrij.

In de maag komt het ion hoofdzakelijk in de gehydrateerde vorm $[Al(H_2O)_6]^{3+}$ voor. De toename van de pH in de darmen zorgt voor de vorming van complexe verbindingen met hydroxide, waardoor onoplosbare vormen van aluminiumhydroxide $Al(OH)_3$ opnieuw worden gevormd. Bijgevolg kan enkel een fractie van het opgeloste aluminium geabsorbeerd worden.

De biobeschikbaarheid van aluminium na orale toediening werd met meerdere methodes gemeten, onder meer met hoge dosissen isotopen Al^{26} en Al^{27} . De resultaten zijn heel variabel: de absorptie via drinkwater wordt geschat op 0,3 % en via de voeding op 0,1 %. Een sterke schommeling (in de orde van een factor 10) kan echter de absorptie beïnvloeden naargelang de scheikundige vorm. Liganden in de voeding kunnen ook een duidelijk effect op de aluminiumabsorptie hebben, want ze kunnen de absorptie doen toenemen door inneembare complexe verbindingen te vormen (meestal oplosbaar in water), bijvoorbeeld met melk- of citroenzuur, of doen afnemen door onoplosbare verbindingen te vormen, bijvoorbeeld met fosfaat of opgeloste silicaten.

De EFSA hanteert de waarde van 0,1 % (EFSA, 2008a) om de systemische blootstelling via orale weg te beoordelen.

Het JECFA heeft tijdens zijn 67e vergadering aanbevolen om nieuwe studies uit te voeren naar de biobeschikbaarheid van aluminiumverbindingen. Nieuwe gegevens wijzen erop dat bij ratten de aluminiumabsorptie na inname van diverse aluminiumverbindingen meestal tussen de 0,01 en 0,3 % ligt. Dit ondersteunt de hypothese dat hoe groter de oplosbaarheid van aluminiumverbindingen in water is, hoe groter de biobeschikbaarheid ervan is (JECFA, 2011). Volgens bepaalde aanwijzingen zouden er op het vlak van de absorptie verschillen zijn volgens het geslacht bij ratten en de hoeveelheid geabsorbeerde dosis zou na herhaalde toedieningen lager zijn dan na een eenmalige toediening. De absorptie van aluminium bij menselijke vrijwilligers zou van dezelfde orde van grootte zijn als bij ratten met indicaties dat de absorptie bij oudere personen groter zou zijn. Stoffen in de voeding kunnen de absorptie beïnvloeden.

Conclusies

De HGR hanteert de waarde van 0,1 % om de systemische blootstelling via orale weg te beoordelen. Hoe groter de oplosbaarheid van aluminiumverbindingen in water is, hoe groter de biobeschikbaarheid ervan. Stoffen in de voeding kunnen de absorptie beïnvloeden.

3.2.5.2 Huidabsorptie

Voor het cosmetisch gebruik van aluminium wordt meestal onoplosbaar aluminium in de samenstellingen gebruikt, wat betekent dat zeer weinig aluminium biobeschikbaar is om via de huid te worden geabsorbeerd.

Antitranspiranten vormen een uitzondering hierop want in dit geval is het aluminium in de samenstelling oplosbaar aan een lage pH. Dan wordt het aluminium onoplosbaar wanneer het door het zweet ter hoogte van het huidoppervlak en de zweetkanalen geneutraliseerd waar een verstopping van aluminiumhydroxide wordt gevormd, die de biobeschikbaarheid van aluminium voor deze producten beperkt (Cosmetic Europe, 2012).

De huidabsorptie van aluminium wordt in het algemeen als zwak beschouwd, toch is ze weinig gedocumenteerd. De meeste studies werden uitgevoerd in omstandigheden die niet overeenstemmen met de aanbevelingen van de Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (OESO). Ze betreffen meestal verschillende vormen van aluminium en kampen waarschijnlijk met de moeilijkheid om de besmetting van de stalen door aluminium aanwezig in de labo-omgeving te analyseren.

In de studie van Anane en medewerkers (1995), werd 0,1 tot 0,4 µg/dag (0,01-0,04 µg Al/dag) oplosbare aluminiumchloride ($\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) gedurende 130 dagen op de huid van muizen aangebracht. In de urine van de blootgestelde muizen werd een stijging van het aluminiumgehalte waargenomen. Deze studie is niet relevant wegens methodologische bias. Eerdere studies worden in dit artikel geciteerd, die in vitro op de huid van muizen werden uitgevoerd, wat tot hoge absorptiegehaltes leidt: 98 % voor de dosis van 50 ng en 45 % voor de dosis van 100 ng.

De lokale toepassing van lage concentraties aluminiumchloride ($0,025 - 0,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) op de geschoren huid van gezonde Swissmuizen gedurende 130 dagen veroorzaakte een significante stijging van het aluminium in de urine, het serum en de hersenen, met name in de hippocampus. Deze studies tonen aan dat aluminium door de huidbarrière kan dringen en zich in grote hoeveelheden in de hersenen kan bevinden. De ophoping hangt af van de aangebrachte hoeveelheid en de leeftijd van het dier.

De blootstelling van drachtige muizen via transcutane weg aan aluminiumchloride ($0,4 \mu\text{g}/\text{dag}$) gedurende 20 dagen heeft een transplacentaire doorgang aangetoond met als gevolg een ophoping van aluminium in de verschillende onderzochte maternale en foetale stalen (serum, vruchtwater en organen) (Anane, 1997).

Deze studies bij knaagdieren zijn echter moeilijk te extrapoleren naar de mens, want de opperhuid van muizen bestaat uit slechts twee tot drie cellagen tegenover 20 tot 30 bij de mens. Voorts merken we op dat de Europese aanbevelingen het afraden om de huid van knaagdieren of gereconstrueerde epidermis aan te wenden voor studies naar de transcutane biobeschikbaarheid.

Flarend en medewerkers (2001) hebben een voorbereidende studie met Al^{26} uitgevoerd naar de percutane absorptie van aluminium in antitranspiranten. Na herhaalde toepassing gedurende 6

dagen onder een afsluitend verband met aluminiumchloride 21 % (ongeveer 13 mg aluminium) op elke oksel van 2 vrijwilligers (een man en een vrouw) op de vooraf door twee afgetrokken "strips" gewonde huid, werden bloed- en urinestalen afgenomen.

Aluminium was 6 uur na de eerste toepassing in het bloed opspoorbaar en bleef gedurende 15 dagen opspoorbaar. De urine toonde een uitscheiding aan gedurende de dagen die volgden op de toepassing. Volgens de resultaten van de studie wordt de hoeveelheid geabsorbeerd aluminium op gemiddeld 0,012 % geschat. De absorbeerbare hoeveelheid die overeenstemt met de geabsorbeerde dosis met daaraan toegevoegd de hoeveelheden opgeslagen in de huid was gemiddeld 0,04 %. De hoogste waarde voor de absorbeerbare dosis was 0,052 %. Door de tekortkomingen van deze studie die niet beantwoordt aan de goede laboratoriumpraktijken (GLP) en slechts bij 2 vrijwilligers werd uitgevoerd, zijn de resultaten niet bruikbaar voor de risicobeoordeling.

Tabel 10. Uitscheiding en absorbeerbare dosis van aluminium bij 2 vrijwilligers na het aanbrengen van aluminiumchloride op de huid volgens Flarend en medewerkers (2001).

	Toegepaste dosis (mg)	Urine (µg)	Huid (µg)	Absorbeerbare dosis (urine + huid)	
				Totaal (µg)	Procent (%) van de toegepaste dosis
Persoon 1 (man)	13,3	1,1	2,6	3,7	0,028
Persoon 2 (vrouw)	12,4	1,9	4,5	6,4	0,052
Gemiddelde	12,85	1,5	3,55	5,05	0,040

Onlangs werd een in-vitrostudie uitgevoerd naar de percutane absorptie van aluminiumchloride door de menselijke huid volgens de aanbevelingen van het OESO TG 428 en die van het WCC (SCCP, 2006) (Laboratoire PMIC 2007, Pinneau et al., 2012). Drie productvormen werden op de menselijke huid in vitro aangebracht: spray, roll-on en stick met de formule aluminiumchloride $[Al_2(OH)_5 Cl, 2H_2O]$. De concentraties aluminiumchloride, aluminium en de aangebrachte hoeveelheden worden aangegeven in tabel 11. De stalen van hele huid zijn afkomstig van 5 donoren. Om vergelijkbare gebruiksomstandigheden te creëren zoals de redelijkerwijze voorziene gebruiksomstandigheden (op de geschoren oksel) werd een van de producten getest in afgesloten omstandigheden, op gestripte huid (10 opeenvolgende strips). De resultaten van elke groep worden weergegeven in tabel 12. De aluminiumafnames in het ontvangend medium werden na 6, 12 en 24 uur uitgevoerd. Na een blootstellingsperiode van 24 uur werd het aluminium in de verschillende huidstructuren onderzocht: *stratum corneum*, levende epidermis, dermis en in de wasapparatuur. De verschillende lagen van het *stratum corneum* werden gescheiden door 3 opeenvolgende (kleef)strips. De epidermis en de dermis werden mechanisch gescheiden. Het aluminium werd gedoseerd door elektrothermische atoomabsorptie spectrofotometrie met Zeeman-effect. De voornaamste bias ligt in de massabalansen (zie tabel 11) die enkel in het interval 85 - 115 % aanvaardbaar zijn.

Tabel 11. Geteste cosmeticavormen en aangebrachte hoeveelheid in de studie van het Laboratorium PMIC (2007).

Soort van formulatie	Concentratie aan ACH* (%)	Concentratie aan Aluminium (%)	Hoeveelheid in de toegepaste formulatie (mg.cm ⁻²)	Hoeveelheid van de toegepaste aluminium (µg.cm ⁻²)	Dikte van de monsters (µm)	PIE** (g/m ² /h)	Massabalans (%)
Aërosol	38,5	9,87	2,59±0,28	248,381	1424±438	4,4±1,2	51±10
Emulsie "roll-on"	14,5	3,72	4,55±0,28	164,255	1424±363	4,1±1,4	124±8
Stick normale huid	21,2	5,43	3,10±0,64	163,68	1357±250	4,7±1,8	140±29
Stick gekrabde huid			3,61±0,72	190,608	1341±299	13,7±5,4	80±15

* ACH: aluminiumchloride

** IWL: *insensible water loss*

Het geabsorbeerd aluminiumgehalte werd tijdens de blootstelling gemeten in de ontvangende vloeistof na 6, 12 en 24 uur. Het aluminiumgehalte stijgt met de tijd, ongeacht welk staal. Dit resultaat zou uit een besmetting vanuit de omgeving kunnen voortkomen die gedurende de studie toeneemt.

Het absorbeerbaar aluminiumgehalte in de huid werd bepaald aan de hand van alle huidlagen, buiten de bovenste lagen van het *stratum corneum* die door natuurlijke schilfering kunnen worden verwijderd. Aangezien het onbekend is wat er met de stof in de levensvatbare lagen van de huid gebeurt, werden deze gehalten in aanmerking genomen voor de beoordeling van de dosis van de systemische blootstelling.

De waarden van de massabalansen van de vier experimentele omstandigheden, voorgesteld in tabel 11 zijn uitgesloten van de streefwaarden 100 ± 15 %. Deze grenswaarde in beschouwing genomen, werden enkel de twee experimentele omstandigheden die aanleiding gaven tot de beste massabalansen in aanmerking genomen voor de analyse: de groepen die overeenstemmen met de producten "roll-on op normale huid (NH)" en de "stick op gestripte huid (GH)" (124 ± 8 % en 80 ± 15 %). Aangezien de massabalansen verschillen van de streefwaarde 100 ± 15 % werd het resultaat gecorrigeerd om er rekening mee te kunnen houden.

Tabel 12. Resultaten van de emulsies "roll-on" op de normale huid en "stick" op de gestripte huid

	Gecorrigeerd Al-gehalte in levensvatbare epidermis (µg/cm ²)	Gecorrigeerd Al-gehalte in de dermis (µg/cm ²)	Gecorrigeerd Al-gehalte in de ontvangende vloeistof (µg/cm ²)	Cumul (E + D+ VO) (µg/cm ²)	Hoeveelheid aangebracht Al (µg/cm ²)	% van de aangebrachte dosis
Roll-on normale huid, massabalans 124 %						
Gemiddelde	0.275	0.032	0.000	0.308	164.297	0.18
Standaardafwijking	0.357	0.042	0.001	0.385	10.207	0.22
Gemiddelde + 2 standaardafwijkingen						0.63
Correctie door massabalans						0.5
Stick, gestripte huid massabalans 80 %						
Gemiddelde	9.373	1.827	0.007	11.206	190.5	5.73
Standaardafwijking	7.82	1.143	0.021	8.901	37.954	4.17
Gemiddelde + 2 standaardafwijkingen						14.07
Correctie door massabalans						17.6

Na het aanbrengen van de emulsie "roll-on" op de normale huid kan aldus de huidabsorptie van aluminium op 0,5 % worden geschat. Evenzo kan na het aanbrengen van de "stick" op de "gestripte" huid de huidabsorptie van aluminium op 18 % worden geraamd.

De conclusies van deze studie naar meerdere cosmeticavormen met aluminium op de menselijke huid in vitro zijn:

- Het geabsorbeerd gehalte na afloop van 24 uur dat overeenstemt met de systemische absorptie van aluminium kan als verwaarloosbaar worden beschouwd (< 0,03 % van de aangebrachte dosis) ongeacht het product of de toestand van de huid.
- Het gehalte in de huidcompartimenten dat overeenstemt met het absorbeerbare aluminium dat in de grote bloedsomloop kan terechtkomen vanuit de huid als reservoir wordt geschat voor een normale en een gestripte huid. Volgens de aanbevelingen van het *Scientific Committee on Consumer Products* (SCCP) ligt de absorptie voor een normale huid op 0,5 %, de resultaten voor een gestripte huid, zoals in een extreem scenario, geven een absorptiegehalte van 18 % weer. De risicobeoordeling kan hierdoor verfijnd worden door een onderscheid te maken in de voorzorgsmaatregelen.

De HGR is van oordeel dat deze studie talrijke biases bevat (grote variaties in de aluminiummetingen in alle stalen, grote variaties in de massabalansen) en bijgevolg niet geldig is.

Conclusie

De HGR merkt ten gevolge van een gebrek aan literatuur een grote onzekerheid op over de dermale absorptie.

Er is met name nog grote onzekerheid over de biobeschikbaarheid van aluminium dat in de dermis en de epidermis wordt vastgehouden. De grootste verschillen in de berekeningen van een interne dosis zijn het gevolg van het al dan niet in aanmerking nemen van dit laatste.

De HGR meent dat de beschikbare studies van slechte kwaliteit zijn en dat ze niet volgens de huidige eisen werden gevoerd.

3.2.5.3 Distributie

Uit studies bij laboratoriumdieren blijkt dat aluminium een wijde distributie kent in het volledige organisme (huid, longen, luchtpijp, prostaat, beenderen, etc.) met schommelingen volgens diersoort, toedieningsweg en scheikundige vorm.

Bij zoogdieren treft men de hoogste aluminiumconcentraties in het skelet, longen, nieren, milt, schildklier en bijschildklier aan.

Studies hebben aangetoond dat het meeste aluminium zich in de beenderen bevindt (Dinman, 2001) en door de foeto-placentaire barrière en bloed-hersenbarrière dringt. Het complex glutamaat-aluminium is de scheikundige vorm die het gemakkelijkst door deze laatste gaat (Deloncle, 1990 -1995).

Bij de mens heeft ervaring bij dialysepatiënten aangetoond dat aluminium zich in het skelet en de hersenen kan opstapelen (Crappier, 1980; Zumkley, 1987).

De accumulatie van aluminium in weefsels hangt af van het toegediende aluminiumzout, de soort, de toedieningsweg (Yokel, 1988) en ook van de leeftijd, nierfunctie, gezondheidstoestand en voedingsfactoren (Greger, 1993).

In de hersenen stijgt het aluminiumgehalte met de leeftijd en de hoogste concentraties treft men aan in de grijze stof (Zumkley, 1987; Dollinger, 1986).

De natuurlijke aluminiumloading schommelt tussen 30 en 50 mg en verdeelt zich hoofdzakelijk over het skelet (ongeveer 50 %), de longen (ongeveer 25 %) en de lever (20 tot 25 %). Het overige percentage verspreidt zich over de andere organen, namelijk het centraal zenuwstelsel, de milt, etc.

De gewoonlijke waarden voor aluminemie bij de mens liggen tussen 1 en 16 µg/l (Weberg, 1986; Altmann, 1987). Het skelet vormt een opslagplaats waaruit aluminium geleidelijk aan in de bloedsomloop vrijkomt (IPCS, 1997).

Nieuwe studies bij ratten hebben bevestigd dat geabsorbeerd aluminium door de placentaire barrière, naar de foetus en vervolgens naar de hersenen van de foetus kan dringen en dat het ook via de moedermelk naar de jongen kan worden doorgegeven (JECFA, 2011). Het toedienen van aluminiumzouten bij ratten kan leiden tot een verhoogde aluminiumconcentratie in de beenderen, de nieren en het ruggenmerg. Ongeveer 90 % van het Al³⁺ in het plasma bindt zich aan transferrine en ongeveer 10 % aan citraat.

3.2.5.4 Excretie

Bij de mens wordt het overgrote deel van het ingenomen aluminium niet geabsorbeerd en vindt men het in de feces terug (> 95 %). De geabsorbeerde fractie wordt grotendeels uitgescheiden in de urine en de gal. De nieren vervullen hun rol als belangrijkste uitscheidingsorgaan (Figuur 1) (Alfrey, 1986). De urine-uitscheiding bij personen met een normale nierfunctie ligt tussen 3 en 20 µg/l (Valkonen en Aitio, 1997; Lauwerys, 2001). Chelaatvormers zoals ethyleendiaminetetraazijnzuur (EDTA) en deferoxamine kunnen de urine-uitscheiding van aluminium doen toenemen door complexen te vormen. Gardner en Gunn (Gardner, 1995) hebben interindividuele verschillen in de excretiegehalten van aluminium vastgesteld.

Tabel 13. Aluminiumconcentraties bij de mens in verschillende biologische mediums.

	Algemene bevolking	Gedialyseerden	Professionelen
Sero-aluminium	< 10 µg/l	> 50 µg/l (avant 1992*) < 50 µg/l (après 1992*)	< 20 µg/l
Uro-aluminium	< 20 µg/l	X	50 – 100 µg/l (lassers) 12 – 135 µg/l (productie)
Bot-aluminium	1 – 3 µg/g	30 – 100 µg/g	?
Intracerebraal aluminium	1 – 3 µg/g	20 – 25 µg/g (met encefalopathie) 5 – 7 µg/g (zonder encefalopathie)	?

1992 : in voege treden van de reglementering betreffende het vaststellen op 10 µg/l maximum in het dialysewater (Europese farmacopoea, 2^{de} editie).

3.2.6 Identificatie van de gevaren voor de gezondheid

Talrijke rapporten werden gepubliceerd met een uitgebreid overzicht over de effecten van aluminium op de gezondheid (IPCS, 1997; EFSA, 2008 en 2011; ATSDR, 2008; JECFA, 2008 en 2011).

3.2.6.1 Acute toxiciteit

De acute toxiciteit van aluminium is matig tot laag. Vanwege een betere biobeschikbaarheid hebben de oplosbare vormen van aluminium (AlCl_3 , AlF_3 , aluminiumsulfaat $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ en aluminiumcitraat) een hoger toxisch potentieel dan de onoplosbare vormen zoals aluminiumhydroxide.

Tabel 14. Orale en intraperitoneale LD50 waarden voor verschillende aluminiumzouten (FAO/WHO 1989 en WHO 1997).

Zouten	Diersoort	Toedieningsweg	LD50 (mg teststof/kg lg)	LD50 (mg Al/kg lg)
AlBr_3	muis	oraal		164
	rat	oraal		162
	muis	ip		108
	rat	ip		82
$\text{Al}(\text{NO}_3)_3$	muis	oraal		286
	rat	oraal		261
	muis	ip		133
	rat	ip		65
	muis	oraal	3800	770
	muis	oraal		220
	rat	oraal		370
	rat	oraal	3700	750
	rat	oraal	1600	737
	muis	ip		105
rat	ip		81	
$\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$	muis	oraal	6200	980
	muis	oraal		> 730
	rat	oraal		> 730
	muis	ip		40
rat	ip		25	
$\text{Al}(\text{OH})_3$	rat	ip	1100	35

Bij de mens heeft aluminium een lage acute toxiciteit en werd er nog geen overlijden toegeschreven aan hoge hoeveelheden ingenomen aluminium. We vinden ook geen beschrijving terug van schadelijke effecten bij de mens te wijten aan de inname van hoge hoeveelheden aluminium, buiten de melding van het geval van verzwering van de lippen en mond bij twee gezonde personen die toevallig water besmet met aluminiumsulfaat hadden gedronken {concentraties tussen 30 en 620 mg/l, Clayton (1989)}. Aluminium wordt veel gebruikt als antacidum in dosissen tot 1200 mg/dag (in de vorm van aluminiumglycinaat en/of aluminiumhydroxide) (WHO, 1997).

Er zijn evenmin meldingen van overlijden of schadelijke effecten ten gevolge van een acute of korte blootstelling aan aluminium via respiratoire weg.

Conclusies

De acute toxiciteit van aluminium via orale weg is matig tot zwak. Wegens hun betere biobeschikbaarheid hebben de oplosbare vormen van aluminium een hoger toxisch potentieel dan de onoplosbare vormen. Bij de mens zijn er geen overlijdens toegeschreven aan de inname van grote hoeveelheden aluminium.

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de acute toxiciteit via percutane weg.

3.2.6.2 Huidirritatie en huidsensibilisatie

Het irriterend vermogen lijkt zeer afhankelijk van de gebruikte aluminiumvorm. Na toepassing gedurende 5 dagen van een oplossing met 10 % aluminiumchloride, -nitraat, -chlorhydraat, -sulfaat of -hydroxide trad geen enkele irritatie op. Een huidirritatietest bij konijnen toonde een laag irriterend vermogen aan van aluminium- en magnesiumsilicaat.

Reactiviteit van chloorverbindingen bijzonder frequent in antitranspirantproducten:

- watervrij aluminiumchloride AlCl_3 (CAS 7446-70-0) heeft een Europese geharmoniseerde indeling {Verordening CLP (EG) Nr. 1278/2008} als bijtend product voor de huid 1B H314: Veroorzaakt brandwonden op de huid en ernstige oogletsels (voorheen C, R34). In oplossing doet hydrolyse immers chloorwaterstofzuur vrijkomen;
- aluminiumchloride hexahydraat $\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$, 3Cl^- (CAS 7784-13-6) staat niet geclassificeerd in de Europese geharmoniseerde indeling. Het is een zwak zuur waarvan de hydrolyse in water ook chloorwaterstofzuur doet vrijkomen. Het zou irriterend zijn voor de huid;
- aluminiumchlorhydraat (CAS 12042-91-0), maar ook aluminiumsesquichlorhydraat (CAS 11089-92-2), gedeeltelijk gehydrolyseerd, zijn minder irriterend. Een hydrolyse blijft mogelijk met vrijgave van chloorwaterstofzuur volgens een langere kinetiek.

We besluiten dat de gegevens bij dieren onvoldoende zijn om het irriterend vermogen van elke verbinding te beoordelen en een specifieke classificatie voor elke aluminiumvorm voor te stellen. Dit is echter nodig om de risico's op irritatie van dergelijke verbindingen te beheersen.

Aluminiumverbindingen kennen een wijd gebruik in antitranspiranten zonder dat er een schadelijk effect op de huid werd vastgesteld. Toch zijn sommige personen ongewoon gevoelig voor een lokale toepassing van aluminiumverbindingen. De gepubliceerde studies over de lokale tolerantie van aluminium bij mensen hebben meestal betrekking op de effecten van oplossingen van aluminiumzouten die in doeltreffendheidsstudies bij patiënten met axillaire hyperhidrosis worden gebruikt.

In sommige van deze studies worden gevallen van huidirritatie gerapporteerd die verband houden met de toepassing van een oplossing van aluminiumchloride hexahydraat 20 %:

- bij 29 patiënten op 65 (44 %) (Scholes et al., 1978);
- bij 14 patiënten op 42 (33 %) (Ellis et Scurr, 1979);
- bij 4 patiënten op 12 (30 %) (Goh, 1990).

De irritatie verdween in het algemeen enkele dagen na het stopzetten van de toepassing. De irritatie kan voldoende ernstig zijn om de studie te onderbreken.

Bij 7 vrijwilligers die irritaties ondervonden waren de effecten duidelijk minder ernstig met een product waarin aluminiumchloride hexahydraat 15 % met salicylzuur 2 % werd gecombineerd.

Er werd ook huidirritatie gerapporteerd bij het gebruik van aluinsteen als deodorant (Gallego et al., 1999).

Sensibilisatie door huidcontact is zeer zeldzaam. Dit werd vermoed bij patiënten die op contactallergie werden getest en die een reactie op *Finn Chambers* vertoonden. In het onderzoek van Fischer (Fischer et al., 1982) is er geen voorgeschiedenis van desensibilisatie bij de patiënt, maar trad er wel jeuk op aan de oksels na het gebruik van deodorants met aluminium. Het geval van een werknemer in de marmersector die schuurmiddelen met aluminiumzouten gebruikte en die eczeem op handen en voorarmen kreeg, werd gemeld (Tosti et al., 1990). Voorts werd bij een vrouw met eczeem aan de oksels een contactallergie aan aluminiumzouten gediagnosticeerd. Deze patiënte was blootgesteld aan antitranspiranten op basis van aluminiumchlorohydraat en uit de patch-test bleek een contactallergie aan aluminiumchloride (Garg et al., 2010). Kruisreacties tussen deze twee verbindingen zijn dus mogelijk.

Na het opzetten van een systeem van cosmetovigilantie in Frankrijk kreeg het Frans agentschap voor gezondheidsproducten (Afssaps) tussen 2004 en 2009 drie meldingen van ongewenste effecten van antitranspiranten met aluminiumzouten:

- in één geval verscheen na het gebruik gedurende één maand van een antitranspirant op basis van aluminium een reactie van matige irritatie in de vorm van een papuleuze en jeukerige uitslag die na een week spontaan verdween;
- in een tweede geval werd een branderige reactie beschreven na 3 dagen van gebruik, met negatieve epidermale testen die een allergische reactie uitsloten;
- in een laatste geval trad jeuk en een branderig gevoel op enkele uren na het aanbrengen.

Het ontbreken van een sensibiliserende activiteit werd vermeld in een lokale stimulatieproef van lymfeklieren bij muizen waar aluminiumchloride getest werd tot een concentratie van 25 % (Basketter et al., 1999) en in een maximalisatietest bij cavia's met 25 % aluminiumchlorohydraat (ECHA, 1998).

Er lijken niet veel aangiftes te zijn gedaan bij de industrie. Sommige fabrikanten van antitranspiranten op basis van aluminium vermelden echter op de etiketten gebruiksvoorzorgen om het risico op irritatie te verminderen.

Als conclusie, bij de mens kunnen irritatiereacties worden waargenomen bij het gebruik van hoog geconcentreerde aluminiumzouten in antitranspiranten. Allergische reacties op aluminium en aluminiumzouten in cosmetica na sensibilisatie door aluminiumzouten in vaccins komen zeer zelden voor.

3.2.6.3 Herhaalde toxiciteit

Er werd geen enkele subchronische of chronische toxiciteitsstudie via percutane weg bij dieren gevonden.

De studies waarin verschillende aluminiumverbindingen via orale weg werden toegediend (via drinkwater, in het voer of via sondevoeding) worden hieronder beschreven.

In het onderzoek van Gomez (Gomez, 1986) werd de blootstelling van vrouwelijke Sprague-Dawleyratten onderzocht die gedurende 28 dagen drinkwater met aluminiumnitraat kregen in dosissen van 0, 375, 750 en 1 500 mg/kg lg/dag, wat overeenstemt met 1, 26, 52 of 104 mg Al/kg lichaamsgewicht per dag. Tijdens de studie werd er bij de behandelde ratten geen significant effect waargenomen wat betreft klinische tekens, gedrag, water- en voerverbruik, groei, hematologie of serumanalyses. Een toename van de aluminiumgehalten werd gesignaleerd in het

hart (bij de hoogste dosis) en de mild (bij de hoogste twee dosissen) en ook lichte histologische veranderingen in de lever en mild van dieren die de dosis van 104 mg Al/kg lg/dag kregen. Een NOAEL van 52 mg Al/kg lg/dag werd bepaald.

In de studie van Domingo (Domingo, 1987) kregen vrouwelijke Sprague-Dawleyratten aluminiumnitraat in drinkwater in doseringen van 0, 26, 52 en 260 mg Al/kg lg/dag gedurende 100 dagen. Het lichaamsgewicht, het gewicht van de organen (hersenen, hart, longen, nieren, lever en mild), de histopathologie van het hart, de lever, mild, hersenen en nieren, de hematologische en biochemische parameters werden geanalyseerd. Het werd aangetoond dat behandelde dieren aanzienlijk minder water dronken dan de controlegroep en dat de gewichtstoename minder groot was bij de hoogste dosis (door een lager water- en voerverbruik). Geen enkel klinisch teken of hematologisch effect op de serumanalyses of een histopathologische verandering werd vastgesteld. Hoewel de aluminiumconcentraties hoger lagen in de weefsels van blootgestelde ratten dan bij de controledieren kon geen enkel significant verband worden gelegd tussen de dosis en de aluminiumstapeling. De NOAEL lag op 52 mg Al/kg lg/dag.

In een studie uitgevoerd bij mannelijke Sprague-Dawleyratten (Hicks, 1987) die gedurende 28 dagen in hun voer aluminiumfosfaat en basisch natrium of aluminiumhydroxide kregen (5 mg/kg/dag voor de controledieren en 67 tot 302 mg Al/kg lg/dag voor de geteste dieren) trad geen algemene chronische toxiciteit op (lichaamsgewicht, gewicht van de organen, hematologie, klinische chemie of histopathologie). Er was geen teken van een toenemende stapeling van aluminium in de beenderen. De hoogste toegediende dosissen met name 288 en 302 mg Al/kg lg/dag voor respectievelijk aluminiumfosfaat en natrium en voor aluminiumhydroxide kunnen we als de dosissen zonder waargenomen effect (NOEL) voor beide zouten beschouwen.

In sommige studies waarin aluminiumchloride of aluminiumsulfaat via het drinkwater werd toegediend, werden bij lage dosissen effecten op de hematologische parameters en de hersenen aangetoond (Somova & Khan, 1996; Somova et al., 1997). Mannelijke Wistar-ratten hebben gedurende 6 maanden aluminiumchloride in drinkwater gekregen in doseringen van 0,5 en 20 mg Al/kg lichaamsgewicht. Na 6 maanden was het lichaamsgewicht afgenomen (80 % en 84 % ten opzichte van de controlegroepen). Bepaalde niet dosisafhankelijke veranderingen van sommige hematologische parameters en serumenzymen werden waargenomen (Somova & Khan, 1996). Bij een hoge dosis werden spongiforme veranderingen en een neurofibrillaire degeneratie ter hoogte van de hippocampus in de hersenen en nieratrofie en -fibrose opgemerkt (Somova et al., 1997).

Mannelijke albinoratten kregen via sondevoeding aluminiumsulfaat toegediend gedurende 21 dagen in dosissen van 0, 17, 22, 29, 43, 86 en 172 mg Al/kg lg/dag of aluminiumkaliumsulfaat in dosissen van 29 en 43 mg Al/kg lg/dag. De effecten van beide stoffen waren gelijkaardig bij de vergelijkbare aluminiumdoseringen. Lichte histopathologische effecten werden gerapporteerd in de nieren en lever bij de dosis van 7 mg Al/kg lg/dag. De ernst van de effecten nam toe met de dosis en de effecten op de zenuwcellen, testikels, beenderen en maag werden bij de hoogste dosissen gerapporteerd (Roy et al., 1991a).

Een stijging van de aluminiumgehalten in de scheenbenen, de lever en de nieren werd waargenomen bij mannelijke Sprague-Dawleyratten die in hun voer 257 of 1075 mg Al/kg kregen in de vorm van aluminiumhydroxide gedurende 67 dagen (ongeveer 13 en 54 mg Al/kg lg/dag). Bij de lage dosis werd geen enkele wijziging van de weerstand aan breuken of in de elasticiteit van de beenderen waargenomen. Bij de hoge dosis werd echter een aanzienlijke vermindering van de weerstand van beenderen waargenomen (Greger, 1986).

Uit de toediening aan honden van voer met aluminiumfosfaat en basisch natrium in doseringen van 10, 27 en 88 mg Al/kg lg/dag voor de mannetjes en 9, 31 en 93 mg Al/kg lg/dag voor de vrouwtjes gedurende 26 weken bleek geen toxicologisch relevant effect op de hematologische en

klinisch-chemische parameters, het oogheelkundig onderzoek, de urineanalyses, het gewicht van de organen of de histopathologische waarnemingen (Katz et al., 1984).

De toediening aan honden van voer met aluminiumfosfaat en basisch natrium in doseringen van 4, 10, 27 en 75 mg Al/kg lg/dag voor de mannetjes en 3, 10, 22 en 80 mg Al/kg lg/dag voor de vrouwtjes gedurende 26 weken heeft lichte histopathologische veranderingen in de nieren, lever en testikels van de mannetjes aangetoond die de hoge dosis hadden gekregen. De veranderingen in de lever en testikels werden toegeschreven aan een afname van het lichaamsgewicht veroorzaakt door een daling van het voerverbruik. De veranderingen in de nieren kunnen voortvloeien uit de effecten op het lichaamsgewicht. Bij de vrouwtjes werd er geen effect op het lichaamsgewicht of op het voerverbruik waargenomen. De aluminiumconcentraties in de hersenen waren lichtjes hoger bij de vrouwtjes die de hoge dosis hadden ontvangen. Bij de mannetjes lag de NOAEL op 27 mg/kg lg/dag (Pettersen, 1990).

In de lange termijnstudies werd geen effect waargenomen op levensduur, lichaamsgewicht, gewicht van het hart, serumglucose, cholesterol, urinezuur of eiwit- en glucosegehalte in de urine, bij het toedienen aan ratten of muizen van aluminium (in de vorm van dubbele aluminium- en kaliumsulfate) in concentraties van 0 of 5 mg/l in drinkwater of 0 of 5 mg/kg in het voer gedurende het hele leven (Schroeder, 1975).

Bij de mens werden de eerste tekens van toxiciteit die verband houden met een chronische blootstelling aan aluminium aangetoond in enerzijds een beroepsmatige omgeving en anderzijds bij hemodialysepatiënten.

Reeds vanaf 1921 werden de eerste gevallen van encefalopathie te wijten aan aluminium in een beroepscontext gemeld (Spofforth, 1921; Mc Laughlin, 1962), gevolgd enkele jaren daarna door beschrijvingen van encefalopathie (Alfrey, 1972), botbreuken door osteomalacie (Kerr, 1969) en microcytaire anemie (Short, 1980) bij personen met nierinsufficiëntie die tijdens de dialyses hoge hoeveelheden aluminium kregen toegediend. In de jaren 70 suggereren anatomopathologische waarnemingen dat aluminium in verband zou kunnen staan met het degeneratief mechanisme dat tot de ziekte van Alzheimer leidt (Crapper, 1976). Meerdere epidemiologische studies en klinische onderzoeken testten vervolgens de hypothese van een verband tussen aluminium en de ziekte van Alzheimer, zonder dat deze kon worden bevestigd.

In 1997 publiceert de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) in het kader van een samenwerkingsprogramma met het Internationaal Arbeidsbureau en het Programma van de Verenigde Naties voor het Milieu (*International Programme on Chemical Safety* - IPCS) een monografie over aluminium. In deze monografie komt men tot de conclusie dat bij dieren de effecten van aluminium zijn aangetoond op de ontwikkeling in utero, de neurologische ontwikkeling en de hersenfunctie. Er wordt ook besloten dat er een neurotoxisch risico bestaat bij personen met nierinsufficiëntie en een risico op longfibrose, astma door irritatie bij werknemers die aan fijne aluminiumdeeltjes worden blootgesteld. Er wordt opgemerkt dat de gegevens in beroepsmatige context onvoldoende blijven om grenswaarden te bepalen die tegen de ongewenste effecten van aluminium zouden beschermen. Voorts besluit de WGO dat het niet is aangetoond dat aluminium bij de mens een gezondheidsrisico zou voortbrengen voor gezonde personen die niet beroepsmatig worden blootgesteld. Er is onder andere niets dat erop wijst dat aluminium een etiologische rol kan spelen in de ziekte van Alzheimer en de gegevens die ondersteunen dat een aluminiumblootstelling in verband zou kunnen worden gebracht met niet-specifieke verslechtingen van de cognitieve functies waren niet adequaat.

In juli 2000 wordt het debat in Frankrijk over de eventuele rol van aluminium in de degeneratieve dementie van Alzheimer en meer in het algemeen over de gezondheidsrisico's heropend met de publicatie van de resultaten over 8 jaar van de cohortstudie Paquid. Deze studie toont een verhoogd risico van dementie aan, met name van het type Alzheimer, bij personen die aan aluminiumconcentraties in leidingwater worden blootgesteld die hoger liggen dan 100 µg/l (zie hoofdstuk 3.2.7.7. neurotoxiciteit voor het standpunt van de HGR daarover).

Conclusies

Er werd geen enkele studie verricht naar de subchronische of chronische toxiciteit langs percutane weg bij dieren.

In bepaalde herhaalde orale toxiciteitsstudies bij ratten werden er veranderingen gemeld van het lichaamsgewicht, de milt, de lever en de nieren. De ernst van de effecten nam toe met de dosis en bij hoge dosissen werden er effecten op de zenuwcellen, testikels, beenderen en maag waargenomen. In een onderzoek bij honden, veroorzaakte de toediening van aluminiumfosfaat en basisch natrium een daling van het voerverbruik, het lichaamsgewicht en het testikelgewicht, alsook histopathologische veranderingen in de lever en de nieren bij de mannetjes aan een dosis van 75 mg Al/kg lg/dag. De NOAEL lag op 27 mg Al/kg lg/dag.

3.2.6.4 Genotoxiciteit

Het is bekend dat het aluminium-ion (Al^{3+}) in vitro interageert met DNA (WHO, 1997; ATSDR, 2008; IAI, 2007). De effecten omvatten een *cross-linking* tussen chromosomeiwitten en het DNA (WHO, 1997).

Tal van aluminiumverbindingen leverden grotendeels negatieve resultaten op bij genmutatietesten op bacteriën (*S. typhimurium* en *E. coli*) (IAI, 2007; EFSA, 2008). Aluminiumverbindingen blijken ook niet in staat te zijn om in vitro genmutaties in zoogdiercellen voort te brengen (ATSDR, 2008; IAI, 2007; EFSA 2008).

Net als andere agentia die *crosslink* verbindingen tussen eiwitten en DNA voortbrengen, werd aangetoond dat het ion Al^{3+} in vitro en in vivo clastogeen is en de celdeling in zoogdier- en plantencellen doet afnemen. Chromosoom- en micronuclei-afwijkingen werden opgewekt in zoogdiercellen in vitro, wat wijst op zowel een clastogene als een aneugene activiteit (EFSA, 2008). Het clastogene vermogen van aluminium werd ook in in-vivostudies aangetoond bij knaagdieren na orale toediening via sondevoeding of intraperitoneale toediening.

Studies hebben aangetoond dat oxidatieve stress een mogelijk mechanisme zou kunnen zijn voor het veroorzaken van DNA-letsels door het ion Al^{3+} (Banasik et al., 2005; Lankoff et al., 2006). Het is aangetoond dat het Al^{3+} -ion, geïnduceerd door ijzer, de vorming bevordert van reactieve zuurstofdeeltjes (*reactive oxygen species* - ROS) (Zatta et al., 2002; Yousef, 2004).

De evaluatie van de EFSA (2008) beschouwt echter dat deze clastogene effecten waarschijnlijk niet relevant zijn voor de mens die via de voeding wordt blootgesteld.

De HGR sluit zich aan bij de conclusies van de EFSA en is ook van oordeel dat de clastogene en aneugene effecten waarschijnlijk het resultaat zijn van indirecte mechanismen en dat deze effecten enkel bij hoge blootstellingsniveaus worden waargenomen.

3.2.6.5 Cancerogeniteit

Naar aanleiding van epidemiologische studies betreffende beroepsmatig blootgestelde bevolkingsgroepen werd een verband gesuggereerd tussen enerzijds de blootstelling door inhalatie aan aluminiumstof en aluminiumverbindingen gedurende de aluminiumproductie en -bewerking en anderzijds kanker bij de mens (ATSDR, 2008; IAI, 2007). Het *International Agency for Research on Cancer* (IARC) heeft besloten dat "de beschikbare epidemiologische studies beperkte bewijzen aanvoeren om te stellen dat bepaalde blootstellingen in de aluminiumindustrie kankerverwekkend zijn voor de mens en long- en blaaskanker uitlokken" (IARC, 1984; Straif et al., 2005). De blootstelling aan aluminium vond immers plaats in aanwezigheid van versturende variabelen zoals de blootstelling aan andere agentia zoals polycyclische aromatische koolwaterstoffen, aromatische aminen, nitroverbindingen en asbest. Het IARC heeft dan ook besloten dat een mogelijk oorzakelijk agens de "pitch"-rook is. Er is geen bewijs voor een verhoogd risico van kanker bij personen die niet beroepsmatig worden blootgesteld en het IARC bestempelt aluminium op zich niet als een menselijk cancerogeen.

Het carcinogeen vermogen van bepaalde aluminiumzouten werd in een beperkt aantal dierstudies onderzocht (WHO, 1997; ATSDR, 1999; IAI, 2007).

In een studie op Long-Evans-ratten die oraal werden blootgesteld via drinkwater aan aluminiumkaliumsulfaat in een concentratie van 1,2 mg Al/kg lg/dag gedurende ongeveer 2 - 2,5 jaar hebben Schroeder & Mitchner (1975a) een significante stijging van de tumorincidentie vastgesteld bij alleen de mannelijke ratten ten opzichte van de controledieren (52 % van de mannelijke ratten tegenover 15,4 %). Zes van de tumoren bij de behandelde dieren waren kwaadaardig en enkel twee bij de controledieren. Het type waargenomen tumoren werd niet gespecificeerd.

In een andere lange termijnstudie werden Wistar-ratten gedurende 2 jaar blootgesteld via het voer aan een mengsel van aluminiumfosfide en ammoniumcarbamaat (commercieel product: Phostoxin®) dat als bron van fosforgas bij fumigatie van graankorrels en andere landbouwproducten wordt gebruikt (Hackenberg, 1972). Het Phostoxin®-gehalte in het voer was 90 g/ton voeding {10 maal de aanbevolen dosering aluminiumfosfide voor het behandelen van granen en gelijkwaardig aan 60 mg aluminiumfosfide/kg voeding en 28 mg/kg toegevoegd Al³⁺ (ongeveer 1,4 mg/kg lg/dag)}. Er werd geen toename in de incidentie van neoplasma's waargenomen bij de behandelde ratten ten opzichte van de controledieren.

Schroeder & Mitchner (1975b) hebben ook een studie uitgevoerd op Swiss Webster-muizen die oraal via drinkwater werden blootgesteld aan aluminiumkaliumsulfaat in een concentratie van 1,2 mg Al/kg lg/dag gedurende ongeveer 2 - 2,5 jaar. Ze namen een significante toename waar in de incidentie van tumoren bij de behandelde vrouwtjes (46,3 % ten opzichte van 29,8 % bij de controledieren). Ook de incidentie van leukemieën (*lymphoma leukemia*) was significant toegenomen bij de behandelde vrouwtjes (10/41 ten opzichte van 3/47 bij de controledieren). Het type tumoren en organen waar deze werden waargenomen werd niet vermeld (ATSDR, 2008).

In een meer recente studie bij B6C3F1-muizen hebben Oneda et medewerkers (1994) aluminiumkaliumsulfaat in dosissen van 0, 1, 2,5, 5 of 10 % in het voer gedurende 20 maanden toegediend (gelijkwaardig aan 0, 1500, 3750, 7500 en 15000 mg/kg lg/dag aluminiumkaliumsulfaat en 0, 85, 213, 427 en 853 mg Al/kg lg/dag). Het lichaamsgewicht was afgenomen bij de muizen die 10 % aluminiumkaliumsulfaat (AKS) kregen en toegenomen bij de groepen die 1 of 2,5 % kregen en het gewicht van deze die 5 % kregen was ongeveer gelijk aan dat van de controledieren. De overlevingskans was licht toegenomen bij alle behandelde muizen en er waren geen tekens van toxiciteit in verband met aluminium in geen van de behandelde groepen. Er was ook geen toename in de incidentie van tumorale massa, neoplastische letsels of andere proliferatieve letsels bij de behandelde muizen ten opzichte van de controledieren. De

dieren die de hoge dosis kregen vertoonden een significant lagere incidentie van tumoren tegenover de controledieren, hoofdzakelijk toegeschreven aan een daling van de incidentie van hepatocellulaire carcinomen (maar ook van pulmonale adenocarcinomen en adenomen van de klier van Harder). Deze afname van de incidentie van tumoren werd toegeschreven aan de daling van het lichaamsgewicht bij de dieren die een hoge dosis kregen. De auteurs besloten dat er geen bewijs was voor tumorigeniciteit of een ander toxisch effect van AKS bij muizen in deze studie.

Een aantal dierstudies (EFSA opinie) hebben het kankerverwekkend vermogen van aluminium bevattende vezels of deeltjes na blootstelling door inhalatie of via intraperitoneale weg bestudeerd. Hoewel in deze studies bepaalde bewijzen voor cancerogeniteit werden waargenomen, waren deze sterk afhankelijk van de fysieke eigenschappen van de deeltjes/vezels. Deze studies worden niet als relevant geacht voor een blootstelling langs orale of cutane weg.

Verband met borstkanker

Naar aanleiding van publicaties die het gebruik van antitranspiranten aanwezen als de oorzaak voor de stijging van de incidentie van borstkanker en meer bepaald die in de bovenste laterale kwadrant (Darbre, 2003; Harvey et Darbre, 2004) deed de vraag naar het verband tussen kanker en de blootstelling aan antitranspiranten wetenschappelijke controverse ontstaan.

In het voordeel van deze hypothese speelden de jonge leeftijd waarop kanker bij gebruikers van antitranspiranten verscheen, de lokalisatie van deze kanker, in de nabijheid van de plaats waar antitranspiranten worden aangebracht, de oestrogene werking van aluminium op de cellijn van tumorale borstcellen MC F7 en de parallele stijging van de verkoop van antitranspiranten en de incidentie van borstkanker (McGrath, 2003; Darbre, 2005; McGrath, 2009). Er werd echter geen enkel causaal verband aangetoond.

Voor sommige auteurs zou de weefselaard van het bovenste laterale kwadrant dat compacter is dan de andere zones een verklaring kunnen bieden voor een hogere incidentie van precancereuze en cancereuze letsels in dit kwadrant in vergelijking met andere (Lee, 2005).

Namer en samenwerkers (2008) hebben een review van de literatuur in verband met dit onderwerp uitgevoerd en deze geanalyseerd (11 publicaties):

- 6 algemene reviews (met tegenstrijdige conclusies of zonder nieuwe elementen);
- 3 experimentele studies (een in-vitrostudie op oestrogene receptoren en 2 geïsoleerde gevalstudies van transcutane penetratie van aluminium);
- 1 retrospectieve studie zonder controle-arm (437 patiënten die borstkanker hebben overleefd);
- 1 epidemiologische case-control studie (n = 1606 waaronder 813 patiënten en 793 personen in de controlegroep).

Volgens deze auteurs is er geen prospectieve studie voorhanden en houdt geen enkele van bovenstaande studies rekening met de huidige erkende risicofactoren van borstkanker.

Het bewijsniveau is over het algemeen laag, buiten de case-control studie (Mirick et al., 2002), de enige methodologisch nauwkeurige epidemiologische studie.

Deze case-control studie omvat 813 patiënten met borstkanker (gediagnosticeerd in de staat Washington tussen november 1992 en maart 1995) en 793 personen in de controlegroep gekoppeld volgens leeftijd. De multivariabele analyse werd uitgevoerd bij personen die verklaard hadden ten minste één maal in hun leven een ontharingsmethode ter hoogte van de oksels te hebben toegepast (hetzij meer dan 90 % van de 1606 personen). Geen van de bestudeerde praktijken (exclusief gebruik van antitranspiranten of deodoranten, regelmatig gebruik van antitranspiranten en/of deodoranten of het gebruik ervan binnen het uur na het ontharen) heeft een invloed gehad op het risico op borstkanker (niet significante *odds ratio* tussen 0,9 en 1,2 aangepast voor de belangrijkste gekende risicofactoren). De binomiale variabele *ever regularly use* (ja/nee) in de studie laat echter niet toe om rekening te houden met de intensiteit van het

regelmatig gebruik en de duur ervan, wat een verschil zou kunnen maskeren tussen de patiënten en de controlegroep. Gezien het gebruik van deze producten zeer wijd verspreid is, zou het de voorkeur hebben genoten om deze variabele in klassen in te delen (hetzij alle dagen, enkele keren per week, eenmaal per week) om de *odds ratio* voor elke klasse te kunnen berekenen.

De auteurs van dit literatuuroverzicht (Namer et al., 2008) hebben de aandacht gevestigd op alle gebreken in de gepubliceerde studies die op een verband tussen borstkanker en de blootstelling aan antitranspiranten wijzen: geringe steekproefomvang, methodologische bias, ontbreken van controlegroepen en omzettingssmoeilijkheden van celmodellen. De eventuele tekortkomingen in de case-control studie worden daarentegen niet besproken.

Deze publicatie met als titel "*Het gebruik van deodorants/antitranspiranten houdt geen risico op borstkanker in*" brengt echter ook geen doorslaggevende elementen aan om deze conclusie van de auteurs te onderbouwen met name dat de vraag van het verband tussen het gebruik van deodorants/antitranspiranten en het risico op borstkanker zonder belang is voor de volksgezondheid.

De conclusie van Namer en medewerkers (2008) lijkt geruststellend, maar de multifactoriële component van borstkanker wordt achterwege gelaten en de bestudeerde studies laten niet toe het verband tussen antitranspiranten met aluminiumzouten en dit risico definitief uit te sluiten.

Dit neemt niet weg dat het onmogelijk is om op basis van de huidige gegevens argumenten te vinden in het voordeel van een causaal verband tussen aluminium en borstkanker.

Het Nationaal Kanker Instituut van de Verenigde Staten (2008)² komt tot gelijkaardige conclusies: het verband tussen de blootstelling aan aluminium en kanker berust op een beperkt aantal gegevens die methodologisch gezien zeer betwistbaar zijn. Geen enkel element is vandaag voldoende om aluminium als kankerverwekkend te kwalificeren.

Conclusie

We besluiten dat de kritische analyse van de epidemiologische gegevens en dierstudies niet toelaat om een verband tussen kanker en de blootstelling aan aluminium via orale weg in het licht te stellen. Voorts is er ook geen enkel relevant element dat toelaat om de blootstelling via percutane weg aan aluminium als een kankerverwekkend risico te beschouwen. Er blijven echter nog verdere epidemiologische studies nodig om deze conclusie te onderbouwen.

3.2.6.6 Reproductietoxiciteit

3.2.6.6.1 *Effecten op de vruchtbaarheid (samenvatting)*

Meerdere studies werden uitgevoerd naar de toxiciteit van aluminiumverbindingen op de voortplanting en ontwikkeling (IPCS, 1997; EFSA, 2008; JECFA, 2007 en 2011; GR, 2010).

Twee studies op mannelijke muizen hebben duidelijk na intraperitoneale of subcutane toediening van aluminiumnitraat of aluminiumchloride aangetoond dat aluminium een toxiciteit in de testikels, een lagere spermakwaliteit en een verminderde vruchtbaarheid kan voortbrengen.

In een studie bij ratten werd er echter geen effect op de vruchtbaarheid van mannetjes waargenomen die aluminiumnitraat via sondevoeding kregen toegediend. In deze studie zijn er jammer genoeg geen gegevens over een histopathologisch onderzoek van de testikels en is het algemeen bekend dat ratten vruchtbaar blijven zelfs na ernstige letsels aan de testikels (ratten kunnen voor deze effecten minder gevoelig zijn dan de mens).

² Institut National pour le Cancer (2008). *Antiperspirants/Deodorants and Breast Cancer : Questions and Answers*, 01 avril 2008. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/AP-Deo>

Een afname van het gewicht van de testikels en van de spermakwaliteit werd ook waargenomen bij mannelijke konijnen na een dagelijkse toediening via sondevoeding van 34 mg aluminiumchloride/kg lg (6,4 mg Al/kg lg/dag) gedurende 16 weken, de enige bestudeerde dosis. Bij mannelijke Beaglehonden veroorzaakt de dagelijkse toediening in het voer gedurende 26 weken van 75 mg Al/kg lg/dag basisch natriumaluminiumfosfaat een afname van het gewicht van de testikels en een degeneratie van het kiemepithelium. De NOAEL lag op 27 mg Al/kg lg/dag.

Er zijn slechts twee studies beschikbaar over de reproductietoxiciteit bij vrouwtjes. Er werd geen effect op de vruchtbaarheid van vrouwelijke ratten waargenomen na blootstelling aan aluminiumnitraat via sondevoeding of drinkwater gedurende twee weken vóór de dekking en tijdens de dracht.

De nieuwe studies naar reproductietoxiciteit uitgevoerd over meerdere generaties met aluminiumsulfaat of aluminiumammoniumsulfaat op ratten via drinkwater hebben geen bewijs geleverd voor reproductietoxiciteit (JECFA, 2011). De grootste effecten op de ontwikkeling waren in de 2 studies een vertraagde maturatie van de jonge vrouwtjes, een verminderde toename van het lichaamsgewicht en gewichtsveranderingen van sommige organen. Deze effecten staan waarschijnlijk in verband met een daling van de moederlijke vloeistoffen en het voerverbruik en zouden dus geen direct effect zijn van het aluminium. In deze studies werden geen effecten op de motorische activiteit of op het leervermogen waargenomen.

Conclusie

In onderzoeken bij ratten blootgesteld via sondevoeding of drinkwater aan diverse aluminiumverbindingen, werd er geen enkel effect op de reproductie vastgesteld. Een afname van het testikelgewicht en de spermakwaliteit werd waargenomen bij konijnen blootgesteld via sondevoeding aan aluminiumchloride. De toediening in het voer van 75 mg Al/kg lg/dag (in de vorm van aluminiumfosfaat en basisch natrium) aan honden gedurende 26 weken veroorzaakte een daling van het testikelgewicht en een degeneratie van het kiemepithelium.

3.2.6.6.2 *Ontwikkelingstoxiciteit (samenvatting)*

Het vermogen van aluminium om embryotoxische en teratogene effecten op te wekken werd aangetoond bij vrouwelijke ratten die intraperitoneale injecties kregen van 0, 75, 100 of 200 mg aluminiumchloride/kg lg op dag 9 - 13 of 14 - 18 van de dracht (0, 15, 20 of 40 mg Al/kg lg/dag). Na orale toediening werden aangeboren misvormingen (gespleten gehemertes) gerapporteerd in één enkele studie bij muizen na sondevoeding met een dosis van 627 mg aluminiumlactaat/kg lg/dag. De toediening van 166 mg aluminiumhydroxide/kg lg/dag had in deze studie geen effect. In het algemeen kunnen hoge dosissen van via sondevoeding toegediend aluminiumnitraat, -chloride of -lactaat bepaalde tekens van embryotoxiciteit uitlokken bij muizen en ratten, meer bepaald een verminderd foetaal of geboortegewicht en een vertraagde beenvorming. De bij ratten laagste gerapporteerde NOAEL voor aluminiumnitraat is een dagelijkse dosis die overeenstemt met 13 mg Al/kg lg/dag. Bij toediening van aluminiumchloride of -lactaat in het voer aan ratten lag de laagste NOAEL op 100 mg Al/kg lg/dag. De toediening via sondevoeding van aluminiumhydroxide in doseringen tot 264 Al/kg lg/dag aan ratten veroorzaakte geen embryotoxische effecten.

Onder de beschikbare studies naar ontwikkelingstoxiciteit zijn er twee studies waarin aluminiumchloride via sondevoeding aan drachtige ratten werd toegediend (JECFA, 2011). Beide studies brengen bewijzen aan voor foetotoxiciteit, maar het is niet duidelijk of de waarnemingen

al dan niet secundair waren aan de maternale toxiciteit. Er was geen effect op het resultaat van de dracht in een studie naar ontwikkelingstoxiciteit met basisch aluminiumchloride.

In een aantal studies werden de mogelijke effecten van een beroepsmatige blootstelling via inhalatie aan aluminium op de reproductie onderzocht. De auteurs kwamen tot de conclusie dat er geen bewijs was voor een verband tussen de aanwezige factoren op de werkplaats en het overmatige aantal geboortefwijkingen (Sakr et al., 2010).

Conclusies

Na orale toediening werden aangeboren misvormingen (gespleten gehemertes) gerapporteerd in één enkele studie bij muizen na sondevoeding in een dosis van 627 mg aluminiumlactaat/kg lg/dag. In bepaalde studies bij ratten en muizen werden foetotoxische effecten en/of embryotoxische effecten waargenomen na blootstelling aan hoge dosissen. Studies bij ratten en muizen hebben ook aangetoond dat aluminium schadelijk was voor de ontwikkeling van het zenuwstelsel.

Er bestaat op dit ogenblik geen Europese geharmoniseerde classificatie voor aluminiumverbindingen. De Gezondheidsraad van Nederland (GR, 2009) heeft voorgesteld om alle oplosbare aluminiumverbindingen (aluminiumchloride, aluminiumnitraat, aluminiumlactaat, aluminiumsulfaat) onder categorie 2 in te delen: "Stoffen die dienen te worden beschouwd alsof zij bij de mens ontwikkelingsstoornissen veroorzaken" volgens de Richtlijn 67/548/EEG en ze te etiketteren met T, R61 "Kan het ongeboren kind schaden". Voor de effecten tijdens de lactatieperiode, beveelt het Comité ook aan om de oplosbare aluminiumverbindingen met R64 te etiketteren (Kan schadelijk zijn via de borstvoeding.).

Volgens CLP-verordening (EG) nr. 1272/2008 stemt dit overeen met Voorpl. cat. 1B H360D: "Kan het ongeboren kind schaden" en H362: "Kan schadelijk zijn via de borstvoeding".

3.2.6.6.3 Effecten op de vruchtbaarheid (volledige beoordeling)

Llobet en medewerkers (1995) hebben aangetoond dat aluminiumnitraat in hoge doseringen (100 en 200 mg/kg lg/dag) via intraperitoneale weg (4 weken) aan mannelijke muizen toxisch was voor het voortplantingssysteem (vermindering van het absolute gewicht van de testikels en de epididymis, necrose van spermatocyten en spermatiden, lagere spermatelling in de testikels en de epididymis). Het aantal drachtige (onbehandelde) vrouwtjes die de mannetjes hadden gedekt lag significant lager. De NOAEL voor de voortplanting bedroeg 50 mg/kg lg/dag.

Guo et medewerkers (2005) hebben aluminiumchloride (0, 7 of 13 mg/kg lg/dag) aan mannelijke muizen via subcutane weg toegediend gedurende 14 dagen. Na de blootstelling werd elk mannetje elke dag in een kooi met 3 onbehandelde vrouwtjes geplaatst. De vrouwtjes die werden gedekt, werden door nieuwe maagdelijke vrouwtjes vervangen en deze procedure werd gedurende 9 weken voortgezet. Een lager libido (aantal vrouwtjes met tekenen van dekking/aantal vrouwtjes die bij elk mannetje worden gezet) verscheen na 4 weken en kwam uitdrukkelijker naar voren in week 4 tot 6 in de twee behandelde groepen. Alle dieren waren op het einde van het experiment volledig hersteld (week 11). Het vruchtbaarheidscijfer lag significant lager in week 4 en 5. Er werd geen duidelijk dominant letaal effect waargenomen.

In een tweede proef werden de mannelijke muizen die in de eerste proef gedurende 2 weken behandeld werden opgeofferd in week 3, 5 en 11. De testiculaire aluminiumniveaus waren aanzienlijk gestegen na blootstelling aan aluminium en deze stijging hield aan voor ten minste 2 weken na het stopzetten van de toediening van aluminium. Een histologisch onderzoek toonde

necroses aan van spermatiden en spermatocyten in week 5, maar niet in week 11. Deze studie heeft aangetoond dat aluminiumchloride in staat was om de vruchtbaarheid van mannelijke muizen te verslechteren na subcutane toediening gedurende 2 weken (Guo et al., 2005).

Mannelijke (SD) ratten werden via sondevoeding behandeld gedurende 60 dagen met 0, 180, 360 en 720 mg/kg lg/dag aluminiumnitraat monohydraat (overeenstemmend met 0, 13, 26 en 52 mg Al/kg lg/dag). Vrouwtjes werden met dezelfde dosissen behandeld gedurende 14 dagen voor en tijdens de dekkingsperiode en tijdens de dracht, het werpen en de lactatieperiode. De ratten werden gedekt naargelang de respectievelijke dosissen. Er was geen effect op de overlevingskans van de ratten. Geen effect op de mannelijke voortplantingsorganen werd gerapporteerd. Het percentage van drachtige vrouwtjes was gelijkaardig in alle groepen. Er was geen effect van de behandeling op het aantal corpora lutea of implantaties met uitzondering van een lager aantal gele lichamen in de hoge dosisgroep (toegeschreven aan het abnormaal groot aantal in de controlegroep). De NOAEL lag op 52 mg Al/kg lg/dag (Domingo et al., 1987b).

Vrouwelijke (SD) ratten werden via drinkwater aan aluminiumnitraat monohydraat blootgesteld in doseringen van 0, 50 en 100 mg Al/kg lg/dag gedurende 15 dagen vóór het dekken met onbehandelde mannetjes. De aluminiumblootstelling werd voortgezet tijdens de dracht en de lactatie. Citroenzuur (respectievelijk 355 en 710 mg/kg lg/dag) werd aan het drinkwater van de dieren toegevoegd die aan doseringen van 50 en 100 mg Al/kg lg/dag werden blootgesteld met als doel het doen toenemen van de gastro-intestinale absorptie. De vrouwelijke controledieren kregen 710 mg citroenzuur/kg lg/dag. Het voerverbruik daalde en de maternale gewichtstoename nam af gedurende dag 7 - 15 van de dracht in de behandelde groepen. Er was geen effect op de drachtduur, het gemiddelde aantal jongen/worp, het leefbaarheidscijfer en het lichaamsgewicht van de jongen (Colomina et al., 2005).

Vier groepen van mannelijke (NZ) konijnen kregen ascorbinezuur (40 mg/kg lg) of aluminiumchloride (34 mg/kg lg, om de 2 dagen) of een combinatie van beide. De eerste groep diende als negatieve controlegroep. De stoffen werden via sondevoeding om de 2 dagen gedurende 16 weken toegediend. Het lichaamsgewicht, het voerverbruik en het relatieve gewicht van de testikels en de epididymis waren significant lager bij de met aluminium behandelde konijnen. De behandeling met aluminium veroorzaakte een statistisch significante daling van het gemiddelde geëjaculeerde spermavolume, de spermacentratie, de spermamotiliteit en het libido. Ascorbinezuur verbeterde de spermakwaliteit en bleek een antagonistisch effect op de effecten van aluminiumchloride te hebben (misschien door de antioxidante eigenschappen van ascorbinezuur) (Yousef et al., 2005).

Groepen honden (beagle, 4/geslacht/dosis) werden gevoed met in hun voer 0, 3000, 10000 of 30000 mg KASAL (basisch natriumaluminiumfosfaat)/kg (gelijkwaardig aan 4, 10, 27 of 75 voor de mannetjes en 3, 10, 22 of 80 mg Al/kg lg/dag voor de vrouwtjes) gedurende 26 weken. Bij hoge dosis werd bij de mannetjes een tijdelijke vermindering van het voerverbruik en een afname van het lichaamsgewicht waargenomen. Bij de vrouwtjes werd geen enkel effect op het voerverbruik waargenomen. Bij hoge dosis werd een verminderd gewicht van de testikels opgemerkt, voorts trad bij 2/4 van de mannetjes van de groep een matige degeneratie van de kiemepitheelcellen van de tubuli seminiferi en een atrofie op. De NOAEL lag op 27 mg Al/kg lg/dag (Pettersen et al., 1990).

Onlangs werden twee studies inzake reproductietoxiciteit uitgevoerd volgens de richtlijnen van de OESO (TG 416) en overeenkomstig de goede laboratoriumpraktijken (GLP) die als uitgangspunt werden genomen om de wekelijkse toelaatbare dosis (WTD) vast te leggen (JECFA, 2011).

In de eerste studie werd aluminiumsulfaat opgelost in water toegediend aan mannelijke en vrouwelijke ratten Crl:CD (SD) in doseringen van 0, 120, 600 of 3000 mg/l gedurende 2 generaties (10 weken vóór de dekking, tijdens de dekking en de dracht en voor de vrouwtjes tot aan het spenen van de jongen). De dosissen aluminiumsulfaat waren gelijk aan 8,6, 10,7, 14,4 en

15,3 mg/kg lg/dag voor de groep die 120 mg/l kreeg, 41,0, 50,2, 71,5 en 74,2 mg/kg lg/dag voor de groep die 600 mg/l kreeg en 188, 232, 316 en 338 mg/kg lg/dag voor de groep die 3000 mg/l kreeg, voor respectievelijk de mannetjes F0 en F1 en de vrouwtjes F0 en F1. De gemiddelde berekende blootstellingen aan aluminium waren 1,36, 1,69, 2,27 en 2,41 mg/kg lg/dag voor de groep die 120 mg/l kreeg en 6,47, 7,92, 11,28 en 11,7 mg/kg lg/dag voor de groep die 600 mg/l kreeg en 29,7, 36,6, 49,8 en 53,3 mg/kg lg/dag voor de groep die 3000 mg/l kreeg, voor respectievelijk de mannetjes F0 en F1 en de vrouwtjes F0 en F1. Het aluminiumverbruik via het onbehandelde water lag lager dan 5 mg/l en het aluminiumgehalte in de voedingsloten bedroeg 25-29 mg/kg. De blootstelling aan aluminium via het voer bedroeg respectievelijk 1,6, 1,9, 2,2 en 2,3 mg/kg lg/dag bij de mannetjes F0 en F1 en de vrouwtjes F0 en F1.

Het waterverbruik van de behandelde diergroepen lag significant lager in verhouding tot de controlegroepen en was dosisafhankelijk. Deze veranderingen werden toegeschreven aan een lage pH van het drinkwater (pH 3,57 - 4,20) waardoor de dieren vermeden dit te drinken. In de hoge dosisgroepen was het lichaamsgewicht, de toename van het lichaamsgewicht en het voerverbruik significant afgenomen in verhouding tot de controlegroepen gedurende de eerste drie weken van de behandeling voor de mannetjes en de vrouwtjes van F0 en het voerverbruik was significant verminderd in de generatie F1. Bij de vrouwtjes F0 en F1 werd een dosisafhankelijk verminderd voerverbruik tijdens de 3e lactatieweek waargenomen. Voor de spermamaparameters was er geen verschil tussen de groepen buiten een daling van het absolute aantal sperma bij de mannetjes F0 uit de hoge dosisgroep. In de hoge dosisgroep hadden de mannelijke en vrouwelijke jongen F1 een significant lager lichaamsgewicht op de 21ste postnatale dag (PND) en bij de jongen van F2 werd een tendens naar een lager gewicht waargenomen. Op PND 26 (dag van de autopsie) lag het lichaamsgewicht van de jongen F1 en F2 significant lager. Bij de vrouwelijke jongen F1 uit de hoogste dosisgroep was de opening van de vagina significant vertraagd. Het macroscopisch onderzoek wees uit dat het absolute en relatieve gewicht van de lever en het absolute gewicht van de mild van de mannetjes F0 uit de hoogste dosisgroep duidelijk lager was dan dat van de controlegroep. Bij de mannetjes F1 werd bij hoge dosis een vermindering van het absolute gewicht van de bijniereën en bij 600 mg/l een vermindering van het absolute gewicht van de testikels waargenomen. Uit het histopathologisch onderzoek bleek geen aan de behandeling gerelateerde wijziging in de lever, de mild en de voortplantingsorganen. Bij de jongen F1 en F2 uit de hoogste dosisgroep was het absolute gewicht van de lever en de mild significant lager dan in de controlegroepen, maar histopathologisch werden er geen afwijkingen vastgesteld.

De auteurs besloten dat de NOAEL op 600 mg aluminiumsulfaat/l (41 mg aluminiumsulfaat/kg lg/dag) lag op basis van de vertraagde seksuele ontwikkeling bij de vrouwtjes F1, toegeschreven aan de groeiremming en op basis van de verminderde toename van het lichaamsgewicht en de daling van het gewicht van de lever en de mild bij de jongen F1 en F2 (Fujii, 2009; Hirata-Koizumi et al., 2011a).

Uitgedrukt in aluminium is de NOAEL gelijk aan 6,47 mg/kg lg/dag uit de teststof plus ten minste 1,6 mg/kg lg/dag uit het voer, wat leidt tot een totaal van 8 mg/kg lg/dag. De *lowest-observed-adverse-effect level* (LOAEL) zou ongeveer 31 mg aluminium/kg lg/dag bedragen. Op basis van duidelijk aan de behandeling gerelateerde effecten op het water- en voerverbruik bij moederdieren F0 en F1 tijdens de derde lactatieweek is het niet mogelijk om te bepalen of de effecten op de jongen rechtstreeks verband houden met de toediening van aluminiumsulfaat of dat ze het gevolg zijn van een teruggelopen melkproductie bij de moeder wat het gewicht van de jongen op PND 21 en PND 26 beïnvloedt.

In de tweede studie werd aluminiumammoniumsulfaat opgelost in water toegediend aan mannelijke en vrouwelijke ratten CrI:CD (SD) in doseringen van 0, 50, 500 en 5000 mg/l gedurende twee generaties (10 weken vóór de dekking, tijdens de dekking en de dracht en voor de vrouwtjes tot aan spenen van de jongen). De dosissen aluminiumammoniumsulfaat waren gelijk aan 3,78, 4,59, 6,52 en 6,65 mg/kg lg/dag voor de groep die 50 mg/l kreeg, 33,5, 41,8, 58,6 en 61,9 mg/kg lg/dag voor de groep die 500 mg/l kreeg en 305, 372, 500 en 517 mg/kg lg/dag voor de groep die 5000 mg/l kreeg, bij respectievelijk de mannetjes F0 en F1 en de vrouwtjes F0

en F1. De gemiddelde berekende aluminiumblootstellingen waren 0,430, 0,522, 0,742 en 0,757 mg/kg lg/dag voor de groep die 50 mg/l kreeg en 3,81, 4,76, 6,67 en 7,04 mg/kg lg/dag voor de groep die 500 mg/l kreeg en 34,7, 42,3, 56,9 en 58,8 mg/kg lg/dag voor de groep die 5000 mg/l kreeg, voor respectievelijk de mannetjes F0 en F1 en de vrouwtjes F0 en F1. Het aluminiumverbruik via het onbehandelde water lag lager dan 5 mg/l en het aluminiumgehalte in de voedingsloten bedroeg 22 - 29 mg/kg. De aluminiumblootstelling via het voer bedroeg respectievelijk 1,6, 1,8, 2,2 en 2,4 mg/kg lg/dag bij de mannetjes F0 en F1 en de vrouwtjes F0 en F1.

Het waterverbruik van de behandelde dieren lag lager dan bij de controledieren en was dosisafhankelijk, de afname was statistisch significant bij 500 en 5000 mg/l in de generaties F0 en F1 en ook voor de mannetjes F0 bij 50 mg/l. Deze veranderingen werden toegeschreven aan een lage pH van het drinkwater (pH 3,45 - 4,38) waardoor de dieren vermeden dit te drinken.

Een lager voerverbruik werd vastgesteld tijdens de eerste behandelingsweek bij de vrouwtjes F0 en tijdens de tweede en derde lactatieweek bij de moederdieren F0 en F1. Bij 5000 mg/l nam tijdens de eerste twee behandelingsweken het lichaamsgewicht af bij de mannetjes F0 en F1 en nam tijdens deze periode ook de toename van het lichaamsgewicht en het voedselverbruik bij de mannetjes F0 af. Bij de vrouwtjes nam bij 5000 mg/l het lichaamsgewicht af tijdens de 1 tot 2 eerste behandelingsweken in de twee generaties en na drie lactatieweken in generatie F0. Bij de vrouwtjes nam de gewichtstoename af tijdens de eerste twee behandelingsweken in zowel de generaties F0 en F1 en na 3 lactatieweken in generatie F0. Een afgenomen lichaamsgewicht werd vastgesteld bij de mannelijke en vrouwelijke jongen F1 bij 5000 mg/l.

De mannelijke jongen F1 hadden een significant lager lichaamsgewicht op PND 21 en vrouwelijke jongen F1 op PND 14 en 21, alsook de mannelijke en vrouwelijke jongen F2 op PND 26 (op het ogenblik van de autopsie). Bij de vrouwelijke jongen F1 was de opening van de vagina significant vertraagd in de groep 5000 mg/l. Uit macroscopisch onderzoek bleek bij de ouderdieren geen enkel effect aan de behandeling verbonden. In de groep 5000 mg/l was het absolute gewicht van de hypofyse significant afgenomen en was het relatieve gewicht van de nieren significant toegenomen tegenover de mannelijke controledieren van F1. Bij de vrouwtjes werd een dosisgerelateerde vermindering waargenomen van het absolute gewicht van de hypofyse, die alleen significant was bij 5000 mg/l. Het relatieve gewicht van de nieren was significant toegenomen bij 500 en 5000 mg/l in de generatie F0 en bij 5000 mg/l in de generatie F1. Het absolute gewicht van de thymus was significant afgenomen bij vrouwtjes F1 bij hoge dosis. Uit het histopathologisch onderzoek bleek geen aan de behandeling verbonden wijziging voor de voortplantingsorganen.

Bij de mannelijke en vrouwelijke jongen F1 en F2 was er een dosisgerelateerde afname van het absolute en het relatieve gewicht van de thymus, deze afname was significant bij de vrouwtjes F1 bij 500 en 5000 mg/l en enkel bij 5000 mg/l in de andere groepen. Het absolute gewicht en in bepaalde gevallen ook het relatieve gewicht van de lever en de mild was bij de jongen F1 en F2 significant lager bij 5000 mg/l, maar het histopathologisch onderzoek liet geen afwijkingen zien. Het absolute gewicht van de nieren, de bijnieren, de testikels en de bijballen van de mannelijke jongen F1 en F2 bij 5000 mg/l lag ook lager dan bij de controledieren, terwijl het relatieve gewicht van de hersenen en de nieren significant hoger lag. Bij de vrouwelijke jongen uit groep F1 was het absolute gewicht van de bijnieren en de baarmoeder significant afgenomen en het relatieve gewicht van de hersenen en de nieren lag significant hoger. Bij de vrouwelijke jongen uit groep F2 was het absolute gewicht van de eierstokken en de baarmoeder significant afgenomen en het relatieve gewicht van de hersenen, nieren en bijnieren lag significant hoger. Deze waarnemingen werden beschouwd als een neveneffect van de afname van het lichaamsgewicht. De auteurs besloten op basis van de vertraagde seksuele ontwikkeling bij de vrouwtjes F1, toegeschreven aan de groeiremming, en de verminderde toename van het lichaamsgewicht en de daling van het gewicht van de lever, de mild en de thymus bij de jongen F1 en F2 dat de NOAEL op 500 mg aluminiumammoniumsulfaat/l lag, wat overeenstemt met 33,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag (Fujii, 2010; Hirata-Koizumi et al., 2011b).

Uitgedrukt in aluminium is de NOAEL gelijk aan 3,81 mg/kg lg/dag uit de teststof plus ten minste 1,6 mg/kg lg/dag uit het voer, wat leidt tot een totaal van 6 mg/kg lg/dag. De LOAEL zou ongeveer 35 mg aluminium/kg lg/dag bedragen. Op basis van duidelijk aan de behandeling gerelateerde effecten op het water- en voerverbruik bij moederdieren F0 en F1 tijdens de late lactatiestadia is het niet mogelijk om te bepalen of de effecten op de jongen rechtstreeks verband houden met de toediening van aluminiumsulfaat of dat ze het gevolg zijn van een teruggelopen melkproductie bij de moeder wat het gewicht van de jongen op PND 21 en PND 26 beïnvloedt.

De tabel in bijlage 2 herneemt de studies m.b.t. reproductietoxiciteit (fertiliteit) die beoordeeld werden door de Gezondheidsraad van Nederland (GR, 2009).

3.2.6.6.4 *Ontwikkelingstoxiciteit (volledeige beoordeling)*

Swiss-Webstermuizen werden via subcutane inspuiting behandeld op dag 3, 5, 7, 9, 11, 13 en 15 van de dracht met 0 {Phosphate buffer saline (PBS)}, 10, 20 of 40 mg Al/kg lg/dag in de vorm van aluminiumlactaat. De moederdieren werden op dag 18 van de dracht gedood. Er was geen effect op de mortaliteit of het voedselverbruik. Necrotische letsels werden dicht bij de injectieplaats waargenomen (respectievelijk 7, 64 en 100 %). Het percentage geslaagde zwangerschappen daalde dosisafhankelijk (respectievelijk 80, 71, 57 en 25%). Wegens de hoge frequentie huidletsels en de lage incidentie van volledige zwangerschappen werd de hoge dosis weggelaten. Het lichaamsgewicht van de moederdieren op dag 18 van de dracht was door de behandeling niet beïnvloed. Het gewicht van de foetussen en de placenta was evenmin beïnvloed door de behandeling en in geen enkele groep werden ernstige misvormingen waargenomen. Kleinere afwijkingen (verwijde cerebrale ventrikels, verwijd nierbekken of ventrikelbloedingen) waren toegenomen na injectie van 10 of 20 mg Al/kg lg/dag tegenover de controledieren (respectievelijk 12, 23 en 33 %). Er werden geen andere tekens van embryotoxiciteit waargenomen (Golub et al, 1987).

Drachtige Swiss-Webstermuizen werden gevoed met half gezuiverde voeding die 25, 500 en 1000 mg Al/kg bevatte in de vorm van aluminiumlactaat. In het begin van de dracht was de inname gelijkwaardig aan 5, 100 en 200 mg Al/kg lg/dag en op het einde van de lactatieperiode aan 10, 210 en 420 mg Al/kg lg/dag. De behandeling begon op dag 0 van de dracht en werd tijdens de dracht en de lactatieperiode voortgezet. Er was geen effect op de maternale mortaliteit, het lichaamsgewicht, het voerverbruik of er waren geen andere tekens van toxiciteit. Er was geen verschil tussen de groepen op het vlak van het zwangerschapscijfer, de omvang van de worp, het geboortegewicht of de peri- en postnatale mortaliteit van de jongen (Donald et al., 1989).

Vrouwelijke Swiss-muizen werden via sondevoeding behandeld op dag 6 - 15 van de dracht met 0, 66,5, 133 en 266 mg aluminiumhydroxide/kg lg/dag (overeenstemmend met 0, 23, 46 en 92 mg Al/kg lg/dag). De moederdieren werden op dag 18 van de dracht gedood. Er werd geen enkel behandelingsgerelateerd teken van toxiciteit bij de moederdieren waargenomen. Er werd geen teken van embryotoxiciteit, met inbegrip van morfologische afwijkingen waargenomen (Domingo et al., 1989).

Swiss-muizen (CD-1) ontvingen dagelijkse dosissen van aluminiumhydroxide (166 mg/kg lg), aluminiumlactaat (627 mg/kg lg), aluminiumhydroxide (166 mg/kg lg) met melkzuur (570 mg/kg lg), melkzuur (570 mg/kg lg) of gedistilleerd water via sondevoeding op dag 6 - 15 van de dracht. Een verlaagde toename van het lichaamsgewicht werd waargenomen bij de moederdieren die aluminiumhydroxide samen met melkzuur kregen toegediend en bij de moederdieren die met aluminiumlactaat werden behandeld. De postimplantatie verliezen waren gelijkaardig in alle groepen. De behandeling met aluminiumlactaat werd in verband gebracht met een significante daling van het gewicht van de foetus. Ook gespleten gehemeldes en vertraagde botvorming werden bij de foetussen in deze groep waargenomen (Colimina et al., 1992).

Swiss-muizen kregen dagelijkse dosissen toegediend van aluminiumhydroxide (300 mg/kg lg), ascorbinezuur (85 mg/kg lg), aluminiumhydroxide (300 mg/kg lg) met ascorbinezuur (85 mg/kg lg) of gedistilleerd water via sondevoeding op dag 6 - 15 van de dracht. Het lichaamsgewicht was vergelijkbaar in de verschillende groepen, terwijl het voerverbruik significant lager was tijdens de dracht bij de moederdieren die aluminiumhydroxide alleen of in combinatie met ascorbinezuur kregen. Er was geen effect op het percentage postimplantatie verlies, het gewicht van de foetus, de incidentie van ernstige misvormingen of kleinere afwijkingen (Colomina et al., 1994).

Groepen van CD-1 muizen kregen een unieke dosis van 995 mg/kg lg van aluminiumnitraat nonahydraat via sondevoeding op een van de dagen van dag 8 - 12 van de dracht. De controledieren kregen gedeïoniseerd water. Een wijfje stierf in de groepen van dag 8, 9, 10 en 12, 1 wijfje kreeg een miskraam in de groepen van dag 8 en 12, bij 1 vrouwtje was de hele worp verdwenen in de groep van dag 8. Een verlaagde toename van het lichaamsgewicht en een daling van het gemiddelde gewicht van de foetussen werden in alle behandelde groepen waargenomen. De morfologische afwijking die in de behandelde groepen het meest werd waargenomen was een verminderde botvorming (Albina et al., 2000).

Benett et al (1975) hebben aluminiumchloride aan drachtige Holtzmanratten via intraperitoneale inspuiting toegediend. In de eerste proef kregen de moederdieren een unieke dosis van 40 mg aluminiumchloride/kg lg op dag 9 of 13 van de dracht. In de tweede proef kregen de moederdieren dosissen van 0, 75, 100 of 200 mg aluminiumchloride/kg lg/dag op de dagen 9 - 13 of 14 - 18 van de dracht. Er werd geen maternale toxiciteit of embryotoxiciteit tijdens de acute behandeling waargenomen. Bij de herhaalde behandeling overleefden sommige dieren de hoge dosissen niet. Het gemiddelde gewicht van de foetussen lag lager in de behandelde groepen behalve in de lage dosisgroep behandeld op de dagen 14 - 18 van de dracht. De resorptie-incidentie lag significant hoger bij de behandelde dieren. Het aantal dode foetussen lag significant hoger in de hoogste dosisgroep (blootgesteld op dag 9 - 13). Ten gevolge van de hoge maternale en embryofetale sterfte konden weinig foetussen uit de twee hoogste dosisgroepen worden onderzocht. Een significant hogere incidentie van abnormale foetussen werd waargenomen in de groepen behandeld met 100 mg aluminiumchloride/kg lg/dag op dag 14 - 18, 3 foetussen met afwijkingen aan de tenen en 7 met golvende ribben (« wavy ribs »).

Drachtige Wistar-ratten kregen van dag 1 van de dracht tot het werpen 0, 100, 300 of 400 mg Al/kg lg/dag in de vorm van aluminiumchloride of 0, 100, 200 of 400 mg Al/kg lg/dag in de vorm van aluminiumlactaat. Het voer- en waterverbruik was door de behandeling niet beïnvloed. Een verlaagde toename van het maternale lichaamsgewicht werd bij de dieren geregistreerd die met de twee hoogste dosissen van aluminiumchloride en de hoogste dosis aluminiumlactaat werden behandeld. De gemiddelde omvang van de worp bij de geboorte was gelijkaardig in alle groepen, maar de postnatale mortaliteit was zeer hoog in de groepen die met de twee hoogste dosissen van aluminiumchloride en met de hoogste dosis aluminiumlactaat werden behandeld. Het gewicht van de jongen bij de geboorte en tijdens de postnatale ontwikkeling lag significant lager in dezelfde groepen (Bernuzzi et al., 1989b).

Aluminiumnitraat werd via sondevoeding aan drachtige Sprague Dawleyratten toegediend in dosissen van 0, 180, 360 of 720 mg/kg lg/dag op dag 14 - 21 van de dracht. De moederdieren konden werpen en de jongen werden tijdens de postnatale periode geobserveerd. Het aantal worpen en het aantal levende jongen per worp lag lager in alle behandelde groepen, maar er werd geen significant dosisgerelateerd verschil waargenomen. Het gemiddelde gewicht van de jongen lag significant lager in de groepen die met de hoogste dosis werden behandeld (Domingo et al., 1987b).

Groepen van drachtige Sprague Dawleyratten kregen via sondevoeding dosissen van 0, 180, 360 of 720 mg aluminiumnitraat/kg op dag 6 - 14 van de dracht. De wijfjes werden op dag 20 van de dracht opgeofferd. In alle behandelde groepen lag de gewichtstoename significant lager. Het aantal misgeboorten nam dosisafhankelijk toe in de behandelde groepen. Het gewicht van de

foetussen lag significant lager in alle behandelde groepen. Ernstige tekens van vertraagde botvorming waren aanwezig in de behandelde groepen en er waren ook meer aangeboren misvormingen, kleinere afwijkingen en variaties (Paternain et al., 1988).

Drachtige Wistar-ratten kregen 400 mg Al/kg lg/dag in de vorm van aluminiumlactaat in hun voeding tijdens de eerste week van de dracht (dag 1 - 7), de eerste twee weken (dag 1 - 14) of van dag 1 tot het werpen. Het maternaal lichaamsgewicht was significant lager enkel op dag 16 en 19 in de behandelde groepen over de volledige drachtperiode. Er was geen effect van de behandeling op de omvang van de worp, het sterftcijfer en het gewicht van de jongen (Muller et al., 1990).

Drachtige Wistar-ratten kregen via sondevoeding dosissen van 0, 192, 384 of 768 mg/kg lg/dag aluminiumhydroxide (twee toedieningen van een halve dosis per dag) op dag 6 - 15 van de dracht. De moederdieren werden op dag 20 van de dracht opgeofferd. Er was geen mortaliteit of een teken van toxiciteit bij de moederdieren. Er was geen behandelingsgerelateerd effect op het percentage van resorpties, het gemiddelde aantal levende foetussen of het gewicht van de foetussen, noch op de incidentie van ernstige misvormingen of variaties (Gomez et al., 1990).

Aluminiumchloride werd aan drachtige Wistar-ratten toegediend via hun voer vanaf dag 8 van de dracht tot aan het werpen. De dosissen bedroegen 0, 160 of 200 mg Al/kg lg/dag. De gewichtstoename en het voerverbruik van de moederdieren werd niet beïnvloed. Er was een (niet-dosisafhankelijk) effect op het postnataal overleven van de jongen. Het gemiddelde gewicht van de jongen op dag 1 postpartum lag significant lager in de behandelde groepen, maar daarna niet meer. Er was ook geen effect op de leeftijd waarop de ogen zich openden (Bernuzzi et al., 1986).

Drachtige Sprague Dawleyratten werden aan aluminiumnitraat nonahydraat blootgesteld via drinkwater gedurende 15 dagen vóór het dekken en tijdens de dracht en de lactatieperiode. De dosissen bedroegen 0, 50 of 100 mg Al/kg lg/dag. Om de gastro-intestinale absorptie te doen toenemen werd 355 en 710 mg citroenzuur/kg lg/dag aan het drinkwater toegevoegd van de groepen die werden blootgesteld aan 50 en 100 mg Al/kg lg/dag. Bij de controledieren werd 710 mg aluminium/kg lg/dag toegevoegd. De blootstelling aan aluminium resulteerde in een afname van het voerverbruik (dag 7 - 15 van de dracht) en een verlaagde maternale gewichtstoename (dag 15 - 21). Er was geen effect op de drachtduur, het gemiddelde aantal foetussen/worp, de levensvatbaarheid en de lactatie-index. De jonge moederdieren die aan de hoogste dosis werden blootgesteld hadden een lagere gewichtstoename op dag 12, 16 en 21 na de geboorte (Colomina et al., 2005).

De effecten van de orale blootstelling aan aluminium en van de prenatale stress op de neurogedragsprestaties van jongen op de leeftijd van 1 jaar (volwassenen) en 2 jaar (ouderen) werden bij Sprague-Dawleyratten bestudeerd. De ratten werden aan aluminiumnitraat blootgesteld via drinkwater in concentraties van 0, 50 en 100 mg Al/kg lg/dag. Citroenzuur (355 en 710 mg/kg lg/dag voor respectievelijk de ratten in de lage en de hoge dosisgroep) werd aan het drinkwater toegevoegd om de beschikbaarheid van aluminium te verhogen. Een subgroep van elke groep werd aan immobilisatiestress blootgesteld (2u./dag op gestation day (GD) 6 - 20). De jongen bleven blootgesteld tijdens de lactatieperiode en voor een duur van 1 of 2 jaar na de geboorte.

Na 1 of 2 jaar werd er geen significant verschil waargenomen op het vlak van algemene motorische activiteit (*open-field test*) tussen de controledieren en de blootgestelde dieren (met of zonder immobilisatiestress). Toch werd er een verschil waargenomen in de oriëntatie- en geheugentesten (*water maze test*), de dieren uit de lage dosisgroep hadden betere prestaties dan die uit de hoge dosisgroepen. De dieren van 1 jaar oud hadden ook betere prestaties dan die van 2 jaar oud in de *water maze test*. Het aluminiumgehalte in de hersenen was na 2 jaar hoger bij de aan de hoogste dosis blootgestelde ratten. De aan deze dosis blootgestelde dieren die aan prenatale stress waren blootgesteld hadden geen hoge aluminiumgehalten in de hersenen (ook

al waren de gedragsparameters niet verschillend), wat erop wijst dat prenatale stress de aluminiumstapeling verhinderde (Roig et al., 2006).

Groepen van drachtige Wistar-ratten kregen aluminiumchloride (via sondevoeding) in dosissen van 0 of 345 mg/kg lg/dag (gelijkwaardig aan 70 mg aluminium/kg lg/dag) op GD 0 - 16. De dieren werden op GD 18 opgeofferd. De gewichtstoename was significant minder bij de behandelde moederdieren. Het aantal corpora lutea en implantatieplaatsen, het gewicht van de placenta, de cranio-caudale lengte (*crown-rump*) en het foetaal gewicht waren ook significant minder. Er werd bij de foetussen geen macroscopische of skeletale misvorming waargenomen, maar de botvorming van wand- en staartbeenderen was significant minder. Deze effecten werden deels afgezwakt door de co-toediening van de chelaatvormer tiron (dinatriumzout van 4,5-dihydroxy-1,3-benzeen-disulfonzuur) via intraperitoneale weg (ip) in een dosis van 471 mg/kg lg en/of glutathion (GSH) in een dosis van 100 mg/kg lg om de 2 dagen tijdens de aluminiumblootstelling (Sharma & Mishra, 2006).

De embryotoxische effecten van aluminiumchloride werden bij Sprague-Dawleyratten bestudeerd. Drachtige wijfjes kregen 0 of 50 mg aluminiumchloride per rat via sondevoeding op GD 1 - 3 (pre-implantatie) of GD 4 - 6 (tijdens de implantatie). Deze dosis stemt overeen met ongeveer 200 mg/kg lg/dag aluminiumchloride of 40 mg/kg lg/dag aluminium. De necropsie van de dieren werd op GD 20 verricht. De groep blootgesteld op GD 1 - 3 had een significant verhoogd aantal resorpties (7,8 % tegenover 0 % in de controlegroep). De blootstelling op GD 4 - 6 deed het aantal zwangerschappen en het aantal levensvatbare foetussen significant dalen en het aantal resorpties significant stijgen. De maternale toxiciteitsparameters werden niet gerapporteerd (Bataneh et al., 2007).

Een gecombineerde herhaalde toxiciteits- en screeningstudie naar de effecten op de reproductie van basisch aluminiumchloride (17 % aluminiumoxide, 9 % aluminium en 19,9 % chloor in waterige oplossing) werden verricht overeenkomstig de GLP en volgens richtlijn 422 van de OESO.

Groepen mannelijke en vrouwelijke Wistar-ratten werden via sondevoeding blootgesteld aan waterige oplossingen van basisch aluminiumchloride in dosissen van 0, 40, 200 en 1000 mg/kg lg/dag (0, 3, 6, 18 en 90 mg aluminium/kg lg/dag). De mannetjes werden gedurende 28 dagen behandeld (2 weken voor het dekken, tijdens het dekken en tot aan het einde). De wijfjes werden gedurende 2 weken vóór het dekken behandeld, tijdens het dekken, tijdens de dracht en gedurende ten minste de eerste 3 dagen van de lactatieperiode (totaal van 37 - 53 dagen). Bij de hoogste dosis waren het lichaamsgewicht en het voerverbruik lager bij de wijfjes gedurende de eerste 3 weken van de studie (effecten als niet toxicologisch significant beschouwd door de auteurs). Bij de autopsie werden er tekens waargenomen van lokale irritatie in de maag bij de dieren uit de hoge dosisgroep en ook een lichte tot matige subacute ontsteking van de kliermaag. De auteurs legden de NOAEL op 1000 mg/kg lg/dag voor de systemische effecten en op 200 mg/kg lg/dag voor de lokale irritatie-effecten (Beekhuijzen, 2007).

De tabel in bijlage 2 herneemt de studies m.b.t. reproductietoxiciteit (fertiliteit) die beoordeeld werden door de Gezondheidsraad van Nederland (GR, 2009).

3.2.6.7 Neurotoxiciteit

Talrijke gegevens uit dierproeven tonen aan dat aluminium neurotoxisch is, maar er zijn variaties van soort tot soort (IPCS, 1997; EFSA, 2008; JECFA, 2007 en 2011). Voorts zijn de werkingsmechanismen van de neurotoxiciteit van aluminium niet duidelijk verklaard. Bij de gevoelige soorten (konijn, kat, cavia of fret) wordt de toxiciteit gekenmerkt door een progressieve encefalopathie die leidt tot een mortaliteit gepaard met een status epilepticus.

De interpretatie van de resultaten wordt beperkt doordat in geen enkele studie de verschillende neurologische parameters (biochemie, gedrag of histopathologie) werden onderzocht in een

protocol met groepen die meerdere dosissen kregen. Bovendien zijn er in de meeste uitgevoerde studies weinig gegevens beschikbaar over het werkelijke aluminiumgehalte in de basisdieet. Aangezien we in de uitgevoerde studies niet over de toxicokinetische gegevens beschikken, kan de werkelijke blootstelling van de dieren niet worden beoordeeld. Hierdoor zijn de NOAEL (dosis zonder waargenomen schadelijke effecten) en de LOAEL (laagste dosis waarbij een schadelijk effect is waargenomen) moeilijk met elkaar te vergelijken. Het moet ook benadrukt worden dat de biobeschikbaarheid, die varieert volgens de verschillende aluminiumvormen (zie kinetiek en metabolisme van het aluminium), een bijkomende moeilijkheidsfactor is voor het gebruik van de NOAEL of de LOAEL.

In verschillende proefsituaties treden gewijzigde prestaties in verschillende neurogedragstesten op, histopathologische veranderingen, alsook verstoringen van biochemische processen.

De studies bij volwassen muizen of ratten die **neurogedragswijzigingen** hebben aangetoond, werden verricht na orale toediening van aluminiumzouten (aluminiumchloride, -lactaat, -sulfaat en -hydroxide) in drinkwater, voer of via sondevoeding voor periodes van 1 maand tot 1 jaar. De dosissen schommelen van ongeveer 1 µg tot meerdere honderden mg aluminium per dag. De volgende neurogedragswijzigingen werden waargenomen: een verminderde locomotorische activiteit, een verminderde motorische coördinatie, een gebrek aan leervermogen en geheugenverlies, actieve en passieve reacties op geconditioneerde vermijding, een toegenomen gevoeligheid voor het knippen met de ogen en een stijging en een daling van de schrikgevoeligheid.

De aanwezigheid van neurogedragswijzigingen in de nakomelingen ten gevolge van de orale blootstelling aan verschillende aluminiumzouten (sondevoeding of voer) van dieren (ratten en muizen) tijdens de dracht- en/of lactatieperiode of na het spenen werd ook gesignaleerd (IPCS, 1997). In sommige gevallen blijven de effecten voortduren tot aan de volwassen leeftijd. De meeste effecten zijn onder andere: een verminderde grijpkracht, temperatuursgevoeligheid en auditieve schrikgevoeligheid, een negatieve reactie op geotaxie en een daling van de activiteitsniveaus, van de locomotorische coördinatie en van de oprichtende reflex.

Histopathologische veranderingen in de hersenen werden in meerdere studies bij ratten gesignaleerd. De studies omvatten periodes van 21 dagen tot 1 jaar, waarin aan het drinkwater of het voer aluminiumzouten ($AlCl_3$, AlF_3 of aluminiumcitraat) in verschillende dosissen werden toegevoegd. De volgende waarnemingen werden gemeld:

- in bepaalde gevallen een cytoplasmische vacuolisatie, een zwelling van astrocyten, en ook een nucleaire vacuolisatie van neuronen en inclusies in het hersenparenchym;
- in andere studies, een multifocale neuronale degeneratie, abnormale en
- beschadigde neuronen, en ook een daling van de neuronale dichtheid in bepaalde regio's van de hersenen (hersenschors, subcorticale regio, hippocampus en hersenstam);
- een misvorming, een vacuolisatie van de knopen en ook een neurocellulaire degeneratie in de hippocampus bij ratten, degeneratie, toch verschillend van die van de ziekte van Alzheimer (Somova, 1997).

Het werd geopperd dat de in sommige studies waargenomen neuropathologische effecten konden voortkomen uit de toegenomen beschikbaarheid van aluminium dat in de vorm van citraat en fluoride werd toegediend (ATSDR, 1999).

Een studie uitgevoerd door Platt (Platt, 2001) met als doel de neurotoxiciteit van aluminium bij ratten immunocytochemisch te karakteriseren, bracht een aluminiumconcentratie in de witte stof van het midden *corpus striatum* en in de hersenbalk aan het licht. De intracerebroventriculaire toediening van aluminium (5,4 µg) gebeurde dagelijks over 5 weken bij volwassen mannelijke ratten. De resultaten van deze studie tonen aan dat de neurotoxiciteit van aluminium in de hersenen bij ratten tegelijkertijd de gliale reactie en de cholinergische projecties beïnvloedt, wat overeenstemt met de waarnemingen van cognitieve gebreken veroorzaakt door aluminium bij deze soort.

In meerdere studies bij volwassen muizen, ratten of apen werden na de orale toediening van aluminiumzouten ($AlCl_3$, $Al(SO_4)_3$, aluminiumlactaat) over periodes van 2 weken tot 1 jaar

biochemische wijzigingen in de hersenen van de bestudeerde dieren aangetroffen. Deze verstoringen zijn van het type:

- wijzigingen in de cascade van de tweede boodschappers (IPCS, 1997; Hermenegildo et al., 1999);
- duidelijke oxidatieve schade (vetperoxidatie) en effecten op de antioxidante systemen (IPCS, 1997; Katyal et al., 1997; Abd El-Fattah et al., 1998; Sarin et al., 1998);
- wijziging van het vetgehalte van de membranen en de hieraan verbonden enzymeactiviteiten (IPCS, 1997 ; Sarin et al., 1998);
- effecten op de cholinergische enzymeactiviteiten (IPCS, 1997; Kumar, 1998);
- daling en toegenomen fosforylering van eiwitten geassocieerd met microtubuli en neurofilamenten (IPCS, 1997);
- wijziging van de catecholaminegehalten (IPCS, 1997).

De verstoring van de biochemische processen in de hersenen werd ook aangetoond bij muizen en ratten blootgesteld aan diverse aluminiumzouten, tijdens de dracht, de lactatie en ook na het spenen:

- wijziging in het vetgehalte en toegenomen peroxidatie (Verstraeten et al., 1998);
- vertraagde expressie van een gefosforyleerd neurofilament (IPCS, 1997);
- differentiële effecten op de activiteit van cholineacetylase in de verschillende regio's van de hersenen (IPCS, 1997);
- daling van de mangaanconcentratie in de hersenen (IPCS, 1997);
- wijziging in de transductiemechanismen van signalen geassocieerd met receptoren van glutamaat, de daling van de expressie van eiwitten van het neuronale mechanisme glutamaat-stikstofoxide-cyclisch guanosine monophosphate (GMP) (Llansola et al., 1999).

Gedragsstoornissen werden waargenomen in afwezigheid van encefalopathie of neurohistopathologisch effect bij ratten en muizen die aan oplosbare aluminiumzouten (lactaat of chloride) werden blootgesteld gewoonlijk in het voer of het drinkwater in dosissen van 200 mg Al/kg lg/dag of meer. In deze studies werden niet alle toxicologische eindpunten volledig geëvalueerd, de mogelijke rol van de toxiciteit in bepaalde organen (nier, lever en immuunstelsel) kan dan ook niet worden uitgesloten. In een studie bij muizen die aluminiumlactaat in het voer toegediend kregen, werden geen consistente effecten op het gedrag waargenomen tot dosissen van 100 mg Al/kg lg/dag.

Bij ratten van verschillende leeftijden die werden blootgesteld aan dagelijkse dosissen van aluminiumchloride in het drinkwater voor periodes van 30, 60 of 90 dagen werden een LOAEL van 52 mg Al/kg lg/dag en een NOAEL van 30 mg Al/kg lg/dag gerapporteerd voor effecten op de vestibulo-oculaire reflex.

De effecten van de orale aluminiumblootstelling (lactaat of chloride) op de hersenontwikkeling werden bij muizen bestudeerd. De effecten die in meer dan één studie op onvolwassen dieren werden waargenomen waren onder meer een prestatiedaling van de reflexen en van eenvoudig gedrag. De postnatale mortaliteit en de groei werden ook beïnvloed bij hoge dosissen in sommige van deze studies. De werking van de hersenen werd ook bestudeerd bij volwassen ratten en muizen nadat ze tijdens hun ontwikkeling waren blootgesteld. Een verminderde grijpkracht en schrikreactie bleef aanhouden tot 150 dagen na de geboorte. Er was geen effect op de reacties van lichtvermijding bij ratten na blootstelling tijdens de dracht of postnataal. In deze studies lagen de LOAELs tussen de 50 en 500 mg Al/kg lg/dag.

De laagste LOAEL voor neuro-ontwikkelingseffecten bij jongen werd in een studie bij muizen vastgelegd op 50 mg Al/kg lg/dag (aluminium toegediend in lactaatform). De NOAELs van 10 mg Al/kg lg/dag bij de moederdieren tijdens de dracht en 42 mg Al/kg lg/dag tijdens de lactatieperiode werden ook bepaald. In een andere studie (bij dezelfde muizenstam) veroorzaakte de toediening van aluminiumlactaat vanaf de conceptie en gedurende het hele leven echter geen duidelijke tekens van neurotoxiciteit bij een dosis van 100 mg Al/kg lg/dag.

Cognitieve gebreken werden in meerdere nieuwe neurotoxiciteits- en neurogedragsstudies waargenomen (JECFA, 2011). De meeste van deze studies vertonen te veel zwakke punten om voor een risicoanalyse te worden gebruikt. De laagste aluminiumdosis die aan cognitieve effecten wordt verbonden bedraagt 0,5 mg/kg lg/dag. De dosis werd toegediend aan ratten in de vorm van aluminiumchloride in het drinkwater en wordt in verband gebracht met een onvermogen om te memoriseren bij oudere ratten. In deze studie werden de ratten onderworpen aan een beperkt dieet om hun levensduur te verlengen en de impact hiervan op de waargenomen effecten is niet gekend.

In een studie naar de ontwikkelingstoxiciteit en de chronische neurotoxiciteit waarbij aluminiumcitraat aan ratten via drinkwater werd toegediend, waren de grootste behandelingsverbonden effecten nierbeschadigingen (hydronefrose, verwijding van de urinebuis, obstructie door en/of aanwezigheid van nierstenen) en een afname van de grijpkracht, maar geen cognitief onvermogen bij de jongen. De NOAEL en de LOAEL voor deze effecten bedroegen 30 en 100 mg Al/kg lg/dag.

De ontwikkelingsneurotoxiciteit van aluminiumcitraat werd bij Sprague-Dawleyratten onderzocht overeenkomstig de GLP en richtlijn 426 van de OESO. Aluminiumcitraat werd via drinkwater aan drachtige ratten toegediend vanaf GD 6 in concentraties van 30, 100 en 300 mg/kg lg/dag. Twee controlegroepen kregen een oplossing van natriumcitraat (27,2 g/l) of water. De aluminiumconcentratie in het voer bedroeg 7 - 8,5 ng/ml wat een inname van minder dan 1 µg/kg lg/dag betekende. Na het werpen werden 20 nesten per groep geselecteerd en voor elk nest werden 4 mannetjes en 4 wijfjes gehouden. Per nest werd 1 mannetje en 1 wijfje aan een van de groepen toegewezen om neurogedragstesten op te verrichten op *Postnatal day* (PND) 23, 64, 120 en 364. De gespeende jongen kregen dezelfde behandeling als de moederdieren. De werkelijke dosissen stemden overeen met 1/3 tot de helft van de voorziene dosissen bij de jongen voor het overgrote deel van het eerste behandelingsjaar door het verminderd waterverbruik. Bij elke opoffering onderging de helft van de jongen van elke groep een neurohistopathologisch onderzoek en de andere helft een klassieke necropsie gevolgd door een meting van het hersengewicht, onderzoek van de klinische chemie, hematologie en een weefsel- en bloedafname om het gehalte aan aluminium en andere metalen te meten.

Er waren geen significante effecten van aluminiumcitraat op de moederdieren buiten een hoger waterverbruik bij de twee laagste dosissen. De duidelijkste waargenomen effecten van de behandeling bij de jongen waren nierbeschadigingen (hydronefrose, verwijding van de urinebuis, obstructie door en/of aanwezigheid van nierstenen), vooral bij de mannelijke jongen. Een hogere mortaliteit en een significante morbiditeit (wegens urinaire pathologie) waren bij de mannelijke jongen waargenomen in de groep van de hoogste dosis aluminiumcitraat. Dit leidde tot een vroegtijdig einde van deze groep op dag 98. De hoogste dosis lag dus dicht bij de maximaal toelaatbare dosis. Bij de intermediaire dosis werden beschadigingen aan de urinebuis en een lager lichaamsgewicht waargenomen bij de mannelijke jongen op PND 120, een toename van het waterverbruik bij de mannetjes en de wijfjes en een overdreven reactie op het prikken van de staart (*tail pinch*) en een rechtere voet bij de wijfjes. Buiten de pathologie van de urinebuis waren de meest consistente en behandelingsgerelateerde effecten een daling van de grijpkracht (*grip*) van de onderste en bovenste ledematen bij de mannelijke en vrouwelijke jongen. Er was geen behandelingsverbonden consistent effect op de motorische activiteit of op de leer- of geheugentesten. Geen enkel behandelingsverbonden letsel werd tijdens het histopathologisch onderzoek van de weefsels van de hersenen op dag 364 waargenomen. De aluminiumgehalten waren meestal dosisgerelateerd en uit de gehalten in de beenderen bleek het duidelijkste verband. De gehalten in het bloed waren hoger dan die in de weefsels. Wat betreft de weefsels van het centraal zenuwstelsel bevond het hoogste gehalte zich in de hersenstam (*brainstem*).

De auteurs bepaalden een LOAEL op 100 mg/kg lg/dag en een NOAEL op 30 mg/kg lg/dag (Semple, 2010; Poirier et al., 2011).

Het bepalen van een LOAEL en een NOAEL in deze studie is ingewikkeld door de afname van het vloeistofverbruik en een onzekerheid over de kritische blootstellingsperiode. In de lage dosisgroep bedroeg de bereikte dosis ongeveer 40 mg/kg lg/dag tijdens de 1ste week na het spenen, die daalde tot 30 mg/kg lg/dag (geplande dosis) in de 5e week, en stemde overeen met

ongeveer 15 - 45 % van de geplande dosis vanaf week 13. Voor de intermediaire dosis werd een dosis van ongeveer 190 mg/kg lg/dag tijdens de 1e week na het spenen bereikt, die daalde tot 100 mg/kg lg/dag (geplande dosis) tegen week 7, en stemde overeen met ongeveer 25 - 50 % van de geplande dosis vanaf week 15.

Voor een overzicht van de onderzoeken naar de neurotoxiciteit en ontwikkelingsneurotoxiciteit van aluminium, zie de tabel in de bijlage 1 (EFSA, 2008b).

De werkingsmechanismen die de neurotoxiciteit van aluminium veroorzaken en zo neurogedrags-, histopathologische en biochemische verschijnselen opwekken die hierboven werden beschreven, kunnen van verschillende aard zijn:

- veranderingen in de doorlaatbaarheid van de bloed-hersenbarrière;
- afwijkingen van het cytoskelet van neuronnen;
- effect op de cholinerge neurotransmissie;
- wijziging van de cascade van tweede boodschappers in de hersenen;
- bijdrage tot oxidatieve stress in de hersenen;
- verandering van de expressie van RNA-boodschappers (RNAm) en van de eiwitsynthese.

De orale toediening van aluminium aan muizen of ratten heeft geen significante bewijzen voor neuropathologische effecten opgeleverd van het type Alzheimer zoals neurofibrillaire degeneraties (NFD) of seniele plaques.

De intraspinale, intracerebrale of subcutane toediening van aluminium aan bepaalde soorten (konijnen, katten, cavia's of fretten) kan leiden tot een progressieve encefalopathie die gepaard gaat met belangrijke pathologische neurofibrillaire effecten zoals neurofilamenteuze aggregaten (OMS, 1997; ATSDR, 1999).

Hoewel deze bovenstaande effecten die door aluminium worden veroorzaakt gelijkenissen vertonen met de effecten die bij de ziekte van Alzheimer worden waargenomen zijn er nog grote ultrastructurele en biochemische onverklaarde verschillen.

Er zijn gegevens ten gunste van de interactie van aluminium met de verschillende elementen van het centraal zenuwstelsel die betrokken zijn bij de ontwikkeling van de ziekte van Alzheimer. Toch zijn deze elementen op zich onvoldoende om ervan uit te gaan dat er in vivo een verband bestaat tussen aluminium en de ziekte van Alzheimer.

Hoewel de neurotoxiciteit van aluminium blijkt te resulteren uit het samenvallen van meerdere nog slecht gekende mechanismen, werd het aangetoond dat de ophoping ervan in het menselijk organisme en met name in de grijze hersenstof neurologische effecten kan uitlokken. Deze neurotoxiciteit werd duidelijk vastgesteld in blootstellingsomstandigheden die de stapeling van grote hoeveelheden aluminium of het rechtstreeks contact met het hersenvocht toelaten: bij gedialyseerde nierinsufficiëntiepatiënten, waarbij de gehalten door de dialyse in de bloedsomloop terechtkomen zonder de spijsverteringsbarrière te passeren; bij oto-neurologische reconstructieve heelkunde. Het type waargenomen effect is dus een encefalopathie.

Minder ernstige beschadigingen aan de werking van het centrale zenuwstelsel zoals psychomotorische stoornissen werden onderzocht in weinige studies bij dialysepatiënten. Effecten die werden toegeschreven aan het aluminium in parenterale voedingsoplossingen werden ook beschreven in een gerandomiseerde studie bij pasgeborenen. Er werd meer gepubliceerd over het onderzoek naar de aantasting van de psychomotorische functies bij beroepsmensen in de aluminiumsector. Het gaat om gezonde personen die naast hun blootstelling via basisvoeding ook via de ademhaling aan aluminiumconcentraties in de lucht op hun werkplaatsen worden blootgesteld. Deze studies lijken voldoende consistent te zijn om te oordelen dat een chronische aluminiumblootstelling via respiratoire weg effecten op de werking van het centraal zenuwstelsel kan hebben. Via inname zijn er geen epidemiologische gegevens om bewijzen voor dit soort effect te kunnen aanvoeren.

In epidemiologische studies gaat de interesse uit naar aluminium als mogelijke risicofactor bij neurodegeneratieve ziekten en meer bepaald bij de ziekte van Alzheimer. De hypothesen zijn

nog steeds controversieel (EFSA, 2008). Sommige epidemiologische studies naar aluminium in water suggereren een verband, andere niet. Deze studies geven geen informatie om het risico van aluminium te beoordelen na inname via de voeding of na percutane blootstelling via antitranspiranten. Er werd geen enkele toename van de mortaliteit door de ziekte van Alzheimer waargenomen bij werknemers die aan aluminium in de lucht werden blootgesteld (Salib en Hillier, 1996). Graves et al. (1998) hebben het mogelijke verband onderzocht tussen de ziekte van Alzheimer en het gebruik van antitranspiranten in een case-controlstudie. Er werd, ongeacht het aluminiumgehalte, geen enkel verband aangetoond. Als enkel de gebruikers van aluminiumhoudende antitranspiranten werden onderzocht, lag de aangepaste OR op 1,6 (95 % betrouwbaarheidsinterval, BI: 1,04 – 2,4) in plaats van 1,2 (95 % BI: 0,6 – 2,4).

Het BfR besluit in 2007 eveneens dat er *geen enkel causaal verband kon worden aangetoond tussen een hoge aluminiumabsorptie via de voeding, met inbegrip van drinkwater, medische producten of cosmetica en de ziekte van Alzheimer*. De afzetting van amyloïde-eiwitten in de hersenen is kenmerkend voor de ziekte van Alzheimer. Er werd echter geen hogere gemiddelde frequentie waargenomen bij dialysepatiënten of bij aan aluminium blootgestelde werknemers, twee groepen van personen die aan grote hoeveelheden aluminium worden blootgesteld. Het Franse agentschap voor voedselveiligheid kwam tot gelijkaardige conclusies (AFSSA, 2003 en 2011).

In een aantal occupationele studies werd het neurotoxisch potentieel van aluminiumstof in de lucht onderzocht (onder vorm van McIntyre poeder (15 % Al en 85 % aluminiumoxide) en onder vorm van rook (in gieterijen, bij de elektrolyse of laswerk)) bij chronisch blootgestelde werknemers. Buiten een paar alleenstaande gevallen (bv. McLaughlin et al., 1962) wordt de blootstelling via inhalatie niet in verband gebracht met signalen of symptomen van neurotoxiciteit. In sommige studies werden echter subklinische neurologische effecten waargenomen zoals verstoringen van neurogedragstesten ter evaluatie van de psychomotorische of cognitieve prestaties, naast een stijging van de incidentie van subjectieve neurologische symptomen (Hanninen et al., 1994; Hosovski et al., 1990; Rifat et al., 1990; Sim et al., 1997; Sjögren et al., 1996; White et al., 1992; ATSDR 1999; GR NL, 2010). Er moet opgemerkt worden dat de werknemers niet alleen aan aluminiumverbindingen waren blootgesteld, maar aan talrijke vervuilende stoffen in de lucht en bijgevolg was het onmogelijk om de waargenomen effecten specifiek aan aluminium toe te schrijven.

Conclusies van de HGR

Aluminium is een metaal dat geen biologische rol vervult in het menselijk organisme en meer bepaald in het centraal zenuwstelsel. De toxische rol van aluminium is daarentegen goed gedocumenteerd bij de toediening of bij het direct contact ervan met de zenuwcellen. Een toxische rol werd gesuggereerd bij de orale inname hetzij via drinkwater, levensmiddelen of een contaminatie. Een toxische rol is ook mogelijk via andere resorptiewegen zoals de cutane of parenterale weg (parenterale voeding, dialyseoplossingen, enz.).

Een toxiciteit van aluminium bij rechtstreeks contact met het centraal zenuwstelsel werd bij dieren bewezen: de intraventriculaire of intracerebrale injectie van aluminium wekte epilepsie en een ernstige encefalopathie op. Ernstige gevallen van encefalopathie die verband houden met het aluminiumhoudend cement werden gerapporteerd bij patiënten na een neurochirurgische ingreep.

Een toxiciteit van aluminium werd ook aangetoond bij dieren die aan een langdurige intoxicatie werden onderworpen via hoog gedoseerde aluminiuminname: gedrags- en leerstoornissen werden waargenomen en histologische veranderingen werden gerapporteerd zoals

neurofibrillaire degeneraties die doen denken aan deze die bij dementievormen type Alzheimer worden teruggevonden, maar het gaat niet om exact dezelfde beschadigingen.

Erg talrijke interacties met fysio-biologische reacties werden gerapporteerd in experimentele modellen met aluminium: afwijkingen van genexpressies, stoornissen van de energiestofwisseling, afwijkingen van de neurotransmissie en ionische flux, vetperoxidatie, wijzigingen van de axonale flux en van de synaptische werking, stapeling van abnormale eiwitten, neuronale en astrocytaire apoptose (Kawahara & Kato-Negishi, 2011). In de meeste gevallen betreft het een in vitro aangetoonde toxiciteit, in modellen die niet noodzakelijk relevant zijn en waarin hoge dosissen werden gebruikt.

De rol en de toxiciteit van aluminium werden ook uitgebreid beschreven bij dialysepatiënten. Deze patiënten ontwikkelden een encefalopathie die vanaf de jaren 70 werd beschreven en die in verband staat met de aanwezigheid van aluminium in de dialysevloeistof en misschien ook met de aanwezigheid ervan in bepaalde geneesmiddelen.

Het is vooral de mogelijke rol van aluminium in drinkwater in het optreden van de ziekte van Alzheimer die tot aanhoudende controverse leidt. Talrijke epidemiologische studies hebben een verband tussen aluminium in drinkwater en de incidentie van de ziekte van Alzheimer gesuggereerd, terwijl andere net een dergelijk verband ontkrachtten. Methodologische moeilijkheden werden aangehaald om de verschillende resultaten te verklaren.

Een zelfde controverse bestaat er rond de rol van aluminium keukengerei of de rol van antacida of tandpasta met aluminium.

Er kan geen enkele scherpe conclusie worden getrokken om meervoudige redenen, maar voornamelijk omdat de resorptie van de verschillende aluminiumvormen erg varieert en omdat de criteria voor het bepalen van de ziekte van Alzheimer in de epidemiologische studies weinig precies zijn.

De recente ontdekkingen van metabole veranderingen van amyloïde en tau-eiwitten, alsook de analyse van de genetische vormen en de meerdere transgene modellen van de ziekte zijn de afgelopen jaren sterk in het nadeel van de hypothese van de rol van aluminium in het ontstaan van de ziekte van Alzheimer.

De rol van aluminium in het optreden van beschadigingen typisch voor de ziekte van Alzheimer is zeer controversieel en, als deze al bestaat, vervult aluminium hierin eerder een bijrol. Het is echter nog veel moeilijker om de rol van aluminium te beoordelen bij tijdelijke of langdurige cognitieve geheugen- en gedragsstoornissen. In 1988 vond een toevallige besmetting plaats in Groot Brittannië, Camelford, Cornwall: ongeveer 20.000 mensen werden getroffen en vertoonden verschillende symptomen waaronder geheugenstoornissen, stemmingsstoornissen, verschillende en soms zeer atypische psychologische stoornissen, maar er was waarschijnlijk ook een hogere incidentie van dementie nadien in de regio. Gelijkaardige waarnemingen werden ook in Canada en Noorwegen gerapporteerd zonder echter dat er een formele conclusie over de rol van aluminium in het optreden van dementie werd getrokken. De vier belangrijkste argumenten tegen het verband tussen aluminium en dementie zijn: de histologische letsels (fibrillaire degeneratie) zijn niet identiek, er zijn geen significante afwijkingen van de tau-eiwitten tijdens de aluminiumintoxicatie, de aluminiumgehalten in het weefsel van het centrale zenuwstelsel zijn niet toegenomen en de studies over het drinkwater zijn onvoldoende nauwkeurig.

Een ander belangrijk argument tegen de rol van aluminium in dementie is dat meerdere studies van de afgelopen twintig jaar op de rol van het verstoorde metabolisme van de tau- en amyloïde-eiwitten wijzen dat zich kan voordoen zonder enige wisselwerking met aluminium. De overbelasting aan amyloïde-eiwitten die leidt tot seniele plaques en de fosforylering van tau-eiwitten en de vorming van neurofibrillaire degeneraties komt voor in verschillende modellen in afwezigheid van een aluminiumoverbelasting. Aluminium speelt hooguit een rol van secundaire

katalysator. In de recente literatuur over de ziekte van Alzheimer is er praktisch geen sprake meer van de toxiciteitshypothese van aluminium. De eventuele perifere toxiciteit van aluminium (perifere neuropathieën) is omstrede en staat in elk geval los van cognitieve stoornissen of dementie.

3.2.6.8 Effecten op het botweefsel

Het skelet vormt de belangrijkste opslagplaats voor aluminium, een reservoir waaruit aluminium geleidelijk aan in de bloedsomloop vrijkomt.

Een overmatige opslag van aluminium in het skelet kan leiden tot het ontstaan van een syndroom, bekend als *aluminium-induced bone disease* of AIBD, dat bij de mens tot twee soorten histologische expressies leidt (Fournier et al, 1997):

- osteomalacie (OM), gekenmerkt door beschadigingen in de vorm van grote littekens van het botweefsel, weinig osteoblasten en osteoclasten, die een primair gebrek aan mineralisatie suggereren;
- *adynamic bone disease* of ABD, waarvan de grootte van de littekens van het botweefsel normaal of kleiner is en het aantal osteoclasten en osteoblasten aanzienlijk beperkt. Deze afname wordt gekenmerkt door een primair gebrek aan botvorming, die secundair gepaard gaat met een gereduceerde mineralisatie.

In de oorspronkelijke beschrijvingen van de aan aluminium verbonden botpathologie hadden de meeste patiënten botbeschadigingen van het type osteomalacie. Sinds ongeveer twee decennia lijkt er echter een daling te zijn van het aantal gevallen van osteomalacie in het voordeel van ABD, wat een gevolg zou kunnen zijn van een lagere aluminiumblootstelling of van de inname van vitamine D - 1,25 (OH)D₃ - of calciumhoudende fosfaatbuffers.

3.2.6.8.1 *Osteomalacie (OM)*

Het is duidelijk gebleken dat de toediening van aluminium aan normale en uremische dieren osteomalacische letsels veroorzaakt die gelijkaardig zijn aan die bij de mens (IPCS, 1997): de eerste waarnemingen vonden plaats bij aan aluminium blootgestelde ratten (Ellis, 1979) en vervolgens bij honden en varkens (Sedman, 1987).

Bij een kortstondige blootstelling van dieren zet aluminium zich af langs de mineralisatiezijde, zonder de histologie of de botvorming te wijzigen (Ott, 1987). Vervolgens veroorzaakt de toediening van aluminium fouten in de botvorming, meer bepaald een verslechterde mineralisatie, maar zonder een histologisch bewijs voor een ontwikkeling van osteomalacie (Ott, 1987; Schrooten, 1998).

Andere auteurs hebben daarentegen aangetoond dat een langdurige toediening van aluminium osteomalacie kan doen ontstaan (Bourdeau, 1987).

Uit de histochemie lijkt de ernst van OM verband te houden met zowel het aluminiumgehalte in het bot en de uitgestrektheid van de opslagplaatsen (mineralisatiezijde) (Sedman, 1987).

3.2.6.8.2 *ABD (Adynamic bone disease)*

Dit type beschadiging werd bij bepaalde diersoorten aangetoond maar de resultaten uit de studies lijken tegenstrijdig:

- Verschijnen van ABD in het corticaal bot en OM in het trabeculair bot bij aan aluminium blootgestelde ratten (Goodman, 1985). De vergelijking van het aluminiumgehalte bij de twee types beschadigingen hebben aangetoond dat de adynamische letsels gepaard gaan met een lager aluminiumgehalte, de auteur haalt als verklaring de hypothese aan

van een verminderde botvernieuwing van het corticaal weefsel tegenover het trabeculair weefsel.

- ABD-letsels met een laag aluminiumgehalte bij gespeende jonge ratten, in tegenstelling tot volwassen ratten met OM-letsels voor dezelfde hoeveelheid aluminium (Ott, 1987).
- ABD-ontwikkeling met een matig aluminiumgehalte bij volwassen ratten met chronische nierinsufficiëntie ten gevolge van de toediening van aluminium via orale weg gedurende 12 weken (Schrooten, 1998).
- ABD-ontwikkeling ten gevolge van de overbelasting aan aluminium bij ratten zonder bijschildklier; terwijl de dieren met intacte klieren een OM ontwikkelden. De adynamische letsels werden waargenomen in zowel het corticale als het trabeculaire deel. Er werd geen verschil in de aluminiumconcentraties in het bot waargenomen tussen de dieren zonder bijschildklier en de intacte dieren (Goodman, 1987).

3.2.6.8.3 *De novo botvorming*

We wijzen er echter op dat in bepaalde omstandigheden aluminium de botvorming niet aantast en zelfs zowel tegelijk de vorming van de matrix als de mineralisatie kan stimuleren.

De toediening van lage dosissen aluminium bij de hond leidt tot een afname van de botresorptie en het aantal osteoblasten, wat wijst op een zwakke vernieuwing van het botweefsel. Hoge dosissen aluminium stimuleren echter de opslag, waardoor het botvolume toeneemt (Quarles, 1988). Deze gegevens sluiten aan bij de reeds vermelde tegenstrijdige waarnemingen betreffende de interactie van aluminium op de botstructuur.

Andere studies (Fournier et al., 1997) hebben ook een differentieel effect aangetoond van aluminium op het botmetabolisme, afhankelijk van de toestand van de nierfunctie van de dieren. De osteogene eigenschap van aluminium werd onder andere aangetoond in een studie (Gomez-Alonso, 1999) bij ratten met een normale nierfunctie die osteopeen werden door de toevoeging van ammoniumchloride (2%) in hun drinkwater gedurende een periode van zes maanden. AlCl_3 werd via intraperitoneale weg ingespoten naar ratio van 10 mg/kg x 5d/week. De auteurs merken echter op dat de aluminiumconcentraties in het bot heel hoog zijn en even hoog als die gevonden worden in het geval van een aan aluminium gerelateerde osteomalacie bij dieren met nierinsufficiëntie.

3.2.6.8.4 *Dosis-respons*

De parenterale toediening van aluminium brengt pathologische veranderingen met zich mee in het botweefsel, die dosisafhankelijk en nauwelijks merkbaar zijn bij lage dosissen, maar die duidelijk of ernstig zijn bij hoge dosissen (Goodman, 1986). Dit dosis-respons effect lijkt verband te houden met de blootstelling en dus met het risico op aluminiumstapeling.

Zoals bij de mens lijken de noodzakelijke osteotoxische dosissen voor het verschijnen van botstoornissen tussen de 100 en 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ beenas te bedragen, terwijl er onder de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ weinig verschijnselen worden vastgesteld.

Aluminiumgerelateerde botpathologieën werden bij de mens voor het eerst vermoed rond de jaren 1970, wanneer ze werden aangetroffen bij gedialyseerde personen met een encefalopathie en ook een anemie: botpijnen, meerdere breuken en de tendens naar hypercalcemie vooral na een vitamine D-behandeling.

Het histologisch letsel dat werd aangetoond na biopsische punctie was osteomalacie (OM), een letsel dat ook werd waargenomen bij patiënten met een vitamine D-tekort. Na de vitaminebehandeling werd er echter geen regressie van de pathologie waargenomen. Dit suggereert dat aluminium een mogelijke etiologische factor is en deze hypothese werd bevestigd door het met atomaire absorptiespectrometrie bepaalde aluminiumgehalte in het bot.

Conclusies

Het skelet, de belangrijkste opslagplaats voor aluminium, is een reservoir waaruit aluminium geleidelijk aan in de bloedsomloop vrijkomt.

Een overmatige opslag van aluminium in het skelet kan leiden tot het ontstaan van een syndroom, bekend als aluminium-induced bone disease of AIBD, dat bij de mens in twee soorten histologische vormen voorkomt: osteomalacie en *adynamic bone disease*.

Aluminiumgerelateerde botpathologieën werden bij de mens voor het eerst vermoed, wanneer ze werden aangetroffen bij gedialyseerde personen.

3.2.7 **Gevarenkarakterisatie**

3.2.7.1 Samenvatting van de effecten van aluminium op de gezondheid

Het aluminium dat in de voeding en het drinkwater aanwezig is, wordt in slechts beperkte mate geabsorbeerd door het maag-darmkanaal. De EFSA hanteert de waarde van 0,1 % (EFSA, 2008a) om de systemische blootstelling via orale weg te beoordelen.

De acute orale toxiciteit van aluminiumverbindingen is matig tot laag (LD50 oraal rat: 162-750 mg/kg lg).

Voor het cosmetisch gebruik van aluminium wordt meestal onoplosbaar aluminium gebruikt, wat betekent dat zeer weinig aluminium biobeschikbaar is om via de huid te worden geabsorbeerd. Antitranspiranten vormen hierop een uitzondering. Het aluminium in de samenstelling is opgelost aan een lage pH, maar wordt onoplosbaar wanneer het door zweet op het huidoppervlak en in de zweetkanalen geneutraliseerd wordt. Er vormt zich dan een prop van aluminiumhydroxide die ook de biobeschikbaarheid van aluminium beperkt. De HGR oordeelt dat de beschikbare studies van slechte kwaliteit zijn en dat ze niet volgens de huidige eisen werden verricht.

Aluminiumverbindingen worden veel in antitranspiranten gebruikt zonder dat er schadelijke effecten voor de huid werden vastgesteld. Toch zijn sommige personen ongewoon gevoelig voor een lokale toepassing van aluminiumverbindingen en gevallen van irritatie werden vastgesteld bij het gebruik van sterk geconcentreerde aluminiumzouten. Aluminium is niet sensibiliserend. Er werd geen enkele studie verricht naar de herhaalde percutane toxiciteit bij dieren.

Na orale toediening aan proefdieren waren de voornaamste toxische effecten van aluminium een neurotoxiciteit en een nefrotoxiciteit. Neurotoxische effecten (verminderde cognitieve vaardigheden) werden ook bij patiënten beschreven die gedialyseerd werden met water dat hoge aluminiumconcentraties bevatte. De HGR sluit zich aan bij de EFSA, het JECFA en het SCCS over het feit dat indirecte bewijzen een verband suggereren tussen aluminium en het optreden van neurologische stoornissen, zoals de ziekte van Alzheimer of Parkinson, maar dat er geen enkel oorzakelijk verband werd bewezen.

Aluminiumverbindingen zijn niet mutageen in bacteriën of op zoogdiercellen, maar clastogene of aneugene effecten werden in vitro en in vivo waargenomen. De HGR oordeelt dat de clastogene en aneugene effecten waarschijnlijk het resultaat zijn van indirecte mechanismen en dat deze effecten enkel bij hoge blootstellingsniveaus werden waargenomen.

De kritische analyse van epidemiologische gegevens en dierstudies laat niet toe om een verband vast te stellen tussen kanker en de blootstelling aan aluminium via orale weg. Voorts laat er geen enkel relevant element toe om de blootstelling via percutane weg aan aluminium als een kankerverwekkend risico te beschouwen. Met name zijn de gegevens onvoldoende om een duidelijk verband te leggen tussen borstkanker en het gebruik van antitranspiranten met aluminium op de oksels.

Studies op mannelijke muizen of konijnen hebben aangetoond dat aluminium een toxiciteit in de testikels, een lagere spermakwaliteit en een verminderde vruchtbaarheid kan veroorzaken. Bij honden werd eveneens een testiculaire toxiciteit waargenomen na het toedienen van aluminium in de voeding gedurende 26 weken. Er werd geen effect op de vruchtbaarheid waargenomen in reproductiestudies over meerdere generaties bij ratten. De grootste effecten die in deze studies werden waargenomen, waren een vertraagde maturatie van de vrouwelijke jongen, een verminderde toename van het lichaamsgewicht en gewichtsveranderingen van sommige organen. Deze effecten houden waarschijnlijk verband met het afgenomen water- en voerverbruik van de moederdieren en zouden dus geen direct effect van het aluminium zijn. Hoge dosissen aluminium via sondevoeding lokten bij ratten en muizen embryotoxische en foetotoxische effecten uit. Laboratoriumstudies op dieren (ratten en muizen) tonen ook aan dat aluminium schadelijk is voor de ontwikkeling van het zenuwstelsel.

In de herhaalde toxiciteitsstudies bedroegen de laagste LOAELs voor de neurotoxische effecten, de effecten op de testikels, de embryotoxiciteit en de effecten op de ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel respectievelijk 52, 75, 100 en 50 mg aluminium/kg lg/dag. De laagste NOAELs voor dezelfde effecten bedroegen respectievelijk 30, 27, 100 en 10 tot 42 mg aluminium/kg lg/dag. In een recente ontwikkelingsneurotoxiciteitsstudie bij ratten waren de meest opvallende aan de aluminiumblootstelling verbonden effecten bij de jongen beschadigingen aan de nieren en de urinebuis en ook een verminderde grijpkracht. De NOAEL bedroeg 30 mg/kg lg/dag en de LOAEL 100 mg/kg lg/dag.

3.2.7.2 Vastleggen van de referentiedosissen

Het is goed aangetoond dat aluminium neurotoxisch is voor de mens. Dit steunt op bewijzen bij de mens die voortkomen uit waarnemingen bij een beroepsmatige hoge blootstelling en bij dialysepatiënten die geneesmiddelen met aluminium nemen. Laboratoriumstudies op dieren (ratten en muizen) tonen ook aan dat aluminium schadelijk is voor de ontwikkeling van het zenuwstelsel.

De blootstelling aan aluminium werd onlangs door de EFSA (2008) en het JECFA (2008 en 2011) beoordeeld. Beide instellingen besluiten dat de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel het kritische toxicologische eindpunt is waarop de risicobeoordeling moet worden gebaseerd.

In 2008 heeft het JECFA een voorlopige toelaatbare wekelijkse dosis vastgelegd (PTWI - *Provisional tolerable weekly intake*) van 1 mg/kg lg/dag door een onzekerheidsfactor 300 toe te passen op een LOAEL van 50 mg/kg lg/dag (ontwikkelingsneurotoxiciteit bij muizen).

Het *Panel on food additives, flavourings, processing aids and food contact materials* (AFC) van de EFSA (2008) oordeelde dat op basis van de laagste LOAEL-waarden van 50 mg/kg lg/dag voor de ontwikkelingsneurotoxiciteit bij muizen een dagelijkse toelaatbare dosis (DTD) van 0,17 mg aluminium/kg lg/dag kon worden bepaald door een onzekerheidsfactor 300 toe te passen.

De EFSA merkte op dat door een standaard onzekerheidsfactor 100 toe te passen op de NOAEL van 10 mg/kg lg/dag uit de studie naar de ontwikkelingsneurotoxiciteit bij muizen een DTD van 0,1 mg aluminium/kg lg/dag kon worden bepaald.

Gezien aluminium zich in het organisme opstapelt na blootstelling via de voeding oordeelde het panel dat het meer aangewezen was om een wekelijkse toelaatbare dosis (WTD) voor aluminium te bepalen dan een dagelijkse dosis. Op basis van de LOAEL zou dit een WTD van 1,2 mg/kg lg/week betekenen, tegenover op basis van de NOAEL een WTD van 0,7 mg/kg lg/week. Omdat er onzekerheid berust op het bepalen van betrouwbare NOAELs en LOAELs concludeerde het panel dat een afgeronde waarde van 1 mg aluminium/kg lg/week kon worden vastgelegd.

In 2011 baseerde het JECFA zich op nieuwe gegevens waaronder ook reproductietoxiciteitsonderzoeken over twee generaties en een onderzoek naar de ontwikkelingsneurotoxiciteit. De in deze studies bepaalde LOAELs stemmen overeen met de eerder beoordeelde gegevens en het onderzoek naar de ontwikkelingsneurotoxiciteit leverde een gewenste en robuuste NOAEL op voor de risicobeoordeling (30 mg/kg lg/dag). Door een standaardfactor 100 toe te passen op deze NOAEL legde het JECFA een WTD vast van 2 mg/kg lg/week.

Voor de risicobeoordeling van de blootstelling aan cosmetica hanteerde het Afssaps in 2011 een systemische NOAEL van 22 µg/kg lg/dag gebaseerd op een hogere NOAEL uit een studie over 26 weken bij honden (22 mg/kg lg/dag) waarop een corrigerende factor van 0,1 % werd toegepast wegens de lage orale absorptie. Als we de standaard onzekerheidsfactor toepassen zou de referentiedosis 0,22 µg/kg lg/dag bedragen.

In 2014 nam het SCCS de NOAEL van 30 mg/kg lg/dag over van het JECFA (2011) om zijn risicobeoordeling op te baseren.

De HGR oordeelt dat de ontwikkeling van het zenuwstelsel het kritische toxicologische eindpunt is en dat de NOAEL van 30 mg/kg lg/dag het meest aangewezen is om een risicobeoordeling op te baseren. Voor deze NOAEL, die in een studie via orale weg is vastgesteld, bedraagt de overeenkomstige systemische NOAEL 30 µg Al/kg lg/dag, na het toepassen van een corrigerende factor van 0,1 % voor de orale absorptie.

3.2.7.3 Raming van de aluminiumblootstelling bij het gebruik van antitranspiranten

In het rapport van het Afssaps (2011) ligt het geraamde geabsorbeerde aluminiumgehalte via dagelijkse blootstelling aan antitranspiranten die 20 % aluminiumchlorhydraat (5% aluminium) bevatten op 2,1 µg Al/kg lg/dag bij een absorptie van 0,5 % tot 75 µg Al/kg lg/dag bij een absorptie van 18 %. Bij het vergelijken van deze waarden met de systemische NOAEL die ze hadden bepaald (22 µg Al/kg lg/j), zijn de veiligheidsmarges respectievelijk 10,5 en 0,3. Op basis van deze ramingen wordt in het rapport aanbevolen om de aluminiumconcentraties in cosmetica tot 0,6 % te beperken en om aluminiumhoudende cosmetica niet op een beschadigde huid te gebruiken.

In het Noorse rapport (2013) worden lippenstift, lipgloss, antitranspiranten en tandpasta in aanmerking genomen. De totale blootstelling aan lippenstift en lipgloss in een standaard scenario bedroeg 0,51 tot 0,89 µg Al/kg lg/week voor respectievelijk een gemiddelde of een hoge blootstelling. In de meest ongunstige gevallen bedroeg ze 4,5 tot 4,9 µg Al/kg lg/week. Indien men hieraan antitranspiranten toevoegt, bedraagt de totale blootstelling in een standaard scenario 31 tot 32 µg Al/kg lg/week voor respectievelijk een gemiddelde of hoge blootstelling. In de meest ongunstige gevallen bedraagt ze 600 µg Al/kg lg/week. De bijdrage van het gebruik van tandpasta veranderde niets aan de totale blootstelling.

Het SCCS oordeelde in 2014 dat het geen risico-inschatting kon uitvoeren, omdat door een gebrek aan adequate gegevens voor de percutane absorptie de interne aluminiumdosissen bij cosmeticagebruik niet geraamd kunnen worden.

Er moet een onderscheid worden gemaakt tussen antitranspiranten en deodorants. Deodorants zijn cosmetica die lichaamsgeuren voorkomen die worden veroorzaakt door de afbraak van zweet door bacteriën ter hoogte van de oksels, voeten en andere zones van het lichaam. Deodorants zijn gewoonlijk samengesteld uit parfums, antibacteriële stoffen en stoffen die onaangename geuren neutraliseren of een combinatie van deze ingrediënten. Antitranspiranten zijn cosmetica die de hoeveelheid zweet verminderen of sterk terugbrengen door een propvorming van polymeergel uit onoplosbaar aluminiumhydroxide in de zweetkanalen die tijdelijk verhindert dat zweet het huidoppervlak bereikt.

Bij gebrek aan valabele gegevens voor de percutane absorptie van aluminium, in het bijzonder betreffende antitranspiranten, kan de HGR geen geldige raming uitvoeren van de interne aluminiumblootstelling die uit het gebruik van deze producten voortkomt.

Bijvoorbeeld een blootstelling aan 1,5 g aluminium/dag in antitranspiranten zou tot een interne dosis (P95) leiden van 495 of 594 µg Al/persoon/dag (= **8,3 of 9,9 µg/kg lg/dag**) (zie tabel 9: percutane absorptie van 0,5 % (Afssaps normale huid) of 0,6 % (Pineau via VKM normale huid)) in vergelijking met een systemische NOAEL, gebruikt als vertrekpunt, van 1800 µg Al/persoon/dag (of 30 µg Al/kg lg/dag). We herinneren eraan dat om een toxicologische referentiewaarde te bepalen voor effecten op de menselijke gezondheid, er doorgaans een onzekerheidsfactor van 100 wordt toegepast (10 voor de interspecifieke variabiliteit en 10 voor de intraspecifieke variabiliteit) op de vastgestelde NOAEL. De **toxicologische systemische referentiewaarde voor de effecten op de gezondheid** zou dus **0,3 µg Al/kg lg/dag** zijn.

4. REFERENTIES

Abd el-Fattah AA, al-Yousef HM, al-Bekairi AM, al-Sawaf HA. Vitamin E protects the brain against oxidative injury stimulated by excessive aluminum intake. *Biochem Mol Biol Int* 1998;46(6):1175-80.

Afssaps /Afssa /INVS - Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Institut de veille sanitaire. Evaluation des risques sanitaires liés à l'exposition de la population française à l'aluminium. Eaux, aliments, produits de santé ; 2003. Internet : http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=5478

Afssaps - Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Evaluation du risque lié à l'utilisation de l'aluminium dans les produits cosmétiques. Rapport d'expertise; 2011. Internet: <http://ansm.sante.fr/content/download/36959/484513/version/3/file/Rapport-evaluation-aluminium-Cosmetiques-2011.pdf>

Albina ML, Belles M, Sanchez DJ, Domingo JL. Evaluation of the protective activity of deferiprone, an aluminum chelator, on aluminum-induced developmental toxicity in mice. *Teratology* 2000;62(2):86-92.

Alfrey AC, Mishell JM, Burks J, Contiguglia SR, Rudolph H, Lewin E, et al. Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1972;18(0):257-61, 66-7.

Alfrey AC. Aluminum metabolism. *Kidney Int Suppl* 1986;18:S8-11.

Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med* 1976;294(4):184-8.

Altmann P, Al-Salihi F, Butter K, Cutler P, Blair J, Leeming R, et al. Serum aluminum levels and erythrocyte dihydropteridine reductase activity in patients on hemodialysis. *N Engl J Med* 1987;317(2):80-4.

Anane R, Bonini M, Creppy EE. Transplacental passage of aluminum from pregnant mice to fetus organs after maternal transcutaneous exposure. *Hum Exp Toxicol* 1997;16(9):501-4.

Anane R, Bonini M, Grafeille JM, Creppy EE. Bioaccumulation of water soluble aluminium chloride in the hippocampus after transdermal uptake in mice. *Arch Toxicol* 1995;69(8):568-71.

ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1999. Toxicological Profile for Aluminum. Atlanta, GA.: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 1999. Internet: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp22.html>

ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Aluminium. Atlanta, GA.: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2008.

Banasik A, Lankoff A, Piskulak A, Adamowska K, Lisowska H, Wojcik A. Aluminum-induced micronuclei and apoptosis in human peripheral-blood lymphocytes treated during different phases of the cell cycle. *Environ Toxicol* 2005;20(4):402-6.

Basketter DA, Lea LJ, Cooper KJ, Ryan CA, Gerberick GF, Dearman RJ, et al. Identification of metal allergens in the local lymph node assay. *Am J Contact Dermat* 1999;10(4):207-12.

Bataineh HN, Bataineh ZM, Daradka H. Short-term exposure of female rats to industrial metal salts: Effect on implantation and pregnancy. *Reprod Med Biol* 2007;6:179-83.

Beekhuijzen MEW. A combined 28-day repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of aluminium chloride basic in rats by oral gavage; 2007. 's-Hertogenbosch, the Netherlands, Notox B.V. Notox Project 446941. Submitted to FAO/WHO by the International Aluminium Institute.

Benett RW, Persaud TV, Moore KL. Experimental studies on the effects of aluminum on pregnancy and fetal development. *Anat Anz* 1975;138(5):365-78.

Bernuzzi V, Desor D, Lehr PR. Effects of prenatal aluminum exposure on neuromotor maturation in the rat. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986;8(2):115-9.

Bernuzzi V, Desor D, Lehr PR. Developmental alternations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum chloride or lactate during gestation. *Teratology* 1989;40(1):21-7.

Bernuzzi V, Desor D, Lehr PR. Effects of postnatal aluminum lactate exposure on neuromotor maturation in the rat. *Bull Environ Contam Toxicol* 1989;42(3):451-5.

Bourdeau AM, Plachot JJ, Cournot-Witmer G, Pointillart A, Balsan S, Sachs C. Parathyroid response to aluminum in vitro: ultrastructural changes and PTH release. *Kidney Int* 1987;31(1):15-24.

Clayton RM, Sedowofia SK, Rankin JM, Manning A. Long-term effects of aluminium on the fetal mouse brain. *Life Sci* 1992;51(25):1921-8.

Colomina MT, Gomez M, Domingo JL, Llobet JM, Corbella J. Concurrent ingestion of lactate and aluminum can result in developmental toxicity in mice. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1992;77(1):95-106.

Colomina MT, Gomez M, Domingo JL, Corbella J. Lack of maternal and developmental toxicity in mice given high doses of aluminium hydroxide and ascorbic acid during gestation. *Pharmacol Toxicol* 1994;74(4-5):236-9.

Colomina MT, Roig JL, Torrente M, Vicens P, Domingo JL. Concurrent exposure to aluminum and stress during pregnancy in rats: Effects on postnatal development and behavior of the offspring. *Neurotoxicol Teratol* 2005;27(4):565-74.

Cosmetics Europe. Scientific discussion paper on systemic exposure to aluminium from dermal exposure to soluble salts; 2012.

Crapper DR, Krishnan SS, Quittkat S. Aluminium, neurofibrillary degeneration and Alzheimer's disease. *Brain* 1976;99(1):67-80.

Crapper DR, Quittkat S, Krishnan SS, Dalton AJ, De Boni U. Intranuclear aluminum content in Alzheimer's disease, dialysis encephalopathy, and experimental aluminum encephalopathy. *Acta Neuropathol* 1980;50(1):19-24.

Darbre PD. Underarm cosmetics and breast cancer. *J Appl Toxicol* 2003;23(2):89-95.

Darbre PD. Aluminium, antiperspirants and breast cancer. *J Inorg Biochem* 2005;99(9):1912-9.

Deloncle R, Guillard O. Mechanism of Alzheimer's disease: arguments for a neurotransmitter-aluminium complex implication. *Neurochem Res* 1990;15(12):1239-45.

Deloncle R, Guillard O, Huguet F, Clanet F. Modification of the blood-brain barrier through chronic intoxication by aluminum glutamate. Possible role in the etiology of Alzheimer's disease. *Biol Trace Elem Res* 1995;47(1-3):227-33.

Dinman BD. Aluminium In Patty's toxicology. Bingham E, Cohns B, Powell C, editors. 5th Ed. Wiley J;2001;2:353-415.

Dollinger HC, Holzberg E. [Do antacids with high acid binding ability modify mineral homeostasis?]. *Med Klin (Munich)* 1986;81(1):15-9.

Domingo JL, Llobet JM, Gomez M, Tomas JM, Corbella J. Nutritional and toxicological effects of short-term ingestion of aluminum by the rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1987;56(3):409-19.

Domingo JL, Paternain JL, Llobet JM, Corbella J. The effects of aluminium ingestion on reproduction and postnatal survival in rats. *Life Sci* 1987;41(9):1127-31.

Domingo JL, Paternain JL, Llobet JM, Corbella J. Effects of oral aluminum administration on perinatal and postnatal development in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1987;57(1):129-32.

Domingo JL, Gomez M, Bosque MA, Corbella J. Lack of teratogenicity of aluminum hydroxide in mice. *Life Sci* 1989;45(3):243-7.

Donald JM, Golub MS, Gershwin ME, Keen CL. Neurobehavioral effects in offspring of mice given excess aluminum in diet during gestation and lactation. *Neurotoxicol Teratol* 1989;11(4):345-51.

Drueke TB. Intestinal absorption of aluminium in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 2:13-6.

EFSA - European Food Safety Agency. Safety of aluminium from dietary intake-Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC). The EFSA Journal 2008;754:1-34. Internet: <http://www.gencat.cat/salut/acsa/html/ca/dir2948/pdf/754.pdf>.

EFSA - European Food Safety Agency. Annex of the opinion on Safety of aluminium from dietary intake-Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC). Annex to the EFSA Journal 2008;754:1-34 opinion "Safety of aluminium from dietary intake".

EFSA - European Food Safety Agency EFSA. Statement of EFSA on the Evaluation of a new study related to the bioavailability of aluminium in food, *EFSA Journal* 2011;9(5): 2157.

Ellis H, Scurr JH. Axillary hyperhidrosis - topical treatment with aluminium chloride hexahydrate. *Postgrad Med J* 1979;55(654):868-9.

FAO – WHO - Food and Agriculture Organization of the United Nations – World Health Organisation.

Fischer T, Rystedt I. A case of contact sensitivity to aluminium. *Contact Dermatitis* 1982;8(5):343.

Flarend R, Bin T, Elmore D, Hem SL. A preliminary study of the dermal absorption of aluminium from antiperspirants using aluminium-26. *Food Chem Toxicol* 2001;39(2):163-8.

- Fournier A, Oprisiu R, Said S, Sechet A, Ghazali A, Marie A, et al. Invasive versus non-invasive diagnosis of renal bone disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997;6(4):333-48.
- Fujii S. Two-generation toxicity study of aluminium sulfate in rats. Sapporo, Japan, Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd (Study No. SR07181). Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan; 2009.
- Fujii S. Two-generation toxicity study of aluminium ammonium sulfate in rats. Sapporo, Japan, Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd (Study No. SR07180). Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan; 2010.
- Gallego H, Lewis EJ, Crutchfield CE, 3rd. Crystal deodorant dermatitis: irritant dermatitis to alum-containing deodorant. *Cutis* 1999;64(1):65-6.
- Gardner MJ, Gunn AM. Speciation and bioavailability of aluminum in drinking water, *Chem. Spec. Bioavail* 1995;7(1): 9-16.
- Garg S., Loghdey S., Gawkrödger JD. *Contact Dermatitis* 2010;62:57-8.
- Goh CL. Aluminum chloride hexahydrate versus palmar hyperhidrosis. Evaporimeter assessment. *Int J Dermatol* 1990;29(5):368-70.
- Golub MS, Gershwin ME, Donald JM, Negri S, Keen CL. Maternal and developmental toxicity of chronic aluminum exposure in mice. *Fundam Appl Toxicol* 1987;8(3):346-57.
- Gomez M, Domingo JL, Llobet JM, Tomas JM, Corbella J. Short-term oral toxicity study of aluminium in rats. *Arch Farmacol Toxicol* 1986;12(2-3):145-51.
- Gomez M, Bosque MA, Domingo JL, Llobet JM, Corbella J. Evaluation of the maternal and developmental toxicity of aluminum from high doses of aluminum hydroxide in rats. *Vet Hum Toxicol* 1990;32(6):545-8.
- Gomez-Alonso C, Menendez-Rodriguez P, Virgos-Soriano MJ, Fernandez-Martin JL, Fernandez-Coto MT, Cannata-Andia JB. Aluminum-induced osteogenesis in osteopenic rats with normal renal function. *Calcif Tissue Int* 1999;64(6):534-41.
- Goodman WG. The differential response of cortical and trabecular bone to aluminum administration in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1985;179(4):509-16.
- Goodman WG. Experimental aluminum-induced bone disease: studies in vivo. *Kidney Int Suppl* 1986;18:S32-6.
- Goodman WG. Thyroparathyroidectomy modifies the skeletal response to aluminum loading in the rat. *Kidney Int* 1987;31(4):923-9.
- GR – Gezondheidsraad Nederland. Aluminium and aluminium compounds, Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. Den Haag: Gezondheidsraad Nederland, 2009. Publication no. 2009/02OSH.
- GR – Gezondheidsraad Nederland. Aluminium and aluminium compounds, Health-based recommended occupational exposure limit. Den Haag: Gezondheidsraad Nederland, 2010. Publication no. 2010/05OSH.

Graves AB, Rosner D, Echeverria D, Mortimer JA, Larson EB. Occupational exposures to solvents and aluminium and estimated risk of Alzheimer's disease. *Occup Environ Med* 1998; 55(9): 627-633.

Greger JL, Donnaubauer SE. Retention of aluminium in the tissues of rats after the discontinuation of oral exposure to aluminium. *Food Chem Toxicol* 1986;24(12):1331-4.

Greger JL. Aluminum metabolism. *Annu Rev Nutr* 1993;13:43-63.

Guo CH, Lu YF, Hsu GS. The influence of aluminum exposure on male reproduction and offspring in mice. *Environ Toxicol Pharmacol* 2005;20(1):135-41.

Hackenberg U. Chronic ingestion by rats of standard diet treated with aluminum phosphide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1972;23(1):147-58.

Hänninen H, Matikainen E, Kovala T, Valkonen S, Riihimäki V. Internal load of aluminium and the central nervous system function of aluminium welders. *Scand J Work Environ Health* 1994; 20(4): 279-285.

Harvey PW, Darbre P. Endocrine disrupters and human health: could oestrogenic chemicals in body care cosmetics adversely affect breast cancer incidence in women? *J Appl Toxicol* 2004;24(3):167-76.

Hermenegildo C, Saez R, Minoia C, Manzo L, Felipe V. Chronic exposure to aluminium impairs the glutamate-nitric oxide-cyclic GMP pathway in the rat in vivo. *Neurochem Int* 1999;34(3):245-53.

Hicks JS, Hackett DS, Sprague GL. Toxicity and aluminium concentration in bone following dietary administration of two sodium aluminium phosphate formulations in rats. *Food Chem Toxicol* 1987;25(7):533-8.

Hirata-Koizumi M, Fujii S, Ono A, Hirose A, Imai T, Ogawa K, et al. Two-generation reproductive toxicity study of aluminium sulfate in rats. *Reprod Toxicol* 2011;31(2):219-30.

Hirata-Koizumi M, Fujii S, Ono A, Hirose A, Imai T, Ogawa K, et al. Evaluation of the reproductive and developmental toxicity of aluminium ammonium sulfate in a two-generation study in rats. *Food Chem Toxicol* 2011;49(9):1948-59.

Hosovski E, Mastelica Z, Sunderic D, et al. 1990. Mental abilities of workers exposed to aluminum. *Med Lav* 81:119-123.

IAI - International Aluminium Institute. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. Expert Panel: Krewski, D., Yokel, RA, Nieboer E, Borchelt D, Joshua Cohen J, Harry J, Kacew, S, Lindsay J, Mahfouz AM, Rondeau V.; 2007.

IARC - International Agency for Research on Cancer. Polynuclear aromatic compounds, Part 3, industrial exposures in aluminium production, coal gasification, coke production, and iron and steel founding. Lyon, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; 1984.

IPCS - International Programme on Chemical Safety. Aluminium. Environmental Health Criteria 194. Geneva, World Health Organization; 1997.

JECFA - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives . Aluminium from all sources, including food additives 2007. Internet: http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241660587_eng.pdf

JECFA - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Aluminium from all Sources, Including Food Additives Benford DJ, Thatcher N, Mason DR, Street D Leclercq C, DiNovi M, Bend J, Whitehouse B. Joint WHO/FAO Expert Committee on Food Additives, Safety evaluation of certain food additives and contaminants series: 58; 2008.

JECFA - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain food additives and contaminants, WHO technical Report series, 74th report of the Joint WHO/FAO Expert Committee on Food Additives 7-17; 2011.

JECFA - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Aluminium-containing food additives, Benford et al., Joint WHO/FAO Expert Committee on Food Additives, Safety evaluation of certain food additives and contaminants series: 65. 2012.

Katyal R, Desigan B, Sodhi CP, Ojha S. Oral aluminum administration and oxidative injury. *Biol Trace Elem Res* 1997;57(2):125-30.

Katz AC, Frank DW, Sauerhoff MW, Zwicker GM, Freudenthal RI. A 6-month dietary toxicity study of acidic sodium aluminium phosphate in beagle dogs. *Food Chem Toxicol* 1984;22(1):7-9.

Kawahara M, Kato-Negishi M. Link between Aluminum and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: The Integration of the Aluminum and Amyloid Cascade Hypotheses. *Int J Alzheimers Dis* 2011;2011:276393.

Lankoff A, Banasik A, Duma A, Ochniak E, Lisowska H, Kuszewski T, et al. A comet assay study reveals that aluminium induces DNA damage and inhibits the repair of radiation-induced lesions in human peripheral blood lymphocytes. *Toxicol Lett* 2006;161(1):27-36.

Lauwerys RR., Hoet P. Industrial chemical exposure : Guidelines for biological monitoring. Lewis publishers. 3rd Ed; 2001.

Lee AH. Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses. *Breast* 2005;14(2):151-2.

Llansola M, Minana MD, Montoliu C, Saez R, Corbalan R, Manzo L, et al. Prenatal exposure to aluminum reduces expression of neuronal nitric oxide synthase and of soluble guanylate cyclase and impairs glutamatergic neurotransmission in rat cerebellum. *J Neurochem* 1999;73(2):712-8.

Llobet JM, Colomina MT, Sirvent JJ, Domingo JL, Corbella J. Reproductive toxicology of aluminum in male mice. *Fundam Appl Toxicol* 1995;25(1):45-51.

Loretz L, Api AM, Barraja L, Burdick J, Davis de A, Dressler W, et al. Exposure data for personal care products: hairspray, spray perfume, liquid foundation, shampoo, body wash, and solid antiperspirant. *Food Chem Toxicol* 2006;44(12):2008-18.

McDermott JR, Smith AI, Ward MK, Parkinson IS, Kerr DN. Brain-aluminium concentration in dialysis encephalopathy. *Lancet* 1978;1(8070):901-4.

McLaughlin AI, Kazantzis G, King E, Teared, Porter RJ, Owen R. Pulmonary fibrosis and encephalopathy associated with the inhalation of aluminium dust. *Br J Ind Med* 1962;19:253-63.

- McGrath KG. An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. *Eur J Cancer Prev* 2003;12(6):479-85.
- McGrath KG. Apocrine sweat gland obstruction by antiperspirants allowing transdermal absorption of cutaneous generated hormones and pheromones as a link to the observed incidence rates of breast and prostate cancer in the 20th century. *Med Hypotheses* 2009;72(6):665-74.
- Mirick DK, Davis S, Thomas DB. Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(20):1578-80.
- Moulin JJ, Clavel T, Buclez B, Laffitte-Rigaud G. A mortality study among workers in a French aluminium reduction plant. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73(5):323-30.
- Muller G, Bernuzzi V, Desor D, Hutin MF, Burnel D, Lehr PR. Developmental alterations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum lactate at different gestation periods. *Teratology* 1990;42(3):253-61.
- Namer M, Luporsi E, Gligorov J, Lokiec F, Spielmann M. [The use of deodorants/antiperspirants does not constitute a risk factor for breast cancer]. *Bull Cancer* 2008;95(9):871-80.
- NILU - Norwegian Institute for Air Research. Metaller i næringsmidler, kroppsspleieprodukter og kosmetikk. Bestemmelse av aluminium, kadmium og barium. Oppdragsrapport. Kjeller, NILU (NILU OR 16/2011). ISBN: 978-82-425-2377-8 ; 2011.
- Oneda S, Takasaki T, Kuriwaki K, Ohi Y, Umekita Y, Hatanaka S, et al. Chronic toxicity and tumorigenicity study of aluminum potassium sulfate in B6C3F1 mice. *In Vivo* 1994;8(3):271-8.
- Ott SM, Feist E, Andress DL, Liu CC, Sherrard DJ, Alfrey AC, et al. Development and reversibility of aluminum-induced bone lesion in the rat. *J Lab Clin Med* 1987;109(1):40-7.
- Paternain JL, Domingo JL, Llobet JM, Corbella J. Embryotoxic and teratogenic effects of aluminum nitrate in rats upon oral administration. *Teratology* 1988;38(3):253-7.
- Petterson JC, Hackett DS, Zwicker GM, Sprague GL. Twenty-six week toxicity study with KASAL(R) (basic sodium aluminum phosphate) in beagle dogs. *Environ Geochem Health* 1990;12(1-2):121-3.
- Pineau A, Guillard O, Favreau F, Marraud A, Fauconneau B. In vitro study of percutaneous absorption of aluminum from antiperspirants through human skin in the Franz diffusion cell. *J Inorg Biochem* 2012;110:21-6.
- Platt B, Fiddler G, Riedel G, Henderson Z. Aluminium toxicity in the rat brain: histochemical and immunocytochemical evidence. *Brain Res Bull* 2001;55(2):257-67.
- PMIC – Podesta Marty International Consultants. *In vitro* percutaneous absorption of aluminium chlorohydrate through human skin. , PMIC , Antony, France; 2007.
- Poirier J, Semple H, Davies J, Lapointe R, Dziwenka M, Hiltz M, et al. Double-blind, vehicle-controlled randomized twelve-month neurodevelopmental toxicity study of common aluminum salts in the rat. *Neuroscience* 2011;193:338-62.
- Quarles LD, Gitelman HJ, Drezner MK. Induction of de novo bone formation in the beagle. A novel effect of aluminum. *J Clin Invest* 1988;81(4):1056-66.

Rajwanshi P, Singh V, Gupta MK, Kumari V, Shrivastav R, Ramanamurthy M, et al. Studies on aluminium leaching from cookware in tea and coffee and estimation of aluminium content in toothpaste, baking powder and paan masala. *Sci Total Environ* 1997;193(3):243-9.

Rifat SL, Eastwood MR, McLachlan DR, *et al.* 1990. Effect of exposure of miners to aluminum powder. *Lancet* 336(8724):1162-1165.

Roy AK, Talukder G, Sharma A. Similar effects in vivo of two aluminum salts on the liver, kidney, bone, and brain of *Rattus norvegicus*. *Bull Environ Contam Toxicol* 1991;47(2):288-95.

Salib E, Hillier V. 1996. A case-control study of Alzheimer's disease and aluminum occupation. *Br J Psychiatry* 168:244-249.

Sarin S, Gupta V, Gill KD. Alterations in lipid composition and neuronal injury in primates following chronic aluminium exposure. *Biol Trace Elem Res* 1997;59(1-3):133-43.

SCCS - Scientific Committee on Consumer Safety (2014), opinion on the safety of aluminium in cosmetic products, adopted on 27 March 2014. Internet: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_153.pdf

Scholes KT, Crow KD, Ellis JP, Harman RR, Saihan EM. Axillary hyperhidrosis treated with alcoholic solution of aluminium chloride hexahydrate. *Br Med J* 1978;2(6130):84-5.

Schroeder HA, Mitchener M. Life-term studies in rats: effects of aluminum, barium, beryllium, and tungsten. *J Nutr* 1975;105(4):421-7.

Schroeder HA, Mitchener M. Life-term effects of mercury, methyl mercury, and nine other trace metals on mice. *J Nutr* 1975;105(4):452-8.

Schrooten I, Cabrera W, Goodman WG, Dauwe S, Lamberts LV, Marynissen R, et al. Strontium causes osteomalacia in chronic renal failure rats. *Kidney Int* 1998;54(2):448-56.

Sedman AB, Alfrey AC, Miller NL, Goodman WG. Tissue and cellular basis for impaired bone formation in aluminum-related osteomalacia in the pig. *J Clin Invest* 1987;79(1):86-92.

Semple H. One-year developmental and chronic neurotoxicity study of aluminium citrate in rats. Vegreville, Alberta, Canada, Alberta Research Council Inc. (Study TEH-113; Report No. TOA02982.03.rpt). Submitted to FAO/WHO by the International Aluminium Institute; 2010.

Sharma P, Mishra KP. Aluminum-induced maternal and developmental toxicity and oxidative stress in rat brain: response to combined administration of Tiron and glutathione. *Reprod Toxicol* 2006;21(3):313-21.

Short AI, Winney RJ, Robson JS. Reversible microcytic hypochromic anaemia in dialysis patients due to aluminium intoxication. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1980;17:226-33.

Sim M, Dick R, Russo J, *et al.* 1997. Are aluminum potroom workers at increased risk of neurological disorders? *Occup Environ Med* 54:229-235.

Sjögren B, Ljunggren KG, Almkvist O, *et al.* 1996. A follow-up study of five cases of aluminosis. *Int Arch Occup Environ Health* 68:161-164.

Somova LI, Khan MS. Aluminium intoxication in rats. II. Chronic toxicity: effects on aluminium balance, aluminium plasma and tissue levels and haematology. *S Afr J Food Sci and Nutrition* 1996; 8(3):102-5.

- Somova LI, Missankov A, Khan MS. Chronic aluminum intoxication in rats: dose-dependent morphological changes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997;19(9):599-604.
- Spofforth J. Case of aluminium poisoning. *Lancet* 1921;2:1301.
- Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Coglianò V. Carcinogenicity of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Lancet Oncol* 2005;6(12):931-2.
- Tosti A, Vincenzi C, Peluso AM. Accidental diagnosis of aluminium sensitivity with Finn Chambers. *Contact Dermatitis* 1990;23(1):48-9.
- Valkonen S, Aitio A. Analysis of aluminium in serum and urine for the biomonitoring of occupational exposure. *Sci Total Environ* 1997;199(1-2):103-10.
- Verbeeck RM, Driessens FC, Rotgans J. Aluminium in tooth pastes and Alzheimer's disease. *Acta Stomatol Belg* 1990;87(2):141-4.
- Verstraeten SV, Keen CL, Golub MS, Oteiza PI. Membrane composition can influence the rate of Al³⁺-mediated lipid oxidation: effect of galactolipids. *Biochem J* 1998;333 (Pt 3):833-8.
- VKM - Norwegian Scientific Committee for Food Safety. Risk assessment of the exposure to aluminium through food and the use of cosmetic products in the Norwegian population; 2013.
- Weberg R, Berstad A. Gastrointestinal absorption of aluminium from single doses of aluminium containing antacids in man. *Eur J Clin Invest* 1986;16(5):428-32.
- White DM, Longstreth WTJ, Rosenstock L, *et al.* 1992, Neurologic syndrome in 25 workers from an aluminum smelting plant. *Arch Intern Med* 152:1443-1448.
- WHO – World Health Organisation. Aluminium. Environmental Health Criteria 194. IPCS. Aluminium. First draft prepared by H. Habs, B. Simon, K.U. Thiedemann and P. Geneva; 1997. Internet: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc194.htm>.
- Yokel RA, McNamara PJ. Influence of renal impairment, chemical form, and serum protein binding on intravenous and oral aluminum kinetics in the rabbit. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988;95(1):32-43.
- Yokel RA, McNamara PJ. Aluminium toxicokinetics: an updated minireview. *Pharmacol Toxicol* 2001;88(4):159-67.
- Yousef MI. Aluminium-induced changes in hemato-biochemical parameters, lipid peroxidation and enzyme activities of male rabbits: protective role of ascorbic acid. *Toxicology* 2004;199(1):47-57.
- Yousef MI, El-Morsy AM, Hassan MS. Aluminium-induced deterioration in reproductive performance and seminal plasma biochemistry of male rabbits: protective role of ascorbic acid. *Toxicology* 2005;215(1-2):97-107.
- Zatta P, Kiss T, Suwalsky M, Berthon G. Aluminium(III) as a promoter of cellular oxidation. *Coord. Chem. Rev.* 228, 271-84.
- Zumkley H, Bertram HP, Brandt M, Roedig M, Spieker S, Kisters K. [Aluminum concentration in the bones and brain following the administration of antacids]. *Fortschr Med Suppl* 1987;19:15-8.

5. BIJLAGE(N)

Bijlage 1* : Summary of neurodevelopmental toxicity and neurotoxicity of aluminium (EFSA, 2008b)

Bijlage 2** : Summary of reproductive toxicity studies of aluminium (GR, 2009)

Bijlage 3*** : Lijst met producten

6. AANBEVELINGEN VOOR ONDERZOEK

Percutane absorptiestudies uit te voeren bij de mens met werkelijke blootstellingsomstandigheden aan antitranspiranten om de interne blootstelling te kunnen ramen en dus bepalen of aluminium aanwezig in de antitranspiranten al dan niet een onschadelijk karakter heeft zoals vereist door de wetgeving over cosmetische producten.

* Letterlijk overgenomen uit EFSA, 2008b

** Letterlijk overgenomen uit GR, 2009

*** Letterlijk overgenomen van <http://contactallergy.uzleuven.be> (27/07/2014)

7. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. De namen van de deskundigen van de HGR benoemd per KB, de leden van het Bureau en het College, en de algemene belangenverklaringen van de experts zijn beschikbaar op onze website www.hgr-css.be (link: [samenstelling en werking](#) - link: [Belangenconflicten](#)).

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

BAECK Marie	Geneeskunde, dermatologie	UCL
BAURAIN Jean-François	Geneeskunde, oncologie	UCL
BOLLE Fabien	Toxicologie	WIV
LAPERRE Hilde	Geneeskunde, allergologie	UGent
MALOTEAUX Jean-Marie	Geneeskunde, neurologie	UCL
PEPIN Jean-Louis	Geneeskunde, neurologie	ULg
VLEMINCKX Christiane	Toxicologie	WIV
TAS Saïd	Geneeskunde, allergologie	ULB

Het voorzitterschap werd verzekerd door Marie BAECK en het wetenschappelijk secretariaat door Anne-Madeleine PIRONNET.

De volgende experts van de permanente groep “cosmetologie en cosmetische toestellen, met inbegrip van esthetische heelkunde” hebben vervolgens het dossier goedgekeurd.

BEELE Hilde	Geneeskunde, dermatologie	UGent
BORIES Yvon	Verpleger, ziekenhuishygiëne	AZ Nikolaas, Sint
de CUYPER Christa	Geneeskunde, dermatologie	Niklaas AZ Sint-Jan, Brugge

De administratie werd vertegenwoordigd door:

BERTHOT Carl	Diensthooft Voedingsmiddelen, dierenvoeders en andere consumptieproducten	DG4 – FOD Volksgezondheid, veiligheid van de voedselketen en Leefmilieu
DE SMET Karen	Toxicologe	FAGG – DG pre-autorisatie
MEUNIER Joëlle	Celhoofd cosmetica	DG4 - FOD Volksgezondheid, veiligheid van de voedselketen en Leefmilieu
PASTEELS Karine	Technisch expert	DG-SZ gezondheidszorg
VRINDTS Els	Celhoofd inspectie Consumptie producten NL. Grondstoffenfonds	DG4 – Inspectie consumptieproducten

De volgende personen werden gehoord:

DELGOFFE Daniel	Ingenieur, Technisch adviseur	UNEB-NUBE - Nationale Unie van Belgische Schoonheidsspecialisten
SALEMBIER Nadine	Voorzitter	UNEB-NUBE - Nationale Unie van Belgische Schoonheidsspecialisten

Biilage 1 : Summary of neurodevelopmental toxicity and neurotoxicity of aluminium (EFSA, 2008b)

Species	Route	Compound	Doses	Duration	NOAEL/LOAEL	Reference
Mouse (Swiss CD1, 10-13/group)	Diet	Al lactate	25 (control), 500 and 1000 mg Al/kg diet (concentration according to bodyweight, see text)	GD 0 to weaning	LOAEL: Highest dose (increased landing foot splay, increased hindlimb grip strength, decreased temperature sensitivity)	(Donald <i>et al.</i> , 1989)
Swiss Webster Mice (males and females, 8/group)	Diet	Al lactate	7 (control), 500 or 1000 mg Al/kg diet 50 or 100 mg Al/kg bw/day	Conception through weaning or; Conception through adulthood	LOAEL: 50 mg/kg bw/day (reduced grip strength) (100 mg/kg bw/day)	(Golub <i>et al.</i> , 1995)
Swiss Webster Mice (20/group)	Diet	Al Lactate	7 (control), 100, 500 or 1000 mg/kg diet <1, 10, 50 or 100 mg/kg/bw/day	Conception to 35 days age	LOAEL: 50mg/kg/bw per day (weighed significantly less than controls (only at 11 weeks)) 100mg/kg/bw per day. Impaired learning in a maze in high dose	(Golub & Germann 2001)
Swiss Webster mic(female)	Diet	Al lactate	25 mg/kg or 1000 mg/kg diet.	Conception through weaning	Decreased forelimb grasp strength	(Golub <i>et al.</i> , 1992b)
Swiss Webster mice (males and females, n = 18)	Diet	Al lactate	7 (control) and 1000 mg Al /kg diet <1 and 100 mg/kg bw/day in adults	Conception through lifespan	LOAEL: 100mg/kg red eyes, fur loss, circling)	(Golub <i>et al.</i> , 2000)
Wistar rats (13-14/group)	Diet	AlCl ₃	160 or 200 mg Al/kg bw/day ^a	GD 8 to parturition	LOAEL: 160 mg/kg/day (pre-weaning mortality, delay in neuromotor development)	(Bernuzzi, Desor, & Lehr 1986)
Wistar rats (6-12/group)	Diet	Al lactate or AlCl ₃	100, 200 or 300 mg Al/kg bw/day (AlCl ₃) 100, 200 or 400 mg Al/kg bw/day (Al lactate)	GD 1 - 21	LOAEL: 200 mg Al/kg bw/day as AlCl ₃ (grip strength) 100 mg Al/kg bw/day as Al lactate (grip strength)	(Bernuzzi, Desor, & Lehr 1989a)
Wistar rats (6-9/group)	Diet	Al lactate	400 mg Al/kg bw/day ^a	GD 1-7; or GD 1-14; or conception to parturition	LOAEL: 400 mg Al/kg bw/day (locomotor co-ordination)	(Muller <i>et al.</i> 1990)
Wistar rats (25-38/group)	Oral gavage	Al lactate	100, 200 or 300 mg Al/kg bw/day ^a	Postnatal day 5-14	LOAEL: 100 mg Al/kg bw/day (negative geotaxis test)	(Bernuzzi, Desor, & Lehr 1989b)
Wistar rats (4/group; multiple groups per dose)	Oral gavage	Al lactate	100 or 200 mg Al/kg bw/day ^a	Postnatal days 5-14	LOAEL: 200 mg/kg bw/day (increased brain Al, decreased choline acetyltransferase & general activity)	(Cheroret <i>et al.</i> , 1992)
Swiss Webster Mice (femal 10-12/group)	Diet	Al lactate	25 (control) or 1000 mg Al/kg 2.5 and 100 mg/kg bw/day	90 days 3-4 weeks at start	LOAEL: 100 mg/kg bw/day (Decreased grip strength)	(Golub <i>et al.</i> , 1992a)
Swiss Webster Mice (female, numbers not given)	Diet	AlCl ₃	3 mg/kg or 1000 mg/kg (0.3 or 100 mg/kg bw/day)	5-7 weeks Animals were 42 days of age at start	LOAEL: Al chloride 100 /mg/kg bw/day. Decreased grip strenght	(Oteiza <i>et al.</i> , 1993)
Swiss Webster Mice (males 10/group, 22 in control)	Diet	Al lactate	7 (control), 100, 500 or 1000 mg/kg diet <1, 10, 50 or 100 mg/kg/bw/day	4 or 8 weeks. Animals were 45 days of age at start	LOAEL 100 mg/kg bw/day Decrease brain weight (4 weeks only). Grip strength affected but no dose-response	(Golub & Keen 1999)
Wistar rats males in total 270 animals	Drinking water	AlCl ₃	20, 30 and 52 mg Al/kg bw/day (measured)	30, 60and 90 days starting at a age of 3, 10 and 24 month	LOAEL 52 mg/kg bw/day Effects on the vestibulo-ocular reflex. NOAEL 30 mg/kg bw/day	(Mameli <i>et al.</i> , 2006)

Bijlage 2 : Summary of reproductive toxicity studies of aluminium (GR, 2009)

Table 1 Fertility studies in animals with water-insoluble aluminium compounds

Authors	Species	Experimental period/design	Dose/route	General toxicity	Effects on reproductive organs/effects on reproduction
Pettersen (1990)	Beagle dogs (n=4/sex/group)	Dogs were treated for 26 w.	0, 3, 10, 30 g KASAL/kg diet (KASAL = basic sodium aluminium phosphate) (including Al in basal diets, mean elemental Al levels were 4, 10, 27, 75 mg Al/kg bw/d in males, and 3, 10, 22, 80 mg Al/kg bw/d in females	Decreased food consumption and body weights in 30 g/kg group.	In 30 g/kg group decreased absolute testis weight and histopathological effects in testes of 2 of 4 males.

Table 2 Developmental toxicity studies in animals with water-insoluble aluminium compounds

Authors	Species	Experimental period/design	Dose/route	General toxicity	Developmental toxicity	Remarks
Domingo (1989)	Swiss mice (n=18-20/group)	Mice were treated from GD 6-15 and sacrificed on GD 18 for foetal examinations.	0, 66.5, 133, 266 mg/kg bw/d Al(OH) ₃ (i.e., 0, 23, 46, 92 mg Al/kg bw/d); gavage.	No effects on food consumption, body weights, organ appearance and behaviour.	No effects on number of implantation sites, resorptions, number of live and dead foetuses, sex ration, foetal weights, foetal lengths, and external, soft-tissue, skeletal abnormalities.	
Gomez (1990)	Wistar rats (n=18-19/group)	Rats were treated from GD 6-15 and sacrificed on GD 20 for foetal examinations.	0, 192, 384, 768 mg/kg bw/d Al(OH) ₃ (i.e., 0, 66, 133, 266 mg Al/kg bw/d); gavage.	No effects on body weight. Food consumption slightly decreased. No effects on liver and kidney weights.	No effects on pregnancy rate, implantation sites, resorptions, live- and dead foetuses, foetal weight, and external, soft-tissue, skeletal abnormalities.	No differences in aluminium concentration of liver, brain and bone of dams and placentas. No aluminium detected in foetuses
Gomez (1991)	Sprague-Dawley rats (n=15-18/group)	Rats were treated from GD 6-15 and sacrificed on GD 20 for foetal examinations.	384 mg/kg bw/d Al(OH) ₃ ; 1064 mg/kg bw/d Al citrate (i.e., 133 mg Al/kg bw/d for both compounds); gavage	No effects on body weights, food consumption, liver, kidney and brain weights.	No effects on pregnancy rate, implantations, resorptions, live- and dead foetuses, foetal weight. Except for increased incidence of foetuses treated with aluminium citrate of which effects on external, soft-tissue, skeletal abnormalities.	No aluminium was detected in foetuses. Effects on foetal weights and skeletal abnormalities were observed after concurrent citric acid and aluminium hydroxide treatment.
Colomina (1992)	Swiss mice (n=10-13/group)	Mice were treated from GD 6-15 and sacrificed on GD 18 for foetal examinations.	166 mg/kg bw/d of Al(OH) ₃ ; 627 mg/kg bw/d of Al lactate (i.e., 57 mg Al/kg bw/d for both compounds); gavage.	Al(OH) ₃ : No effects in body weights and food consumption. Al lactate: decreased food consumption and body weights.	No effects on pregnancy rate, implantations, resorptions, live and dead foetuses. Al lactate: Foetal weight decreased, increased incidence if cleft palate, delayed ossification.	Concentration of Al in foetuses of Al lactate group was higher than in Al(OH) ₃ foetuses of group.
Colomina (1994)	Swiss mice (n=not specified)	Mice were treated from GD 6-15 and sacrificed on GD 18 for foetal examinations.	300 mg/kg bw/d of Al(OH) ₃ (i.e., 104 mg Al/kg bw/d) with or without ascorbic acid (85 mg/kg bw/d); gavage.	Decreased food consumption of dams treated with Al alone. No effects on body weights	No effects on number of implantations, resorptions, live foetuses, implantation loss, sex ratio, foetal body weights, and external, soft-tissue, skeletal abnormalities	Concentration of Al in foetuses was not increased. No effects of ascorbic acid.

Table 3 Fertility studies in animals with water-soluble aluminium compounds

Authors	Species	Experimental period/design	Dose/route	General toxicity	Effects on reproductive organs/effects on reproduction
Ondriecka (1966)	Dobra Voda mice (n=10/group)	Mice were treated from 4 w of age for several generations.	0, 19.3 mg Al/kg bw/d as AlCl ₃ ; drinking water	No effects on body weights in first 2 generations. In subsequent generations decreased growth. No effects on red blood cell count and histopathology of liver, spleen and kidneys.	No effects on number of litters of offspring.
Dixon (1979)	Male Sprague Dawley rats (n=31/group)	Rats were treated for up to 90 d. On day 30, 60 and 90 seven rats/group were sacrificed. From day 90 onwards remaining rats were not treated and used for 10 serial matings with untreated females.	0, 44.8, 447.6, 4476 mg AlCl ₃ .6H ₂ O/L in drinking water (0, 5, 50, 500 mg Al/L)	No histopathological effects in liver, lung, spleen, kidneys, brain, heart.	No histopathological effects in testes. Reproductive capacity of male was not affected. No effect on plasma concentration of LH and FSH.
Llobet (1995)	Male Swiss mice (n=18/group)	Mice were treated for 4 w. and mated with untreated females or sacrificed.	0, 50, 100, 200 mg/kg bw/d Al(NO ₃) ₃ .9H ₂ O (i.e., 0, 3.6, 7.2, 14.4 mg Al/kg bw/d); intraperitoneal injections.	Decreased body weights in all treatment groups.	Decreased number of pregnant females in 100 and 200 mg/kg groups. No effects on implantations, resorptions, live and dead fetuses. Absolute weight of testes and epididymal weight decreased. No effects on relative weights. Sperm cell concentration decreased in testes (100 and 200 mg/kg) and epididymides (200 mg/kg). No effects on sperm motility and morphology. Histopathological changes in testes (100 and 200 mg/kg)
Bataineh (1998)	Male Sprague Dawley rats (n=10-13/group)	Rats were treated for 12 weeks and mated with untreated females	0, 1000 mg AlCl ₃ .6H ₂ O/L drinking water (i.e., 0, 9 mg Al/kg bw/d, calculated from a bw of 309 g and an assumed water intake of 25 mL/d)	Decreased body weights	Sexual- and aggressive behaviour was suppressed. No effects on reproduction. Absolute weight of testes and seminal vesicles decreased. No effects on relative weights.

Table 4 Prenatal developmental toxicity studies in animals with water-soluble aluminium compounds

Authors	Species	Experimental period/design	Dose/route	General toxicity	Developmental toxicity	Remarks
McCormack (1979)	Sprague Dawley rats (n=6-8/group)	Rats were treated from GD 6-19 and sacrificed on GD 19 for foetal examinations.	119 (control), 500, 1000 mg AlCl ₃ /kg diet	Not described	No effects on the number of live foetuses, resorptions, foetal weight, foetal crown-rump length, whole carcass aluminium concentration and external, soft-tissue, skeletal abnormalities.	-
Wide (1984)	NRMI mice (n=8-28/group)	Mice were treated on GD 3 or GD 8 and sacrificed on GD 17 for foetal examinations.	0, 50, 100 mM of AlCl ₃ .6H ₂ O on GD 3 and GD 8, respectively (i.e., 0, 4.5, 9 mg Al/kg bw, assuming a bw of 30 g); intravenous injection	Not described	No effects on pregnancy rate, resorptions, number of foetuses per litter, foetal weight, external abnormalities. GD 3, 100 mM: increased incidence of foetuses with abdominal haemorrhages. GD 8, 50mM: Increased incidence of foetuses with retarded skeletal ossification and abdominal haemorrhages.	-
Golub (1987)	Swiss Webster mice (n=10/group)	Mice were treated on GD 3, 5, 7, 9, 11, 13 and 15 and sacrificed on GD 18 for foetal examinations.	0, 10, 20, 40 mg Al/kg bw (as Al lactate); subcutaneous injection.	No effects on body weight, food consumption, mortalities. (Severe) necrotic skin lesions near injection sites. Increased spleen and liver weight in 20 mg/kg bw group.	Dose-related decreased pregnancy rate. No effects on foetal resorptions, number of foetuses per litter, uterine weight, foetal weight, and external, soft-tissue, skeletal examinations. Crown-rump length decreased in 20 mg/kg bw group.	Due to severe necrotic skin lesion sand very low pregnancy rate data from highest dose group not presented.
Paternain (1988)	Sprague Dawley rats (n=7-10)	Rats were treated from GD 6-14 and sacrificed on GD 20 for foetal examinations.	0, 180, 360, 720 mg/kg bw/d Al(NO) ₃ .9H ₂ O (i.e., 0, 13, 26, 52 mg Al/kg bw/d); gavage.	Bodyweight gain decreased in all treatment groups.	No effects on implantations, resorptions, live- and dead foetuses. Foetal body weight decreased and effects on skull, ribs, sternebrae in all treatment groups. Increased incidence of foetuses with haematomas in abdomen, thorax and limbs in 720 mg/kg bw group.	-

Colomina (1998)	Swiss mice (n=10-14 / group)	Mice were treated from GD 6-15 and sacrificed on GD 18 for foetal examinations	0, 37.5, 75 mg/kg bw/d of $AlCl_3$ (i.e., 0, 7.6, 15 mg Al/kg bw/d); intraperitoneal injection.	No effects on food consumption and body weight. One and 2 mice died in 37.5 and 75 mg/kg bw/d groups, respectively. No effects on liver and kidney weights.	Gravid uterine weight and foetal weights was decreased in both groups. No effects on pregnancy rate, implantations, resorptions, live and dead foetuses. No effects on external, soft-tissue, skeletal examinations.
Bellés (1999)	CD 1 mice (n=10-32 / group)	Mice were treated from GD 6-15 and sacrificed on GD 18 for foetal examinations.	0, 398 mg/kg bw/d of $Al(NO)_3 \cdot 9H_2O$ (i.e., 0, 29 mg Al/kg bw/); gavage.	Decreased food consumption and body weight gain during gestation. Incidence of dead females in treatment group was 56%.	No effects on resorptions, live- and dead foetuses and sex ratio. Foetal weights were decreased. No effects on external, soft-tissue examinations. Retarded ossification of various bones.
Albina (2000)	CD1 mice (n=10-14 / group)	Mice were treated on GD 8, 9, 10, 11, or 12 and sacrificed on GD 18 for foetal examinations.	995 mg/kg bw/d of $Al(NO)_3 \cdot 9H_2O$ (i.e., 72 mg Al/kg bw/d); gavage.	Decreased body weight gain during gestation.	Except for females treated on GD 11 the number of females with live foetuses was decreased. No effects on resorptions, live- and dead foetuses, and sex ratio. Foetal weights decreased. No effects on external, soft-tissue examinations. Retarded skeletal ossification.
Yumoto (2001)	Wistar rats (n=3)	Rats were treated on GD 16 and sacrificed on GD 21 for determination of placental transfer.	705 pg of $^{26}AlCl_3$ and 0.28 mg $^{27}AlCl_3$; subcutaneous injection	No maternal toxicity	No foetal toxicity. About 0.23% of the aluminium injected into the dam was transferred to the foetus by placental transfer.

Table 5 Post-natal developmental toxicity studies in animals with water-soluble aluminium compounds

Authors	Species	Experimental period/design	Dose/route	General toxicity	Developmental toxicity
Yokel (1985) ³⁴	New Zealand White rabbits (n=8-23 / group)	Rabbits were treated on GD 2-6, 9-13, 16-20, 23-27. On PN day 2, litters were culled to 6 and pups were cross fostered from control to treated dams and vice versa. Pups were used for testing of effects on learning and memory.	0, 25, 100, 400 $\mu\text{mol Al/kg bw/}$ injection (i.e., 0, 0.7, 2.7, 10.8 mg Al/kg bw/ injection) as Al lactate; subcutaneous injection	Body weight of dams of 100 and 400 μmol groups were decreased.	Incidence of stillborn pups and pups that died before PN 2 was increased. Pups body weights increased in 25 μmol group and decreased in 400 μmol group. Milk consumption was dose-related decreased. Learning and memory were facilitated in the 25 μmol group and impaired in the 400 μmol group.
Bernuzzi (1986)	Wistar rats (n=12-14 / group)	Rats were treated from GD 8-21 and pups were used in a series of neuromotor developmental tests.	0, 160, 200 mg Al/No maternal toxic kg bw/d as AlCl_3 ; effects.	No effect on litter size at birth. Pup mortality from PN 1-18 increased in both treatment groups. Pup weights decreased between PN 1-7. Decreased performance in righting reflex, negative geotaxis test. No effects in grasping reflex, suspension test and locomotor coordination test.	No effect on pregnancy rate and live pups/litter. Decreased pup weights and tail length in all groups. Decreased pup length in 360 and 720 mg/kg groups. No effects on relative organ weights.
Domingo (1987)	Sprague Dawley rats (n=10/ group)	Rats were treated from GD 14-PN 21.	0, 180, 360, 720 mg/kg bw/d of $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (i.e., 0, 13, 26, 52 mg Al/kg bw/d); gavage	Not described	No effect on litter size. Dose-dependent effects on pup weights and crown-rump length. Weight of liver and spleen decreased in 1000 mg/kg group. Slight reduced performance in neurobehavioural performance.
Golub (1987)	Swiss Webster mice (n=6-14 / group)	Mice were treated during gestation and lactation. Pups were used for neurobehavioural testing. Pair-fed control group included.	100 (control), 500, 1000 mg Al/kg diet (i.e., 15-60, 95-275, 170-390 mg Al/kg bw/d, calculated from data provided by Golub) as Al lactate.	No effects on body weight at parturition. 500 and 1000 mg/kg: Decreased food consumption and body weight gain during lactation. Ataxia. 1 and 4 dead dams.	No effect on litter size. Dose-dependent effects on pup weights and crown-rump length. Weight of liver and spleen decreased in 1000 mg/kg group. Slight reduced performance in neurobehavioural performance.
Bernuzzi (1989)	Wistar rats (n=5-12 / group)	Rats were treated during the entire gestation period. Pups were used for neuromotor development testing within 2 weeks after birth.	0, 100, 300, 400 mg Al/kg bw/d as AlCl_3 or Al lactate; diet.	On GD 18, decreased body weights in 300 and 400 mg/kg chloride and 400 mg/kg lactate groups.	No effect on litter size. Pup mortality increased and pup weights decreased in 300 and 400 mg/kg chloride and 400 mg/kg lactate groups. Neuromotor development delayed.

Donald (1989)	Swiss Webster mice (n=16 in 3 groups)	Mice were treated during gestation and lactation and pups were used for (neurobehavioural) development testing.	25 (control), 500, 1000 mg Al/kg diet (i.e., 5-10, 100-210, 200-420 mg Al/kg bw/d; according to Donald) as Al lactate	No maternal toxicity.	No effects on pregnancy rate, litter size, sex ratio, birth rate. Pre-weaning: No effects on pup mortality, pup growth. 1000 mg/kg: effect in climbing test. Post-weaning: Effects in foot splay test, fore- and hind limb grip strength, thermal sensitivity. No effects in startle response.
Muller (1990)	Wistar rats (n=6-9 / group)	Rats were treated from GD 1-7, GD 1-14 or GD 1-21. Pups were tested for neuromotor development and learning ability.	400 mg Al/kg diet as Al lactate.	GD 1-21: decreased food consumption and body weight gain.	No effects on litter size, mortality, pup weights. Performance in negative geotaxis test (GD 1-7 and GD 1-14), locomotor coordination test and operant conditioning test (all groups) was decreased.
Misawa (1992)	THA rats (n=4 / group)	Rats were treated from GD 8-20 and male pups were used for (neuro)developmental and behavioural examinations.	0, 90, 180, 360 mg/kg bw/d of AlCl ₃ (i.e., 0, 18, 36, 72 mg Al/kg bw/d); gavage.	No effects on body weights and maternal behaviour.	No effects on reproductive parameters. No effects on pup developmental parameters. Effects on neuromotor development (180, 360 mg/kg groups)
Golub (1992)	Swiss Webster rats (n=9-14 / group)	Rats were treated during gestation and lactation and pups were used for neurodevelopmental testing. At birth pups were cross-fostered.	25 (control); 1000 mg Al/kg diet (ca. 250 mg Al/kg bw/d; according to Golub) as Al lactate.	No effects during gestation. Food intake and body weights decreased during lactation. Neurotoxic effects in 1 dam. 4 dams died after weaning.	PN day 10 onwards: decreased pup weights. Neurobehavioural effects in all foster groups. No effect on aluminium concentration in liver and brain but concentrations of manganese and iron concentrations decreased in liver.
Misawa (1993)	THA rats (n=3-4/group)	Rats were treated on GD 15 and pups were tested for (neuro)developmental and behavioural effects at an age of 4 weeks.	0, 900, 1800 mg/kg bw of AlCl ₃ (i.e., 0, 180, 360 mg Al/kg bw); gavage.	1800 mg/kg: 2 rats died after dosing. Remaining rats: no toxic effects.	No effects on implantations, birth rate, litter size. Effects on pup body weights, pinnal detachment, eye opening. Performance in auditory startle test was impaired.
Rankin (1993)	CBA mice (n=not specified)	Mice were treated from GD 10-13. Pups were cross fostered and tested for (neuro)behavioural development.	0, 200 mg/kg bw/d of Al ₂ (SO ₄) ₃ (i.e., 32 mg Al/kg bw/d); intraperitoneal injection.	Decreased body weight during exposure period. Impaired maternal care.	No effects on reproduction. Decreased pup weights that persisted in pups reared by treated mothers only. Impaired (neuro)behavioural development. Decreased activity of choline acetyltransferase in brain.
Santucci (1994)	C57B1/6J mice (n=not specified)	Mice were treated from GD 10-13 and pups were cross-fostered and used for neurodevelopmental testing.	0, 200 mg/kg bw/d of Al ₂ (SO ₄) ₃ (i.e., 32 mg Al/kg bw/d); intraperitoneal injection.	Not described	Male offspring performed less in a radial 8-arm maze test at PN day 70.

Golub (1994)	Swiss Webster mice (n=not specified)	Mice were treated during gestation and lactation. At weaning half of the pups of the 1000 mg/kg group were fed control diets, the other half the same diet as their parents. Pups were studied for effects on neurodevelopment.	7 (control), 1000 mg Al/kg diet as Al lactate (i.e., ca. 200-420 and 130 mg Al/kg bw/d in control diets, the other adult offspring, respectively; according to Golub).	No effects.	Reduced auditory startle response on PN 22 and 52. Effect on PN 52 was more pronounced in pups continuously treated with aluminium as compared to pups that were fed control diets after weaning.
Golub (1995)	Swiss Webster mice (n=40/group)	Mice were treated from GD 1 until weaning. At weaning, pups were given the same diet as their parents or were fed control diets. Pups were studied for effects on neurobehaviour.	7 (control), 500, 1000 mg Al/kg diet as Al lactate (i.e., ca. 1.4-2.9, 100-210, 200-420 mg Al/kg bw/; according to Golub)	No effects	No effects on gestation length, litter size, pup weights, pup organ weights. 1000 mg/kg: increased cage mate aggression. Long-term, not dose-dependent effects on neurobehaviour.
Agarwal (1996)	Charles River CD rats (n = 3/group)	Rats were treated from GD 5-15 and pups were studied for effects on (sexual) development.	0, 5, 25, 50, 250, 500, 1000 mg Al/kg bw/d as Al lactate; gavage.	Not described.	Transient disturbance in oestrous cycle regularity. No effects on birth weight, anogenital distance, testes weight, vaginal opening, duration of pseudopregnancy, number of superovulated oocytes and ovarian weight.
Gonda (1996)	SPRD rats (n=7-10 / group)	Rats were treated from GD 7-15. Male pups were tested in a taste aversion test and a passive avoidance learning test.	0, 2.45, 4.9, 9.8 mg/kg bw/d of Al lactate (i.e., 0, 0.2, 0.4, 0.9 mg Al/kg bw/d); subcutaneous injection	No effects	No effects on litter size, pup weights at birth, mortalities, eye and ear opening. Pup weights gain during lactation decreased in all treatment groups. No effects in taste version test. Passive avoidance test was impaired in pups of 9.8 mg/kg bw group.
Golub and German (2001)	Swiss Webster mice (n=30-40 / group)	Mice were treated from GD 1 until weaning. Offspring was fed the same diets as their parents. Female pups were evaluated in a cognitive task test and male pups in a motor developmental test battery.	7 (control), 100, 500, 1000 mg Al/kg diet as Al lactate (ca. <1, 10, 50, 100 mg Al/kg bw/d; according to Golub/German).	No effects	No effects on litter size or birth weight. 500 and 1000 mg/kg groups: Pup weight gain decreased during lactation. 1000 mg/kg group: Decreased performance in Morris Maze test and motor activity tests.

Bijlage 3: Lijst met producten

Deze lijst werd op 23/07/2014 gegenereerd via <http://contactallergy.uzleuven.be>

Cosmetische producten met:

Aluminium (& zouten)
ALUMINIUM CHLOROXYDRAAT
ALUMINIUM MAGNESIUM SILICAAT
ALUMINIUM STARCH OCTENYLSUCCINATE
ALUMINIUM STEARAAT
ALUMINIUMCHLORIDE
ALUMINIUMOXIDE
ALUMINIUMPOEDER

CNK	Product naam	Merk	Producent	Groeperingscategorie	Galenische vorm	Datum verwerking
2371-326	EUCERIN ANTI-REDNESS CORRIGERENDE FLUID SPF15	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Anti-roodheid	Emulsie	12/05/2014
	REDNESS SOLUTIONS DAILY PROTECTIVE BASE SPF15 BESCHERMENDE BASIS	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Anti-roodheid	Crème	30/10/2012
2611-382	EUCERIN DERMODENSIFYER DAGCREME SPF15	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Anti-veroudering/anti-rimpel	Crème	12/05/2014
2488-575	EUCERIN DERMODENSIFYER OOG EN LIPCONTOUR SFP15	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Anti-veroudering/anti-rimpel	Crème	12/05/2014
2754-638	EUCERIN HYALURON-FILLER DAGCREME - NORMALE TOT GEMENGDE HUID SPF15	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Anti-veroudering/anti-rimpel	Crème	12/05/2014
2754-653	EUCERIN HYALURON-FILLER OOGCONTOUR SPF10	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Anti-veroudering/anti-rimpel	Crème	12/05/2014
	REPAIRWEAR UPLIFTING SPF15 FIRMING CREAM GEMENGD/DROOG EN GEMENGD/VETTE HUID	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Anti-veroudering/anti-rimpel	Crème	05/11/2012
	REPAIRWEAR UPLIFTING SPF15 FIRMING CREAM ZEER DROGE TOT DROGE HUID	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Anti-veroudering/anti-rimpel	Crème	05/11/2012
2681-930	SERENAGE NACHT CREME	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Anti-veroudering/anti-rimpel	Crème	09/11/2012
2874-725	SUBSTIANE UV	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Anti-veroudering/anti-rimpel	Crème	18/04/2013
	YOUTH SURGE SPF15 AGE DECELERATING MOISTURIZER GEMENGD TOT DROGE HUID	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Anti-veroudering/anti-rimpel	Crème	23/10/2012
	YOUTH SURGE SPF15 AGE DECELERATING MOISTURIZER GEMENGD TOT VETTE HUID	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Anti-veroudering/anti-rimpel	Crème	23/10/2012
3093-606	EUCERIN ONDER DE DOUCHE BODYLOTION	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Bad/douche (schuim, olie, gel, 2-in-1, melk)	Emulsie	12/05/2014
2675-346	GALENCO BABY ATOPICARE RE-LIPIDERENDE BADMELK V01	Galenco Baby	Omega Pharma Belgium NV	Bad/douche (schuim, olie, gel, 2-in-1, melk)	Melk	17/08/2012
2409-845	KELUAL P LICHAAMSGEL	Ducray	SA Pierre Fabre Benelux NV	Bad/douche (schuim, olie, gel, 2-in-1, melk)	Gel	16/09/2012
2542-918	BODYSOL NORMAL PROTECT ZACHTE DEOCREME V03	Bodysol	Omega Pharma Belgium NV	Deodorantia/antiperspirantia	Crème	17/08/2012
2542-934	BODYSOL SENSITIVE PROTECT DEO ROLL-ON V02	Bodysol	Omega Pharma Belgium NV	Deodorantia/antiperspirantia	Roll-on	17/08/2012
2912-509	DEO AEROSOL SPRAY		Louis Widmer NV	Deodorantia/antiperspirantia	Spray	20/03/2014
0635-763	DEO CRÈME ANTIPERSPIRANT		Louis Widmer NV	Deodorantia/antiperspirantia	Crème	20/03/2014
1697-838	DEO DRY STICK ANTIPERSPIRANT		Louis Widmer NV	Deodorantia/antiperspirantia	Stick	20/03/2014
2375-806	DEO ROLL-ON ANTIPERSPIRANT		Louis Widmer NV	Deodorantia/antiperspirantia	Roll-on	20/03/2014
1333-319	DEO SPRAY ANTIPERSPIRANT		Louis Widmer NV	Deodorantia/antiperspirantia	Spray	20/03/2014
3049-327	DEODORANT BEAUTY DEO	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Deodorantia/antiperspirantia	Roll-on	26/05/2014

2026-656	DEODORANT GEVOELIGE HUID CREME	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Deodorantia/antiperspirantia	Crème	29/05/2013
2026-664	DEODORANT GEVOELIGE HUID ROLLER	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Deodorantia/antiperspirantia	Crème	29/05/2013
2026-680	DEODORANT INTENSE TRANSPIRATIE 7 DAGEN	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Deodorantia/antiperspirantia	Crème	29/05/2013
2025-682	DEODORANT INTENSE TRANSPIRATIE AEROSOL	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Deodorantia/antiperspirantia	Spray	29/05/2013
2973-220	DEODORANT INTENSE TRANSPIRATIE ANTI-STREPEN ROLL ON	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Deodorantia/antiperspirantia	Crème	29/05/2013
2026-755	DEODORANT INTENSE TRANSPIRATIE ROLL ON	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Deodorantia/antiperspirantia	Crème	29/05/2013
2899-664	DEODORANT STRESS RESIST	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Deodorantia/antiperspirantia	Roll-on	26/05/2014
2879-369	EUCERIN ANTI-TRANSPIRANT ROLL-ON 48U	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Deodorantia/antiperspirantia	Roll-on	12/05/2014
1424-845	EUCERIN PH5 DEODORANT ROLL-ON 24U GEVOELIGE HUID	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Deodorantia/antiperspirantia	Roll-on	12/05/2014
1424-852	EUCERIN PH5 DEODORANT SPRAY 24U GEVOELIGE HUID	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Deodorantia/antiperspirantia	Spray	12/05/2014
2030-559	PODEXINE ANTI-TRANSPIRATIE	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Deodorantia/antiperspirantia	Crème	30/05/2013
1426-261	DEPIDERM SOIN INTENSIF	Uriage	Laboratoires Dermatologiques d'Uriage	Depigmentierend	Crème	18/02/2013
2440-444	MELASCREEN ZONNECREME SPF 50+	Ducray	SA Pierre Fabre Benelux NV	Depigmentierend	Crème	06/09/2012
2652-360	SQUANORM ANTI-SCHILFERSHAMPOO	Ducray	SA Pierre Fabre Benelux NV	Haarreiniging (shampoo)	Shampoo	13/09/2012
2942-753	CICALFATE HANDEN	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Handcrème	Crème	09/05/2014
2942-756	CICALFATE HANDEN HERSTELLENDEN BARRIÈRECRÈME		SA Pierre Fabre Benelux NV	Handcrème	Crème	16/08/2013
2730-695	ANAPHASE	Ducray	SA Pierre Fabre Benelux NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Shampoo	06/09/2012
	ANTI-BLEMISH SOLUTIONS CONCEALER (4 TINTEN)	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	02/08/2012
	ANTI-BLEMISH SOLUTIONS POST-BLEMISH FORMULA	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Emulsie	26/07/2012
	ANTI-BLEMISH SOLUTIONS TALG-ABSORBEREND MASKER	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	26/07/2012
2034-270	AQUALIA THERMAL UV	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	14/05/2013
1713-940 2416-014	CICALFATE CREME	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	12/11/2012
2753-929 2753-937	CICAPLAST BAUME B5	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Balsem, conditioner	19/06/2013
2749-497	CLEANANCE LOKALE VERZORGING	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Potlood/stift	13/09/2012

2688-471	CU-ZN+ SPRAY	Uriage	Laboratoires Dermatologiques d'Uriage	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Spray	30/10/2012
2903-987	DERMACONTROL HYDRATERENDE GEZICHTSVERZORGING SPF30	Cetaphil	Galderma Benelux Belgian Branch	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	15/11/2012
2026-441	EFFACLAR A.I.	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	19/04/2013
2371-326	EUCERIN ANTI-REDNESS CORRIGERENDE FLUID SPF15	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Emulsie	12/05/2014
2611-382	EUCERIN DERMODENSIFYER DAGCREME SPF15	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	12/05/2014
2488-575	EUCERIN DERMODENSIFYER OOG EN LIPCONTOUR SFP15	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	12/05/2014
2383-491	EUCERIN HERSTELLEND VOETCREME 10% UREA	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	12/05/2014
2754-638	EUCERIN HYALURON-FILLER DAGCREME - NORMALE TOT GEMENGDE HUID SPF15	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	12/05/2014
2754-653	EUCERIN HYALURON-FILLER OOGCONTOUR SPF10	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	12/05/2014
3093-606	EUCERIN ONDER DE DOUCHE BODYLOTION	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Emulsie	12/05/2014
1583-913 1583-921	EUCERIN PH5 BODY LOTION		SA Beiersdorf NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Lotion	12/05/2014
1583-996	EUCERIN PH5 HANDCREME	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	12/05/2014
2491-223	HYDRANCE OPTIMALE UV LEGERE	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	30/10/2012
0128-256	HYDRANORME	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	08/05/2013
2761-492	HYDRAPHASE INTENSE UV LIGHT	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	19/04/2013
2761-484	HYDRAPHASE UV INTENSE RICHE	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	30/05/2013
2969-327 2969-319	IDEALIA BB CREAM	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	21/05/2013
2921-534	IDEALIA PRO VLEKKENCORRECTOR	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	21/05/2013
2336-311	KELYANE HD LIPPENBALSEM	Ducray	SA Pierre Fabre Benelux NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Balsem, conditioner	20/09/2012
2082-543	KERACNYL STOP BOUTON	Ducray	SA Pierre Fabre Benelux NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	14/09/2012
1696-640	KERATOSANE 15	Uriage	Laboratoires Dermatologiques d'Uriage	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Melk	18/02/2013
1085-125	LIPPENVERZORGING STICK UV		Louis Widmer NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Stick	20/03/2014
2027-688	MELA-D	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	19/04/2013
2935-492	MUSTELA M9 SPECIFIEKE BUSTEVERZORGING	Mustela	Laboratoires Expanscience	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	07/02/2013

2027-779	NORMADERM CAMOUFLERENDE STICK	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Emulsie	15/05/2013
2966-398	NUTRITIC INTENSE	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	26/06/2013
2854-180	PRIMALBA BILLETJESCREME	A-Derma	SA Pierre Fabre Benelux NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	14/09/2012
1662-030	PRURICED GEL	Uriage	Laboratoires Dermatologiques d'Uriage	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Gel	18/02/2013
	REDNESS SOLUTIONS DAILY PROTECTIVE BASE SPF15 BESCHERMENDE BASIS	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	30/10/2012
2766-467	SENSIPHASE AR CREME ANTI-ROODHEID	A-Derma	SA Pierre Fabre Benelux NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	19/09/2012
2025-807	TOLERIANE RIJK	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	24/06/2013
0303-362	TOLERIANE SPA	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	25/06/2013
2037-893	TOLERIANE ULTRA	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	29/10/2013
2995-785	VOLUME-FILLER DAGCREME DROGE HUID	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Emulsie	17/09/2013
2295-801	VOLUME-FILLER DAGCREME NORMALE TOT GEMENGDE HUID	Eucerin	SA Beiersdorf NV	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Emulsie	17/09/2013
	YOUTH SURGE SPF15 AGE DECELERATING MOISTURIZER GEMENGD TOT DROGE HUID	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	23/10/2012
	YOUTH SURGE SPF15 AGE DECELERATING MOISTURIZER GEMENGD TOT VETTE HUID	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Huidverzorging (dag-, nachtcrème, lippen, lichaam)	Crème	23/10/2012
	ANTI-BLEMISH SOLUTIONS CONCEALER (4 TINTEN)	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Make-up/corrigerende make-up	Crème	02/08/2012
	ANTI-BLEMISH SOLUTIONS VLOEIBARE MAKE-UP VOOR DE HUID MET PUISTJES (6 TINTEN)	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Make-up/corrigerende make-up	Emulsie	28/08/2012
3091-857 3091-865 3091-881	CC CREAM (COMPLETE CORRECTIE)	Les Couleurs de Noir	Pharma More bvba	Make-up/corrigerende make-up	Crème	12/12/2013
2689-057	COUVRANCE BEIGE CORRECTIEPENSEEL	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Make-up/corrigerende make-up	Potlood/stift	30/10/2012
2446-128 2446-136	COUVRANCE CORRECTIEPOTLOOD (2 TINTEN)	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Make-up/corrigerende make-up	Potlood/stift	25/10/2012
0246-959 1224-021 2688-166	COUVRANCE CORRECTIESTICK (3 KLEUREN)	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Make-up/corrigerende make-up	Stick	24/10/2012
	EVEN BETTER MAKE-UP SPF15 (12 TINTEN)	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Make-up/corrigerende make-up	Emulsie	23/10/2012
2918-928 2918-936	HYDREANE BB CREME	La Roche-Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Make-up/corrigerende make-up	Crème	05/07/2013
	MASCARA HIGH IMPACT	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Make-up/corrigerende make-up	Mascara	22/04/2013
	MASCARA HIGH IMPACT EXTREEM VOLUME	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Make-up/corrigerende make-up	Mascara	22/04/2013

	MASCARA HIGH LENGTH	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Make-up/corrigerende make-up	Mascara	22/04/2013
2902-518 2902-526 2902-534 2902-542	OOGSCHADUW DUO	Les Couleurs de Noir	Pharma More bvba	Make-up/corrigerende make-up	Poeder	09/04/2013
	QUICK LINER FOR EYES AUTOMATISCH POTLOOD VOOR DE OGEN (6 KLEUREN)	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Make-up/corrigerende make-up	Potlood/stift	22/12/2012
	QUICK LINER FOR EYES INTENSE AUTOMATISCH OOGPOTLOOD INTENSE KLEUREN (5 KLEUREN)	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Make-up/corrigerende make-up	Potlood/stift	22/12/2012
2037-356 2037-364 2037-372 2037-380	RESPECTISSIME OMBRE DOUCE	La Roche- Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Make-up/corrigerende make-up	Poeder	25/06/2013
2761-518 2761-534 2761-559 2761-500	TOLERIANE FOND DE TEINT CORRECTEUR COMPACT CREME	La Roche- Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Make-up/corrigerende make-up	Crème	26/06/2013
2038-008 2031-151 2031-169 2031-177 2031-326 2037-315	TOLERIANE FOND DE TEINT FLUIDE	La Roche- Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Make-up/corrigerende make-up	Crème	24/06/2013
2969-111 2969-251 2969-244 2969-236 2969-228	TOLERIANE TEINT FOND DE TEINT CREME D'EAU HYDRATANTE	La Roche- Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Make-up/corrigerende make-up	Crème	25/06/2013
2969-160	TOLERIANE TEINT POUFRE DE SOLEIL	La Roche- Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Make-up/corrigerende make-up	Poeder	29/05/2013
2934-404	VICHY HOMME CODE PURETE SCHEERSCHUIM	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Scheerproduct	Schuim	19/05/2014
2737-872	ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS 50+ MELK	La Roche- Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Melk	08/11/2012
2737-864	ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS MELK SPF30	La Roche- Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Crème	29/05/2013
2877-637	ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS SPF50+ EASY APPLICATION	La Roche- Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Spray	30/05/2013
2035-368	ANTHELIOS GEL SPF 30	La Roche- Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Gel	25/06/2013
2035-434	ANTHELIOS SPRAY SPF 20	La Roche- Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Spray	08/05/2013
2035-350	ANTHELIOS SPRAY SPF 30	La Roche- Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Spray	08/05/2013
2738-334	ANTHELIOS XL CREME SPF50+ GEZICHT MET PARFUM	La Roche- Posay	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Crème	03/04/2014
2738-342	ANTHELIOS XL CREME SPF50+ ZONDER PARFUM	La Roche-	L'Oréal Belgilux SA,	Zonneproduct	Crème	03/04/2014

		Posay	division Cosmétique Active			
2836-294	BARIESUN CREME MINERALE SPF 50	Uriage	Laboratoires Dermatologiques d'Uriage	Zonneproduct	Crème	04/03/2013
2848-927	BARIESUN STICK LARGE SPF 50+	Uriage	Laboratoires Dermatologiques d'Uriage	Zonneproduct	Stick	04/03/2013
3011-947	BARIESUN XP 50+	Uriage	Laboratoires Dermatologiques d'Uriage	Zonneproduct	Crème	25/07/2013
2658-011	BODYSOL SUN SENSITIVE PROTECT SUNMILK FOR KIDS SPF30 LICHAAM V01	Bodysol	Omega Pharma Belgium NV	Zonneproduct	Melk	22/08/2012
2658-037	BODYSOL SUN SENSITIVE PROTECT SUNMILK FOR KIDS SPF50+ LICHAAM	Bodysol	Omega Pharma Belgium NV	Zonneproduct	Melk	22/08/2012
2658-045	BODYSOL SUN SENSITIVE PROTECT SUNMILK SPF20 LICHAAM V01	Bodysol	Omega Pharma Belgium NV	Zonneproduct	Melk	22/08/2012
2658-052	BODYSOL SUN SENSITIVE PROTECT SUNMILK SPF30 LICHAAM V01	Bodysol	Omega Pharma Belgium NV	Zonneproduct	Melk	22/08/2012
2658-060	BODYSOL SUN SENSITIVE PROTECT SUNMILK SPF50+ LICHAAM V01	Bodysol	Omega Pharma Belgium NV	Zonneproduct	Melk	22/08/2012
2468-338	BODYSOL SUN SUNMILK "ANTI-DARK SPOT" SPF30 GELAAT V01	Bodysol	Omega Pharma Belgium NV	Zonneproduct	Melk	22/08/2012
2658-110	BODYSOL SUN SUNMILK "LIGHT TOUCH" SPF10 LICHAAM V01	Bodysol	Omega Pharma Belgium NV	Zonneproduct	Melk	22/08/2012
2730-059 2468-288	BODYSOL SUN SUNMILK "LIGHT TOUCH" SPF20 LICHAAM	Bodysol	Omega Pharma Belgium NV	Zonneproduct	Melk	22/08/2012
2468-296	BODYSOL SUN SUNMILK "LIGHT TOUCH" SPF30 LICHAAM	Bodysol	Omega Pharma Belgium NV	Zonneproduct	Melk	22/08/2012
3062-825	CAPITAL SOLEIL BB CREAM	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Crème	12/06/2014
2973-147 2748-572 2875-789	CAPITAL SOLEIL DRY TOUCH	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Crème	20/05/2014
2875-805	CAPITAL SOLEIL GEZICHT SPF 30		L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Crème	30/05/2013
2875-821	CAPITAL SOLEIL KIDS MELK	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Melk	11/06/2014
2036-309	CAPITAL SOLEIL MELK	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Melk	11/06/2014
2038-081	CAPITAL SOLEIL MELK SPRAY	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Melk	20/05/2014
2889-954	CAPITAL SOLEIL STICK LIPPEN SPF 30	Vichy Laboratoires	L'Oréal Belgilux SA, division Cosmétique Active	Zonneproduct	Stick	31/05/2013
	CITY BLOCK SHEER SPF25 DAGELIJKSE ZONBESCHERMING	Clinique	Estée Lauder Cosmetics NV Clinique	Zonneproduct	Crème	05/11/2012
2934-891	CLEANANCE SOLAIRE 30	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Emulsie	22/05/2014
3038-056	CREME MATIGE BESCHERMING SPF 20	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Crème	09/05/2014

2934-909	CREME ZEER HOGE BESCHERMING SPF 50+	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Crème	22/05/2014
2934-917	CREME ZEER HOGE BESCHERMING SPF 50+ ZONDER PARFUM	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Crème	06/08/2013
2660-249	CREME ZONES SENSIBLES SPF 50+	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Crème	09/11/2012
3038-072	EMULSIE MATIGE BESCHERMING SPF 20	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Emulsie	09/05/2014
2934-933 2934-941	EMULSIE ZEER HOGE BESCHERMING SPF 50+ (MET/ZONDER PARFUM)	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Emulsie	22/05/2014
3042-801	GETINTE CREME HOGE BESCHERMING SPF 30	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Crème	09/05/2014
2563-633	KIDS SKIN PROTECTION CREAM 25		Louis Widmer NV	Zonneproduct	Crème	12/03/2014
2440-444	MELASCREEN ZONNECREME SPF 50+	Ducray	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Crème	06/09/2012
3038-080	MELK SPF 30 HOGE BESCHERMING	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Melk	22/05/2014
2832-996	MINERALE CREME 50+	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Crème	30/10/2012
2934-982	REFLEXE SOLAIRE 50+ HOGE BESCHERMING VOOR GEVOELIGE HUID	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Crème	22/05/2014
3038-049	SPRAY MATIGE BESCHERMING SPF 20	Avène	SA Pierre Fabre Benelux NV	Zonneproduct	Spray	09/05/2014
2600-781	SUN CREAM 25 + LIPPENVERZORGING STICK UV 30		Louis Widmer NV	Zonneproduct	Crème	12/03/2014

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experten (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 40 leden van de pool van benoemde experten). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar info.hgr-css@health.belgium.be.