



ADVIES HOGE GEZONDHEIDSRaad
Werkgroep Dioxinen B

22 november 2000

Onderwerp: Aanwezigheid van dioxine in humaan bloed. Onderzoek door professor Schepens. Actiecomité ter Beveiliging van het Leefmilieu op de Linkeroever en in het Waasland.
Brief vanwege Mevrouw Aelvoet, Minister voor Consumentenzaken, Volksgezondheid en
Referte: Leefmilieu van 16 oktober 2000, met in bijlage een brief van het Actiecomité van 2 juni 2000 (Contactpersoon: Dr. H. Nimmegeers).

Advies

1. Professor Schepens bevestigt dat hij in 1998 een analyse uitvoerde op 500 serumstalen van het Bloedtransfusiecentrum UZA, na menging. Hij vond een gehalte aan zeven merker PCB's (PCB 28, 52, 101, 118, 138, 153, 180) van 2,8 nanogram PCB/ml serum (SD 0,32), of 456 nanogram PCB/g vet (SD 52), op basis van een vetgehalte van 6,1 g/L. Deze cijfers liggen in de grootteorde van andere door hem uitgevoerde analyses en ook van resultaten gepubliceerd in de literatuur.
2. Uit de literatuur weet men dat de concentraties aan dioxinen, met name PCDD en PCDF, in humane vetten ongeveer 10-30 pg TEQ TCDD/g vet bedragen. Dezelfde concentraties kunnen in bloedvet verwacht worden.
3. Projecten waarbij dergelijke analyses zouden herhaald worden — meer bepaald bij bloeddonoren en bij zwangere op het ogenblik van de bevalling — werden voorgelegd door de HGR op het ogenblik van de dioxinecrisis in 1999. Bij gebrek aan kredieten konden zij tot nu toe niet uitgevoerd worden. Op dit ogenblik zijn initiatieven genomen om deze projecten alsnog te kunnen uitvoeren, op voorwaarde dat de aangesproken instellingen de kredieten nu wel zullen toekennen.
4. Toepassen van de normen van 200 ng PCB/g vet (voor vleeswaren) en van 5 pg TEQ TCDD/g vet (voor melk) op bloed van bloeddonoren is fout. Deze normen slaan op voedingswaren die potentieel dagelijks worden ingenomen, wat niet het geval is bij transfusie van bloedelementen. Vernietigen van bloed omdat het deze normen overschrijdt zou, tenzij in extreme gevallen, een blunder zijn. De aanbrenge van deze contaminanten ter gelegenheid van een bloedtransfusie is verwaarloosbaar ten opzichte van de reeds aanwezige hoeveelheden als gevolg van dagelijkse blootstelling via ander wegen. Het algemeen kenbaar maken van deze resultaten heeft weinig zin. Men mag daarbij niet uit het oog verliezen dat deze voedingsnormen niet toxicologisch onderbouwd zijn.
5. Zoals Mevrouw de Minister weet buigt de HGR zich, in samenwerking met de bevoegde administratie, over toxicologisch onderbouwde normen voor PCB's in voedingswaren, wat terzelfder tijd een confrontatie is met de problematiek van toxicologisch onderbouwde normen voor dioxinen. Normen die toxicologisch degelijk onderbouwd zijn bestaan in vrijwel geen enkel Europees land en het formuleren van een voorstel dat Europees zou kunnen aanvaard worden lijkt niet eenvoudig.

Argumentatie bij het uitgebrachte advies

De vraag in onderwerp werd, na voorbereiding door deskundigen, behandeld door de Werkgroep Dioxinen B, Hoge Gezondheidsraad, in zijn vergadering van 22 november 2000.

1. PCB en dioxineconcentraties in het bloed van bloeddonoren

Professor Schepens bevestigt dat hij in 1998 een analyse uitvoerde op 500 serumstalen van het Bloedtransfusiecentrum UZA, na menging. Hij vond een gehalte aan zeven merker PCB's (PCB 28, 52, 101, 118, 138, 153, 180) van 2,8 nanogram PCB/ml serum (SD 0,32), of 456 nanogram PCB/g vet (SD 52) op basis van een vetgehalte van 6,1 g/L (triglyceriden, cholesterol

en cholesterolesters en fosfolipiden). Deze resultaten zijn vergelijkbaar met resultaten uit de studie "Milieu en Gezondheid" bij 50 tot 60 jarige vrouwen uit Hoboken, Wilrijk en Peer: 2,9 ng PCB/ml serum (SD 0,66) of 412 ng PCB/g vet (SD 97)(N=47). Bij 52 zwangere vrouwen (20-38 jaar) uit dezelfde streek werden cijfers gevonden van 1,5 ng PCB/ml serum (SD 0,87). Al deze cijfers liggen in de grootteorde die men kan verwachten uitgaande van andere, gepubliceerde analysesresultaten, waar men het PCB gehalte bepaalde in humane, biologische vloeistoffen.

Uit de literatuur blijkt dat in onze geïndustrialiseerde samenleving biologische vloeistoffen niet alleen deze PCB's bevatten doch ook de klassieke dioxinen, met name PCDD's, PCDF's en dioxineachtige PCB's. Gezien de grootte vetoplosbaarheid van deze stoffen en hun snelle verdeling in het organisme vindt men voor deze stoffen concentraties van dezelfde grootteorde in de vetten van de verschillende lichaamsvloeistoffen. Tabel 1 geeft enkele representatieve cijfers, waarbij ook enkele uit het meest recente Vlaamse gezondheidsonderzoek. De cijfers van Prof. Schepens zijn dus niet uitzonderlijk.

Verder bestaan er weinig of geen cijfers voor PCB en dioxineconcentraties in bloedvet voor België. Plannen bestaan om nieuwe analyses te laten uitvoeren op de verschillende transfusiederivaten (Prof. Schepens en RK Brussel), bij bloedgevers (Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid, Brussel) en bij zwangere vrouwen op het ogenblik van de bevalling (Kliniek voor Verloskunde en Vrouwenziekten, UZ, Gent). Alleen is het nog niet zeker dat voor de twee laatste projecten de nodige kredieten kunnen verkregen worden om deze analyses uit te voeren.

Gezien de relatieve stabiliteit van deze stoffen in het menselijk organisme zijn deze cijfers een waardemeter voor de graad van blootstelling aan deze stoffen. Men stelt algemeen vast dat deze concentraties in functie van de tijd dalen omwille van de steeds betere controle van de verspreiding van deze stoffen. Wanneer wij de cijfers van tabel 1 vergelijken met de concentratielimieten in voedingswaren van 200 ng merker PCB/g vet — opgesteld tijdens de Belgische dioxinecrisis in 1999, meer speciaal voor vlees — en van 5 pg TEQ TCDD (dioxinen)/g vet — voordien vastgelegd, meer speciaal voor melk — dan is het duidelijk dat de lichaamsconcentraties van deze stoffen bij de mens deze limietwaarden overschrijden. Dit betekent dat de mens, voor het criterium dioxinen en PCB, niet geschikt is om dagelijks, over een lange periode, geconsumeerd te worden.

Deze laatste conclusie kan terecht als schokkend ervaren worden, maar ze wordt *de facto* getrokken in de nota in de bijlage van de referentie: 1) *Wij vragen minstens dezelfde norm voor donorbloed als deze voor voedingswaren (200 ng PCB/g bloedvet en 5 pg TEQ TCDD/g bloedvet, n.v.d.r) en 2) Wij vragen dat donorbloed dat de norm overschrijdt vernietigd wordt.* Deze twee eisen, waarbij donorbloed gelijk geschakeld wordt aan voedingswaren, zijn ongegrond. Vooreerst zijn de vermelde normen — uiteindelijk "kwaliteitsnormen" niet gebaseerd op wetenschappelijk onderbouwde gezondheidsoverwegingen — niet hanteerbaar in het geval van donorbloed en, nog belangrijker, dient men de therapeutische voordelen van transfusie van bloedelementen af te wegen tegen een mogelijk verhoogd risico op gezondheidsschade door de aanwezige contaminatie. Ingaan op die twee eisen zou op korte termijn de bloedbanken volledig droog leggen met ernstige, soms letale gevolgen voor diegenen die de essentiële bloedelementen dringend nodig hebben.

Tabel 1: enkele cijfers met betrekking tot de concentraties aan dioxinen en PCB's in menselijke lichaamsvochten te wijten aan achtergrondbelasting. Gemiddelden of medianen worden gegeven om een idee van grootte-orde te geven. Deze tabel heeft niet de pretentie volledig te zijn.

Biologisch midden	Regio	PCDD/F	Coplan PCB	Som dioxinen	Merker PCB
Moedermelk	Nederland (1) Duitsland (2) Denemarken (2)	pg TEQ/g vet 30.6 16.7 16.7	pg TEQ/g vet 14.8 31.7 17.2	pg TEQ/g vet 46.9	ng/g vet 640
	WHO (2) Japan (2) UK (2) Zweden (2)	20.6 58 21-24 7-12	21 96 10-12 12-26		
	Nederland (31) USA (2) Industrielanden	31 17	80 35		

Bloed	België (3) België (4) Duitsland (5) USA (6)	49 19 5.5	25 9.1 1.4 ng/g	10-35 74	456
Lichaamsvet	(7)	10 – 30	10 – 60	20 - 90	
	(8)	57	116		
Serum	(7)	16.1			

- (1) Patandin et al., Environ Health Perspect 1999; 107: 45
(2) Alcock et al., Chemosphere 1998; 37; 8: 1457-1472
(3) Onderzoek Schepens 1998
(4) Milieu en Gezondheidsstudie in opdracht van de Vlaamse Overheid, november 2000
(5) Pöpke et al., Chemosphere 1996; 32:575 - 582
(6) Longnecker et al., Annu Rev Public Health 1997; 18: 211-244
(7) WHO-IPCS, Food Addit Contam 2000; 17: 223 – 240
(8) Duarte-Davidson et al., Arch Environ Contam Toxicol 1993; 24: 100 - 107

2. Kritische evaluatie van de gehanteerde limietwaarden van 200 ng PCB/g vet en 5 pg TEQ TCDD/g vet:

Tijdens de dioxinecrisis werd de Belgische overheid plots geconfronteerd met het feit dat zij geen normen had voor dioxinen in voedingsmiddelen, tenzij in melk, en geen enkele norm voor PCB's. Ook Europa was zeer verdeeld op dat gebied. Om een referentiekader te scheppen, waarin men regulerend zou kunnen optreden om de crisis te beheersen, diende men dan ook snel tot een norm te komen die door Europa aanvaardbaar zou zijn. Hierbij werd door Belgische deskundigen, in overleg met Europese experts, in een korte procedure het volgende voorgesteld:

- Laat ons voor deze crisis een toegelaten dagelijkse inname (TDI) aan dioxines aanvaarden van 4 pg TEQ TCDD/kg lichaamsgewicht/dag, de bovengrens voorgesteld door de WGO (WHO-IPCS, Food Addit Contamin 2000;17:223-24).
- Verder nemen wij een dagelijkse inname van dierlijke vetten aan van 1 g/kg lichaamsgewicht/dag.
- Hierdoor komt de norm voor dioxinen in dierlijke vetten in het algemeen op 4 pg TEQ TCDD/g vet, wat ongeveer overeenkwam met de norm voor melkvetten zoals gehanteerd in verschillende Europese landen. Gezien in een beperkt aantal stalen 50.000 maal meer merker PCB's werden gevonden dan de TEQ som van PCDD en PCDF, leidde men uit de norm van 4 pg TEQ TCDD/g vet een norm af van 200 ng PCB/g vet.
- De waarde van 200 ng PCB/g vet was op zich geen absolute bovengrens, het was alleen de aanduiding dat men bij overschrijding ook de dioxine TEQ's diende te meten om te zien of de grens van 4 pg/g vet al dan niet overschreden was. Het gevaar voor de volksgezondheid lag in de eerste plaats bij de dioxinecongeneren en slechts in de tweede plaats bij de andere PCB's.

Europa, dat bij gebrek aan wetenschappelijk goed onderbouwde concentratiegrenzen gelukkig was dergelijk compromis voorgeschoteld te krijgen, aanvaardde het. Er werd vervolgens altijd gestart met PCB metingen, slechts uitzonderlijk gevolgd door dioxineanalyses die veel complexer zijn en duurder. Op die manier ging de norm van 200 ng PCB/g vet een eigen leven leiden. De norm van 200 ng PCB/g vet is dus geen *health based* norm gebaseerd op een diepgaande gevaarsanalyse en kan aldus niet zo maar overgedragen worden op andere lichaamsvetten. Hierbij kunnen wij vermelden dat de Werkgroep Dioxinen B, HGR, zich op dit ogenblik buigt over de problematiek van een PCB *health based* norm in verschillende voedingswaren, waarbij tevens de snel opgestelde norm voor dioxinen terug in vraag wordt gesteld.

Daarnaast is het belangrijk te noteren dat, zelfs in hun onvolkomenheid, de hierboven vermelde normen slechts toepasbaar zijn op voedingswaren omdat die potentieel dagelijks kunnen ingenomen worden over een vrij lange periode (zelfs over een hele levensduur). Ze zijn dus niet toepasbaar op éénmalige of sporadische inname, zoals bij een toediening van bloedelementen. Dit geldt voor alle stoffen in het algemeen maar nog meer voor dioxinen en PCB's die een lange

verblijfsduur in het organisme kennen. De toxiciteit van deze stoffen is met name niet gebonden aan de punctuele inname — tenzij in uitzonderlijke omstandigheden — doch wel aan de totale hoeveelheid die zich in het lichaam heeft opgestapeld. Bij éénmalige blootstelling dient men dus na te gaan in hoeverre deze de totale lichaamsbelasting significant verhoogt of niet.

3. Aanbreng van vetten, en hiermede van PCB's en dioxinen, via het gebruik van bloed en bloederivaten.

Voor dit document wordt de totale lichaamsbelasting aan dioxinen (PCDD + PCDF + dioxineachtige PCB) en merker PCB's geschat op basis van de gemiddelde waarden van respectievelijk 55 pg TEQ TCDD/g vet en 456 ng PCB/g vet (tabel 1). Deze lichaamsbelasting bedraagt bijgevolg 660.000 pg TEQ TCDD en 5.472.000 ng PCB voor een persoon van 60 kg, met een gemiddeld vetgehalte van 20%.

Voor de mogelijke aanbreng van dioxinen via plasma steunen wij op het cijfer van 90 pg TEQ TCDD/g vet (tabel 1). Voor de aanbreng van PCB's steunen wij op het cijfer van 558 ng PCB/g vet (gemiddelde waarde + 2 SD, analyses van Schepens). Op basis van gemiddeld 0,8 % vet (Scientific tables, Documenta Geigy, 1962) geeft dit per 100 ml plasma 72 pg TEQ TCDD en 446 ng PCB.

Bloed wordt niet als dusdanig toegediend maar, afhankelijk van de therapeutische indicatie, als concentraat van plaatjes (plaatjesconcentraten), rode cellen (erythrocytenconcentraten) of als virusgeïnactiveerd plasma. Bloed dat een duidelijke, afzonderlijke vetlaag bevat wordt niet gebruikt voor transfusiedoeleinden.

Het meest gebruikt zijn erythrocytenconcentraten, bestaande uit erythrocyten met ongeveer 10-20 ml resterend plasma per eenheid. In de meeste gevallen worden per transfusie 2 tot 4 eenheden toegediend. Erythrocytenconcentraten worden toegediend bij belangrijk bloedverlies of tekort aan erythrocyten, zij kunnen levensreddend zijn. Wat dit meebrengt aan contaminanten kan men als volgt schatten:

- Toediening na ernstig bloedverlies betekent vrijwel geen verhoging van de lichaamsbelasting aangezien een gelijkaardige hoeveelheid contaminant met het bloedverlies uitgescheiden is.
- Zonder bloedverlies zou de toediening van 2 tot 4 eenheden een toediening van 20 tot 80 ml plasma kunnen betekenen. Via dit plasma zou men ongeveer 14,4 tot 57,6 pg TEQ TCDD toedienen en 89 tot 357 ng PCB. Deze cijfers zijn te verwaarlozen ten overstaan van de hierboven geschatte totale lichaamsbelasting.

Een tweede labiel bloedproduct is het bloedplaatjesconcentraat dat ongeveer 100 ml plasma bevat. Deze worden éénmalig aangewend bij zware chirurgische ingrepen met veel bloedverlies (1-3 concentraten) en als deel van een meer chronische behandeling van leukemieën en lymfomen. Zij zijn levensreddend bij verhoogde bloedingneigingen op basis van plaatjesdeficiëntie. De aanbreng van contaminanten bij de toediening van één unit kan als volgt geschat worden:

- Zoals voor de erythrocyten betekent toediening bij bloedverlies geen verrijking aan contaminanten.
- Zonder bloedverlies betekent de toediening van 100 tot 300 ml plasma een aanbreng van 72 tot 216 pg TEQ TCDD en 446 tot 1.338 ng PCB. Deze hoeveelheden zijn te verwaarlozen ten opzichte van de hierboven geschatte totale lichaamsbelasting.

Een derde product omvat het plasma dat een virusinactivatie heeft ondergaan. Het wordt doorgaans gebruikt bij massief bloedverlies, zware chirurgie met veel bloedverlies en complexe stollingstoornissen. De hoeveelheden die toegediend worden zijn afhankelijk van de stollingstesten maar zullen gemiddeld 1/3 tot de helft van het verloren bloedvolume bedragen. In dat geval zal tevens de aanbreng van contaminanten hoogstens de voordien bestaande toestand herstellen.

Tenslotte wordt bloedplasma verwerkt tot stabiele bloederivaten: albumine, stollingsfactoren en

immuunglobulines. Deze eiwitfracties hebben een hoge zuiverheidsgraad. Hiervan kan aangenomen worden dat ze vetvrij zijn en geen supplementaire aanbreng betekenen van dioxinen en PCB's.

Correspondentieadres :

Ministerie van Sociale Zaken, Volksgezondheid en Leefmilieu

Hoge Gezondheidsraad

Adres: Esplanadegebouw 718 – R.A.C.

Pachecolaan 19 Bus 5

B-1010 BRUSSEL

Fax: 02/210.64.07

E-mail: guy.devleeschouwer@health.fgov.be
