



DIOXINEN

Vastleggen van normen voor de voeding en bepalen van een aanvaardbare blootstelling

Problematiek

Preliminair rapport ten behoeve van de Hoge Gezondheidsraad

26 juni 1998

Opgesteld door:

Prof. Dr. Willems en Lic. I. Van Poucke
Vakgroep Farmacologie – Heymans Instituut
Faculteit Geneeskunde, RUG

Synthese

Aan de HGR werd door de Minister van Volksgezondheid advies gevraagd met betrekking tot het wettelijk vastleggen van normen voor maximaal toelaatbare concentraties van dioxinen in voedingswaren. Gezien de hoogdringendheid heeft de HGR, met name haar Afdeling IV, een voorlopige norm voor dioxinen in melk gedefinieerd van 5 pg TEQ/g melkvet. Dit gebeurde op basis van een eerste evaluatie van de normen gehanteerd in andere landen van de Europese Unie.

Het is echter duidelijk dat deze norm - en ook deze voor andere voedingswaren - niet los kan gezien worden van de totaal toegestane, dagelijkse inname aan dioxinen. Deze TDI ligt op dit ogenblik ter discussie en de WGO heeft de laatste jaren haar advies gewijzigd van 10 pg/kg lg/d naar 1-4 pg/kg lg/d. Volgens Nederlandse experts zou de grens bij 1 pg/kg lg/d moeten liggen. De HGR was dan ook van mening dat, om met kennis van zaken aan deze discussie te kunnen deelnemen en een wetenschappelijk onderbouwde TDI te kunnen voorstellen, het noodzakelijk was een eigen wetenschappelijke basis uit te bouwen. Voor het uitwerken van deze basis werd beroep gedaan op de Afdeling III van de HGR en de taak werd toevertrouwd aan de opstellers van dit preliminaire rapport.

De eerste taak was het aanleggen van een databank met gegevens betreffende de toxische effecten van dioxinen en hun werkingsmechanisme. Hierbij ging de aandacht in eerste instantie naar het 2,3,7,8-TCDD, het meest toxische dioxine. Deze databank wordt verder aangevuld met nieuw gepubliceerde gegevens.

Gelijktijdig werd de studie aangepakt van de mechanismen die aan de basis zouden liggen van de verschillende toxische effecten van dioxinen. Het doel hierbij is na te gaan of het principe van een drempelwaarde - beneden dewelke geen toxische effecten zouden optreden - kan aangehouden worden. Dit is belangrijk aangezien het al of niet aannemen van dit principe een impact heeft op het vastleggen van de TDI. In het kader van dit project bestaat een eerste versie van een rapport bestaande uit vijf delen: (1) Dioxinen: algemene gegevens, (2) Interactie van dioxinen met de AhR, (3) Het mechanisme van de

immunotoxische werking van dioxinen, (4) Het mechanisme van de carcinogene werking van dioxinen en (5) Het mechanisme van de teratogene werking van dioxinen. Deze rapporten zijn niet af en worden verder aangevuld op basis van de wetenschappelijke literatuur.

Er wordt verwacht dat een wetenschappelijk gefundeerd voorstel van TDI aan de HGR zal voorgelegd worden in het najaar 1998. Verder opvolgen van de wetenschappelijke evolutie blijft echter wenselijk gezien het vele studiewerk dat nog steeds op dit gebied geschiedt. Hierbij wensen wij nu reeds op te merken dat het vastleggen van een TDI, en van hieruit afgeleide normen, gepaard moet gaan met een maatschappelijke discussie over wat een aanvaardbaar risico is en welke de gepaste maatregelen zijn om deze grens te bereiken. Deze maatregelen zullen interfereren met de wijze waarop de samenleving zich nu gedraagt en voedt.

Gebruikte afkortingen

2,3,7,8-TCDD	2,3,7,8-tetrachloor-dibenzo-para-dioxine
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
AhR	<i>aryl hydrocarbon receptor</i>
g	gram
HGR	Hoge Gezondheidsraad
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
LD50	letale dosis 50 (dodelijk voor 50 dieren op 100)
NOAEL	<i>no observed adverse effect level</i>
PCB	polychloorbifenyyl
PCDD	polygechloreerd dibenzo-para-dioxine
PCDF	polygechloreerd dibenzofuraan
pg/kg	picogram per kilogram
lg/d	lichaamsgewicht per dag
TDI	<i>tolerated daily intake</i>
TEF	toxische equivalentiefactoren
TEQ	toxische equivalenten
USEPA	<i>United States Environmental Protection Agency</i>
WGO	Wereld Gezondheidsorganisatie

1. Probleemstelling

Dioxinen zijn gehalogeneerde, aromatische koolwaterstoffen. Ze zijn gewoonlijk aanwezig in het milieu als mengsels van PCDD's, PCDF's en dioxine-achtige PCB's. In functie van het type dioxine en van de blootstellingsgraad kunnen zij verschillende nadelige effecten uitoefenen op de gezondheid. Hierbij gaat de aandacht vooral naar effecten op de pre- en postnatale ontwikkeling en op het ontstaan van kanker. Het IARC van de WGO beoordeelde in 1997 het 2,3,7,8 TCDD, het meest toxische dioxine, als behorende tot groep 1 met betrekking tot carcinogeniteit, wat wil zeggen dat er voldoende aanwijzingen zouden zijn dat deze stof kankerverwekkend is voor de mens (1).

Dioxinen komen vrij in de atmosfeer bij verbranding van organisch materiaal, bij bosbranden bijvoorbeeld, en zijn dus waarschijnlijk altijd al in het milieu aanwezig geweest. Een tweede bron zijn verbrandingsmotoren en het verkeer is dan ook verantwoordelijk voor een meer diffuse contaminatie. Verder ontstaan ze als onzuiverheden bij de synthese en produktie van bepaalde chemicaliën, zoals de pesticiden uit de groep van de chloorfenolen, chloorfenoxyazijnzuren en polychloorbifenylen. Tenslotte worden ze gevormd bij verhitting en verbranding van organisch en anorganisch materiaal in de aanwezigheid van chloor. Zware metaalindustrie en huisvuilverbrandingsinstallaties zouden de voornaamste oorzaak zijn van verspreiding van dioxinen in het milieu. Beperking van hun dioxine-uitstoot is dan ook de eerste en belangrijkste maatregel om de milieubelasting te verminderen.

Na verspreiding in het milieu worden dioxinen opgenomen in de voedingsketen en komen zo bij de mens terecht. De belangrijkste bron hiervan zou melkvet zijn, melk van koeien die grazen in de buurt van afvalverbrandingsovens of van zware industrie. Voor een zuigeling is moedermelk de voornaamste bron van dioxinen. Gezien hun goede vetoplosbaarheid komen dioxinen verder terecht in alle lichaamsvetten en stapelen zich op in het lichaam. Dit leidt tot biochemische veranderingen in organen en weefsels welke een nadelige invloed uitoefenen op de gezondheid van de mens. Om de blootstelling via de voedingsketen te beperken worden dan ook normen opgelegd, maximaal toegestane concentraties aan dioxinen, voor deze voornaamste bronnen, met name voor melk en vlees.

Maximaal toegestane concentraties aan dioxinen in melk en vlees zijn afhankelijk, enerzijds, van de totale getolereerde dioxine-inname en anderzijds van het kwantitatieve belang van elke dioxine bevattende voedselbron. De eerste vraag waarop een antwoord dient gegeven te worden is dus hoe groot is deze TDI ? De bepaling van de TDI steunt in de eerste plaats op het kiezen van een referentiedosis waarvan aangetoond is dat die bij het proefdier of bij de mens juist geen schadelijke effecten op de gezondheid veroorzaakt. Een synthese van observaties bij de mens - doorgaans met belangrijke beperkingen - en van observaties bij het proefdier - doorgaans veel uitgebreider - is hierbij nuttig. Deze NOAEL wordt dan gecorrigeerd door een "onzekerheidsfactor" om tot een TDI voor de mens te komen.

De keuze van de NOAEL veronderstelt het gedetailleerd analyseren van alle beschikbare gegevens, wat het uitvoeren van een literatuurstudie veronderstelt na opstellen van een uitgebreide database. De keuze van de onzekerheidsfactor veronderstelt ondermeer een inzicht in het werkingsmechanisme van toxiciteit. Bij deze procedure wordt namelijk verondersteld dat er voor de beschouwde toxiciteit een drempeldosis bestaat beneden dewelke het toxische effect niet optreedt. Blijkt nu uit de studie van het mechanisme dat deze drempel niet bestaat dan dient men een andere procedure dan de hierboven beschreven te volgen. Op dit ogenblik lijkt men algemeen het principe van de drempeldosis te hanteren bij het vastleggen van de TDI.

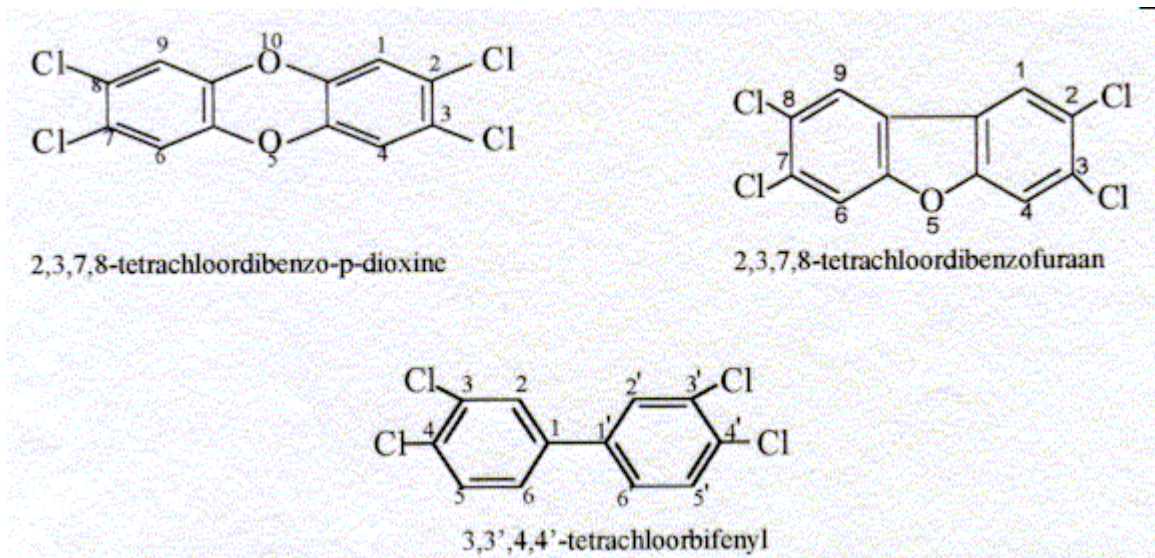
De opstellers van dit rapport, die van de HGR de opdracht hebben gekregen de vastlegging van de TDI wetenschappelijk te onderbouwen, hebben dan ook in de eerste plaats een databank aangelegd betreffende de literatuur over de toxische effecten van dioxinen en zijn, gelijktijdig, overgegaan tot de studie van de mechanismen van deze toxische effecten. Wat hier volgt is een korte samenvatting van de onderwerpen die in de verschillende delen van het eindrapport meer in detail zullen besproken worden. De verwijzingen naar de literatuur zijn beperkt gehouden.

2. Dioxinen : algemene gegevens

Het leek ons nuttig in het eindrapport een aantal algemene gegevens op te nemen waardoor de lezer niet telkens naar andere rapporten of publikaties moet teruggrijpen om bepaalde begrippen of kennis op te frissen. Hier volgt een samenvattend overzicht.

2.1 Scheikundige structuur en fysico-chemische eigenschappen

PCDD's, PCDF's en PCB's zijn gehalogeneerde tricyclische aromatische koolwaterstoffen met overeenkomstige fysische en chemische eigenschappen. De term dioxinen is een verzamelnaam voor die verbindingen. Gehalogeneerde aromatische koolwaterstoffen zijn vrijwel altijd in het milieu aanwezig als mengsels van isomeren en congenere. Dit fenomeen, gevoegd bij een overeenkomstige toxiciteit, heeft bij de risicobeoordeling geleid tot het benaderen van deze stoffen als groep.



De familie van de PCDD's bezit 75 congenen, die van de PCDF's 135. De PCB's vormen een groep van 209 congenen.

Dioxinen bezitten naast een gelijkaardige structuur, ook gelijkaardige fysico-chemische eigenschappen. Deze verbindingen zijn kleurloos en reukloos en hebben een lage dampspanning. Ze zijn chemisch stabiel, zeer resistent aan zuren, basen, oxidatie en hydrolyse, vrijwel onoplosbaar in water doch zeer lipofiel. Ze zijn eveneens thermisch stabiel met een hoge elektrische weerstand.

2.2. Blootstelling

Na uitstoot tijdens verbrandingsprocessen - branden van natuurlijke oorsprong, verbrandingsmotoren, scheikundige synthese, zware metaalindustrie en huisvuilverbrandingsovens - blijven dioxinen omwille van hun fysico-chemische stabiliteit langdurig aanwezig in het milieu. Door hun lipofiel karakter ondergaan ze bioaccumulatie in de voedselketen en gaan zo over naar de mens.

In vergelijking met de inname van dioxinen door de mens via gecontamineerde voeding, is hun inname via inhalatie of dermale absorptie van gecontamineerde partikels verwaarloosbaar. Eens opgenomen binden dioxinen zich aan lipoproteïnen in het bloed en verdelen ze snel naar de lever en het vetweefsel. Hun voornaamste eliminatieweg is via de feces. De eliminatie-halfwaardetijd van TCDD in de mens is lang, ongeveer 7 jaar. Dit brengt mede dat dioxinen ook bij de mens opgestapeld worden en dat er, bij constante blootstelling, slechts een evenwicht bereikt wordt tussen inname en uitscheiding na een 30 tal jaren.

Op grond van chemische analyses van menselijk vet en van bestanddelen van de voeding werd in 1991 berekend dat de dagelijkse blootstelling van de algemene bevolking van de Westerse wereld ongeveer 120 pg TEQ per dag bedroeg, wat 1,7 pg/kg lg/d betekent voor een gemiddelde volwassene van 70 kg (2). Hogere lichaamsvetconcentraties, dus hogere blootstelling, zijn in sommige specifieke gevallen waargenomen, bijvoorbeeld bij beroepsmatige blootstelling of na industriële accidenten. Het grootste deel, 95 tot 99%, van de dioxinen worden opgenomen via de voeding, voor de helft afkomstig van vetten in melk, boter, kaas en rundvet. Bijgevolg is reductie van het gehalte aan dioxinen in koemelkvet een efficiënte stap om de blootstelling van de bevolking aan dioxinen te doen dalen.

Men berekende dat na uitschakelen van de grootste dioxinebronnen, de zware metaalindustrie en huisvuilverbrandingsovens, de restblootstelling van de gemiddelde bevolking in Vlaanderen nog altijd ongeveer 1 pg/kg lg/d zou bedragen (1).

2.3. Toxische effecten van dioxinen

De meeste aandacht gaat hier naar het 2,3,7,8-TCDD, het meest toxische dioxine. Verschillende diersoorten vertonen een sterk verschillende gevoeligheid voor de toxiciteit van het 2,3,7,8-TCDD. Zo is, wat de acute toxiciteit betreft, de cavia het meest gevoelige proefdier en de hamster het minst gevoelige (tabel 1).

Tabel 1: De toxiciteit van 2,3,7,8-TCDD bij verschillende diersoorten: LD50 in µg/kg lg (3).

Diersoort	LD50
Cavia	0.6-2.5
Rat	4
Aap	22-320
Konijn	115-275
Muis	114-280
Hamster	1150-5000

Deze verschillen zouden te wijten zijn aan species-afhankelijke verschillen in absorptie, distributie en metabolisme en aan verschillen in weefsel-specifieke gevoeligheid. Kwantitatieve extrapolatie van het proefdier naar de mens is dus een probleem. Zeker is dat de mens niet tot de meest gevoelige soorten behoort.

Bij repetitieve toediening van 2,3,7,8-TCDD aan proefdieren worden uiteenlopende effecten gezien. Haarverlies, gewichtsverlies en sterfte treden op. Bij zeer lage concentraties is er enzyminductie, in het bijzonder inductie van leverenzymen (cytochroom P450), interferentie met de hoeveelheid schildklierhormoon, wijzigingen in de concentraties aan vitamine A en K in het bloed en onderdrukking van de immuniteit. Daarnaast is er een verhoogde incidentie aan kanker, voornamelijk van leverkanker. Verder verlaagt het 2,3,7,8-TCDD de fertiliteit en stimuleert het de ontwikkeling van endometriose. Blootstelling *in utero* geeft aanleiding tot tal van aangeboren afwijkingen, voornamelijk van organen van ectodermale afkomst, bijvoorbeeld het centrale zenuwstelsel. Dioxinen zouden niet genotoxisch zijn.

Wat de mens betreft kent men als gevolgen van blootstelling vooral chlooracne. Verder vreest men het optreden van endocriene storingen, immunosuppressie en teratogene en carcinogene effecten.

Verscheidene recente studies geven aan dat dioxine bijdraagt tot een verhoogd voorkomen van kankers, vooral kankers van de zachte weefsels. Op die basis oordeelde het IARC in 1997 dat het 2,3,7,8-TCDD dient geklasseerd te worden in groep 1 met betrekking tot carcinogeniteit, wat wil zeggen dat er voldoende aanwijzingen zijn dat deze stof kankerverwekkend is voor de mens.

Daarnaast hecht men veel belang aan de mogelijke gevolgen van blootstelling *in utero* en via de moedermelk. Bij de Yusho- en Yu-Cheng-incidenten, respectievelijk in Japan en Taiwan, was er een hoge blootstelling aan PCB's, PCDD's en PCDF's van zuigelingen via de moeders en werden er diverse effecten waargenomen: een laag geboortegewicht, hyperpigmentatie, verhoogde frequentie aan bronchitis en achterstand in ontwikkeling (4). Uit studies uitgevoerd in Nederland bleek dat zuigelingen met de hoogste prenatale blootstelling aan dioxinen gedurende een zekere tijd lager scoorden dan anderen op het gebied van neurologische en psychomotorische ontwikkeling en dat ze een veranderde immuunfunctieparameters vertoonden. Bij de zuigelingen met de hoogste postnatale blootstelling vielen eveneens subtiele signalen waar te nemen van een suboptimale neurologische en psychomotorische ontwikkeling en van veranderingen in de schildklierhormoonstatus en in immunologische functies. De interpretatie van deze waarnemingen blijft echter moeilijk aangezien de observaties binnen het bereik van de klinische referentiewaarden bleven. De mediane dagelijkse dosis voor de moeders behorende tot de hogere blootstellingsgroep bedroeg 0,003 ng TEQ/kg lg/d (5).

2.4. Toxische-equivalentiefactoren

Het blijkt dat de aanwezigheid van chloor op de laterale 2,3,7,8-posities van PCDD's en PCDF's essentieel is voor hun dioxine-toxiciteit. Dit is het geval voor 7 van de 75 congenen van de PCDD's en 10 van de 135 congenen van de PCDF's. Het vermogen van de 209 PCB-congenen om een dioxine-achtige werking uit te oefenen loopt uiteen, voor 13 PCB's is de potentie aanmerkelijk groter dan voor de overige.

Kwantificering van de globale toxiciteit van een mengsel aan dioxinen gebeurt dan op basis van TEF waarden toegekend aan elk dioxine afzonderlijk. Het 2,3,7,8-TCDD is hierbij als meest toxische stof de referentieverbinding en krijgt een TEF waarde van 1. De TEF-waarden worden afgeleid uit gegevens afkomstig van *in vitro* en *in vivo* onderzoek naar acute-, sub-chronische- en chronische toxiciteit, en naar carcinogene en teratogene werking. De berekende waarden verschillen echter van het ene toxisch *end point* tot het andere en er was internationaal overleg nodig om tot één TEF-waarde per dioxine te komen. TEF waarden liggen dus niet onveranderbaar vast. Kwantificering van de blootstelling aan een mengsel aan dioxinen wordt dan uitgedrukt in toxische equivalenten. TEQ-waarden worden verkregen door de aangetroffen concentratie van elke component in het mengsel te vermenigvuldigen met zijn bijbehorende TEF-waarde en de globale TEQ waarde is de som van alle individuele TEQ waarden. Hierbij gaat men er van uit - wat niet altijd zeker is - dat er een additief effect bestaat wat de toxiciteit van de verschillende congenere betreft. De volgende toxiciteitsequivalentiefactoren voor PCDD's en PCDF's werden voorgesteld (6):

PCDD's	
2, 3, 7, 8-Tetrachloordibenzodioxine (TCDD)	1
1, 2, 3, 7, 8-Pentachloordibenzodioxine (PeCDD)	0,5
1, 2, 3, 4, 7, 8-Hexachloordibenzodioxine (HxCDD)	0,1
1, 2, 3, 7, 8, 9-Hexachloordibenzodioxine (HxCDD)	0,1
1, 2, 3, 6, 7, 8-Hexachloordibenzodioxine (HxCDD)	0,1
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-Heptachloordibenzodioxine (HpCDD)	0,01
Octachloordibenzodioxine (OCDD)	0,001

PCDF's	
2, 3, 7, 8-Tetrachloordibenzofuraan (TCDF)	0,1
2, 3, 4, 7, 8-Pentachloordibenzofuraan (PeCDF)	0,5
1, 2, 3, 7, 8-Pentachloordibenzofuraan (PeCDF)	0,05
1, 2, 3, 4, 7, 8-Hexachloordibenzofuraan (HxCDF)	0,1
1, 2, 3, 7, 8, 9-Hexachloordibenzofuraan (HxCDF)	0,1
1, 2, 3, 6, 7, 8-Hexachloordibenzofuraan (HxCDF)	0,1
2, 3, 4, 6, 7, 8-Hexachloordibenzofuraan (HxCDF)	0,1
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-Heptachloordibenzofuraan (HpCDF)	0,01
1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-Heptachloordibenzofuraan (HpCDF)	0,01
Octachloordibenzofuraan (OCDF)	0,001

3. Werkingsmechanismen

Er bestaat een uitgebreide toxicologische, biochemische en moleculair biologische literatuur met betrekking tot de mechanismen van toxiciteit van dioxinen en deze literatuur groeit constant aan. Kenmerkend is de grote complexiteit van de bevindingen waarbij het vrij moeilijk blijft hierin een consequent samenhangende, éénduidige structuur terug te vinden. De meeste aandacht gaat naar de interactie met de Ah receptor maar zonder dat van daaruit alle toxiciteit kan verklaard worden. Hier volgt een korte samenvatting van de meest voorkomende hypothesen.

3.1. Interactie met de aryl hydrocarbon receptor

Het best beschreven biochemische proces is dat waarbij 2,3,7,8-TCDD binnen dringt in de cel en er reageert,

reversibel en met hoge affiniteit, met de cytoplasmatische Ah receptor (7). Het AhR-TCDD complex ondergaat vervolgens een translocatie naar de celkern waar het reageert met regulatorische sites van het DNA. Hierop ontstaat verhoogde expressie van bepaalde genen coderend voor twee functionele groepen: bio-transformatie-enzymen en factoren die de celdifferentiatie en celproliferatie beheersen. Wat herhaaldelijk terugkeert in de literatuur is dat de dosis waarbij enzyminductie begint op te treden zeer sterk kan verschillen van het ene enzymstelsel tot het andere.

In het algemeen wordt dit biochemisch proces en zijn rechtstreekse gevolgen in verband gebracht met abnormaal celmetabolisme en celgedrag, abnormale groei en maligne onttaarding. Wat de precieze, opeenvolgende processen zijn die zich voordoen, nadat het TCDD-receptorcomplex verschillende genen geactiveerd heeft tot aan het ontstaan van de klinische effecten, blijft echter relatief onbekend. Wel lijkt het alsof dioxinen nog reageren met andere celspecifieke factoren die dan bepalend zijn voor de mate en de wijze waarop de cel op de AhR binding zal reageren.

3.2. Mechanisme van carcinogeniteit

Verschillende hypothesen kunnen hierover geformuleerd worden. Enerzijds veronderstellen ze een activatie of deregulatie van celgroei en celproliferatie, via de vermelde geïnduceerde factoren of als reactie op directe celtoxiciteit. Anderzijds dient er gelijktijdig een initiërende celmutatie op te treden uitgelokt door invloeden onafhankelijk van de dioxinen of door een verhoogde dioxine-geïnduceerde vorming van carcinogenen. Via interactie met de Ah receptor ontstaat namelijk inductie van bepaalde isoenzymen van het cytochroom P-450 systeem, bijvoorbeeld het CYP1A1 en CYP1A2. Deze fase-I enzymen komen tussen in het oxidatieve metabolisme van een hele reeks xenobiotica en medieren de activatie van pro-carcinogenen tot carcinogenen. AhR stimulatie leidt eveneens tot activatie van proteïne-kinases waardoor verhoogde gehalten ontstaan in de cel van oncogenen met een belangrijke deregulatie van de celgroei. Analoog hiermede is de proliferatie van de schildklier, met tumorvorming, als reactie op een versnelde afbraak - door enzyminductie - van schildklierhormoon. Dit zijn mechanismen die compatibel zijn met een kanker promotor-effect waarvoor een drempelwaarde kan aanvaard worden (8).

3.3. Mechanisme van reproductietoxiciteit

Na interactie met de Ah receptor zou er een vermindering optreden van het aantal oestrogeenreceptoren, terzelfdertijd zou er een verhoogde afbraak plaats vinden van circulerend oestrogeen en progesteron. Dit heeft een impact op de vruchtbaarheid maar zou, anderzijds, beschermend moeten werken tegen het ontstaan van oestrogeen-dependente tumoren.

Teratogene effecten zijn waarschijnlijk het gevolg van celtoxiciteit en van deregulatie van celgroei en celdifferentiatie. De vraag kan gesteld worden of dit ook aan de basis ligt van een tijdelijke lichte achterstand in neurologische en psychomotorische ontwikkeling?

3.4 Mechanisme van immunotoxiciteit

Dioxinen veroorzaken een verlies aan weefsel van de thymus, milt en lymfeknopen met dalen van de cellulaire en humorale immuniteit. Voor een deel zou dit het resultaat zijn van nog onvoldoend gekende mechanismen geïnduceerd door interactie met de Ah receptor, maar voor een deel ook van andere nog niet gekende mechanismen.

Daling van de immuniteit zou bevorderend werken op de ontwikkeling van kanker.

4. *Getolereerde dagelijkse inname*

Voor zover de interactie met de Ah receptor essentieel is voor het ontstaan van de toxische effecten van dioxinen kan men, gezien de reversibele hoge affiniteitsinteractie van beide componenten, aanvaarden dat er een drempelwaarde bestaat beneden dewelke er praktisch geen effectinitiatie ontstaat. Ondanks de onzekerheden in verband met de AhR-hypothese, wordt dit drempelprincipe impliciet toegepast bij het vastleggen van de TDI, de dosis die dagelijks mag ingenomen worden zonder dat er onmiddellijke of op termijn nadelige effecten verwacht worden.

Hierbij wordt in een eerste stap men een referentie dosis - een NOAEL - gekozen waarvan men, op basis van experimentele of observationele bevindingen, kan aannemen dat bij repetitieve blootstelling aan deze TEQ-dosis van dioxinen geen nadelige effecten te verwachten zijn. Vervolgens past men hierop onzekerheidsfactoren of *assessment factors* toe om te extrapoleren naar de mens, naar de algemene bevolking of naar bepaalde doelgroepen. Bij extrapolatie van het dier naar de mens bevat deze

onzekerheidsfactor twee elementen: de eerste drukt de onzekerheid uit bij extrapolatie van één species naar een ander, de tweede houdt rekening met de variabiliteit binnen de doelgroep, bijvoorbeeld binnen de algemene bevolking. Het geheel wordt soms veiligheidsfactor genoemd alhoewel dit geen echte veiligheidsmarge creëert. Het resultaat van de deling van de geselecteerde NOAEL door de gekozen onzekerheidsfactor geeft de TDI voor de individuen behorende tot de doelgroep. Het is dus duidelijk dat de TDI geen vaststaande waarde heeft maar kan variëren op basis van nieuwe wetenschappelijke bevindingen, hun interpretatie of van een veranderde houding tegenover de gebruikte onzekerheidsfactor. Gezien het bovenstaande is het niet verwonderlijk dat verschillende landen verschillende tolerantiegrenzen hanteren. Dit is in feite niet zo erg op voorwaarde dat de TDI keuze duidelijk geëxpliciteerd wordt en continu in vraag wordt gesteld. Dit is een taak van de verantwoordelijke adviesinstanties, voor België de HGR.

Een overzicht uit 1991 vermeldt de volgende vastgelegde TDI waarden (9):

- WGO, 1990: 10 pg/kg lg/dag op basis van de geschatte NOAEL bij de mens van 100 en een onzekerheidsfactor van 10.
- De meeste Europese landen: 1-10 pg/kg lg/dag.
- Nederland, 1982: 4 pg/kg lg/dag op basis van hepatotoxiciteit bij het dier aan 1000 en een onzekerheidsfactor van 250.
- Scandinavische landen: 5 pg/kg lg/dag.
- Canada: 10 pg/kg lg/dag op basis van een NOAEL bij het dier van 1000 en een onzekerheidsfactor van 10×10 .
- Japan: 100 pg/kg lg/dag op basis van waargenomen klinische effecten bij patiënten.

Recent werden voorstellen geuit om deze blootstellingsgrens te verlagen:

- WGO, 1998: 1-4 pg/kg lg/dag op basis van de laatste epidemiologische gegevens betreffende de nadelige effecten van dioxinen op de neurologische ontwikkeling en het endocrien systeem (10).
- Nederlandse Gezondheidsraad, 1996: 1 pg/kg lg/dag op basis van een geschatte NOAEL van 50 pg/kg lg/dag voor veranderingen in de cognitieve ontwikkeling en ontstaan van endometriose bij de Rhesus-aap en van een onzekerheidsfactor van 5×10 (5). De resultaten van het epidemiologisch onderzoek, met blijkbaar afwijkingen bij zuigelingen en hun moeders, waarbij de moeders gemiddeld blootgesteld waren aan 3 pg/kg lg/dag, geeft een verdere onderbouw aan deze advieswaarde.

In tegenstelling tot deze besluitvorming volgt de USEPA een verschillende redenering. Zij aanvaarden geen drempelwaarde voor carcinogene effecten, wat ook het werkingsmechanisme is, en passen een lineaire extrapolatie naar nul toe. Op basis van deze *linear low dose extrapolation* komen zij tot een virtual safe dose van 0,006 pg/kg lg/dag wat in hun ogen de dagelijkse dosis is waarbij op één miljoen blootgestelde individuen één supplementair geval van kanker zou optreden, een risico dat ze tolereren (11). Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat de USEPA begint af te stappen van deze vorm van risicoberekening. De *linear low dose extrapolation* wordt minder en minder gebruikt om een soort van TDI te berekenen dan wel om stoffen onderling te vergelijken op basis van hun *cancer potency* en zo prioriteiten van actie vast te leggen.

5. Besluit

Het opleggen van normen voor dioxinen in de voeding - maximaal toegelaten concentraties in melk, vlees, vis, ... - veronderstelt het voorafgaandelijk vastleggen van een getolereerde, maximale, dagelijkse inname van dioxinen voor de mens. Het feit dat verschillende officiële instanties tot verschillende TDI waarden komen illustreert de onzekerheden die bij dergelijke vastleggingen optreden. Deze onzekerheden zijn gebonden aan de beschikbaarheid van wetenschappelijke observaties bij het proefdier of bij de mens, aan de interpretatie van deze waarnemingen en aan de keuze van de toe te passen extrapolatiefactoren.

De HGR heeft aan de opstellers van dit preliminaire rapport de opdracht gegeven de relevante wetenschappelijke gegevens met betrekking tot de dioxinen op te zoeken, een studie te maken van de mechanismen van de dioxine-toxiciteit en een TDI waarde voor te stellen. Dit preliminaire rapport geeft een overzicht van de problemen waarmee men geconfronteerd wordt en vermeldt de huidige stand van zaken met betrekking tot de keuze van TDI's door andere landen of door internationale organismen. Er wordt verwacht dat een wetenschappelijk onderbouwd voorstel voor een Belgische TDI beschikbaar zal zijn in het najaar van 1998.

Bibliografie

1. Schoeters G, Cornelis C, De Fré R, et al.

Studie van gezondheidsaspecten en gezondheidsrisico's ten gevolge van de milieuverontreiniging in de Neerlandwijk te Wilrijk. Samenvattend rapport VITO, 1998.
 2. Theelens RMC, Van der Heijden CA, Sangster B.

Dioxinen, milieu en gezondheid. Ned Tijdschr Geneesk 1990 ;134 :627-31.
 3. Van der Heijden CA.

Hoe giftig is dioxine voor de mens ? Ned Tijdschr Geneesk 1991 ;135 :1860-95.
 4. Rogan WJ, Gladen BC, Hung KL, Koong SL, Shih LY, Taylor JS, Wu YC, Yang D, Ragan NB, Hsu CC.

Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. Science 1988 ;241 :334-6.
 5. Commissie Risico-evaluatie van stoffen/dioxinen.

Dioxinen : polygechloreerde dibenzo-p-dioxinen, dibenzofuranen en dioxine-achtige polychloorbifenylen. Rijswijk. Gezondheidsraad. 1996 ; 1996/10.
 6. Safe SH.

Polychlorinated biphenyls (PCB's), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs), and related compounds : environmental and mechanistic considerations which support the development of toxic equivalency factors (TEFs). Critical reviews in toxicol 1990 ;21 :51-88.
 7. Rowlands JC, Gustafsson JA.

Aryl hydrocarbon receptor-mediated signal transduction. Crit Rev Toxicol 1997 ; 27 :109-34.
 8. Lucier G, Vainio H, Magee P, McGregor D, McMichael AJ.

Mechanisms of carcinogenesis in risk identification. 116th ed. Lyon : IARC scientific publications ; 1992 ; Receptor-mediated carcinogenesis. P. 87-106.
 9. Theelen RMC, Knaap AGAC, Sangster B.

Dioxine ; een norm aanbevolen door de Wereldgezondheidsorganisatie. Ned Tijdschr Geneesk 1991 ;135 :875-7.
 10. WHO experts re-evaluate health risks from dioxins. Press release 1998.
 11. Roberts L.

Dioxin risks revisited. Science 1991 ;291 :624-6.
-