



Verhoogd gehalte chloraat in zwembad Hofbad

Opdrachtgever: GGD Haaglanden
Opgesteld door: RIVM
Datum opdracht: 19-03-2021
Datum oplevering: 21-05-2021
Auteur: Lianne de Wit
Bas Bokkers (input evaluatie dosis-respons analyses)
Toetsers: Liesbeth Geraets, Gerlienke Schuur
Contact: liesbeth.geraets@rivm.nl
Advies gegeven door: Robbert Verkooijen (UMC Utrecht/Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum)
Versie: 1.0
DOI: 10.21945/verhoogd-gehalte-chloraat-zwembad-hofbad

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

Onderwerp

In de Omgevingswet is chloraat toegevoegd als nieuwe kwaliteitsparameter voor zwemwater. Zodra deze wet in werking treedt, zal chloraat gemeten moeten gaan worden. De toekomstige norm voor het gehalte chloraat in zwemwater is 30 mg/L.

In het zwemwater van het Hofbad in Den Haag is recent een verhoogd gehalte chloraat gemeten.

GGD Haaglanden vraagt om een risicobeoordeling voor zwemmers die in dit zwemwater hebben gezwommen.

Vraagstelling

GGD Haaglanden wil graag antwoord op de volgende vragen:

- 1) Is er een gezondheidsrisico voor mensen die gezwommen hebben in het zwembad door blootstelling aan chloraat, uitgaande van de gemeten concentraties?
- 2) Zo ja, welke gezondheidseffecten zijn dan te verwachten?
- 3) Is er mogelijkheid tot en/of een noodzaak voor biomonitoring of behandeling?

Conclusie:

In het Hofbad in Den Haag is recent een verhoogd gehalte chloraat gemeten. De gehalten bedroegen 53 mg/L in het instructiebad en 71 mg/L in het wedstrijdbad, waar 30 mg/L de toekomstige norm is. Chloraat wordt gevormd als bijproduct wanneer chloor, chloordioxide of hypochloriet gebruikt worden als desinfectiemiddel. Concentraties chloraat kunnen zich na verloop van tijd opbouwen. Het RIVM heeft op verzoek van GGD Haaglanden een risicobeoordeling uitgevoerd voor zwemmers die in dit zwemwater hebben gezwommen.

Voor verschillende groepen zwemmers, variërend van baby's, kinderen die zwemles krijgen tot topsporters, is de blootstelling aan chloraat door het inslikken van zwemwater berekend. De blootstelling aan chloraat per zwemgelegenheid en bij herhaald zwemmen is vergeleken met de

gezondheidskundige grenswaarden die door de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA) zijn afgeleid.

Op basis hiervan worden de door de GGD gestelde vragen als volgt beantwoord:

1) Is er een gezondheidsrisico voor mensen die gezwommen hebben in het zwembad door blootstelling aan chlooraat, uitgaande van de gemeten concentraties?

De blootstelling aan chlooraat via zwemwater wordt vergeleken met twee verschillende gezondheidskundige grenswaarden, voor meer acute effecten (acute referentiedosis, ARfD) en voor meer chronische effecten (toelaatbare dagelijkse inname, TDI). Deze waarden zijn afgeleid voor respectievelijk de vorming van methemoglobine en de remming van de jodiumopname in de schildklier. De ARfD en TDI worden allebei overschreden. De inschatting is echter dat dit niet heeft geleid tot een gezondheidsrisico, zie vraag 2.

2) Zo ja, welke gezondheidseffecten zijn dan te verwachten?

Er wordt niet verwacht dat de blootstelling aan chlooraat via zwemwater heeft geleid tot een verhoging van methemoglobine in het bloed die zou leiden tot gezondheidsklachten. Mogelijk heeft er wel enige verhoging van het gehalte methemoglobine plaatsgevonden tijdens het zwemmen. In dit geval zijn er geen gezondheidsklachten gemeld na het zwemmen. Dit is mogelijk ook lastig te herkennen, omdat de eerste symptomen bij een iets verhoogd methemoglobinegehalte specifiek zijn.

Methemoglobine wordt snel afgebroken in het lichaam, waardoor de verwachting is dat het gehalte methemoglobine zich heeft hersteld tussen twee opeenvolgende zwemmomenten.

Ook een wat langer durende blootstelling aan chlooraat via zwemwater zal naar verwachting niet direct tot gezondheidseffecten leiden. Een tijdelijke verminderde opname van jodium in de schildklier is mogelijk geweest. Het lichaam heeft fysiologische mechanismen om tijdelijke verstoringen van de jodiumopname te compenseren. Daarnaast is de remming van de jodiumopname door chlooraat omkeerbaar. Ook komt een jodium deficiëntie in Nederland over het algemeen niet voor, en is er een voorraad van jodium in het lichaam aanwezig. Dat betekent dat als er geen blootstelling meer is aan chlooraat, de schildklier weer gewoon jodium opneemt. En als laatste wordt in deze risicobeoordeling gerekend met een blootstelling die waarschijnlijk overschat is en een TDI voor levenslange blootstelling en die conservatief is afgeleid.

3) Is er mogelijkheid tot en/of een noodzaak voor biomonitoring of behandeling?

Er zijn geen zogenoemde biomarkers voor blootstelling aan of voor effecten door chlooraat beschikbaar. Hierdoor is biomonitoring niet mogelijk. Het zwemwater van het Hofbad is inmiddels volledig verversed en daarmee is er nu geen sprake meer van blootstelling aan chlooraatgehalten boven de nieuwe norm. Hierdoor is er ook geen toegevoegde waarde van eventuele biomarkers voor blootstelling.

Het meten van methemoglobine-, schildklierhormoon- en TSH-niveaus op één tijdstip is niet zinvol vanwege de individuele variatie binnen een groep personen. Daarnaast kunnen, vanwege het reversibele karakter van het effect van chlooraat, de niveaus ook niet (meer) vergeleken worden met de niveaus tijdens de blootstelling.

Inleiding

In het zwemwater wordt chlooraat gevormd als bijproduct wanneer chloor, chloordioxide of hypochloriet gebruikt worden als desinfectiemiddel (EFSA, 2015). De concentraties chlooraat kunnen zich na in de loop van de tijd in het zwemwater opbouwen, omdat chlooraat niet verwijderd wordt tijdens watercirculatie en/of chemisch kan worden geoxideerd (Schets et al., 2014). Wanneer de Omgevingswet van kracht wordt, is het verplicht om 1x in de drie maanden het gehalte chlooraat in zwemwater te meten. De toekomstige norm voor het gehalte chlooraat in zwemwater bedraagt 30 mg/L (Besluit activiteiten leefomgeving, 2021)¹. In zwembad het Hofbad in Den Haag is bij deze analyse een te hoog gehalte chlooraat aangetroffen in het instructiebad (53 mg/L; metingen december 2020 en maart 2021) en het wedstrijdbad (71 mg/L; meting maart 2021). Het zwemwater van de twee baden is medio maart grotendeels ververst. Ingeschat wordt dat het gehalte chlooraat gedurende 2-3 jaar verhoogd is geweest. Op verzoek van GGD Haaglanden is een risicobeoordeling uitgevoerd om te bepalen of er voor mensen die gezwommen hebben in het zwembad een gezondheidsrisico is ontstaan door blootstelling aan chlooraat.

Situatieschets

Mensen kunnen tijdens zwemmen op drie manieren stoffen uit het water binnenkrijgen: door het inademen van de damp van de stof boven het water, door opname via de huid en door het inslikken van water tijdens het zwemmen. Chlooraat is niet vluchtig en gaat als anorganisch geladen deeltje naar verwachting niet of nauwelijks door de huid (Schets et al., 2014). Daarom wordt aangenomen dat de orale route (het inslikken van zwemwater) het meest relevant is voor de blootstelling, en dat inademen en huidopname daar nauwelijks aan bijdragen.

Recent is het chlooraatgehalte gemeten in het Hofbad. De gemeten waarde in het instructiebad was 53 mg/L (december 2020 en maart 2021) en in het wedstrijdbad 71 mg/L (maart 2021). Inmiddels is het zwemwater van beide baden grotendeels ververst. Vanuit het zwembad is ingeschat dat het gehalte chlooraat gedurende 2-3 jaar verhoogd is geweest.

Voor de risicobeoordeling zijn, in samenspraak met het Hofbad en de GGD Haaglanden, een aantal groepen zwemmers (met verschillende frequentie en gebruiksduur van het zwembad) geïdentificeerd, die ten tijde van de verhoogde concentraties chlooraat gebruik hebben gemaakt van het zwembad. Deze groepen zijn zodanig gekozen dat het berekenen van het risico voor deze groepen ook het risico voor andere groepen, die daarnaast mogelijk gebruik hebben gemaakt van het zwembad, zal afdekken. De groepen die meegenomen zijn in de beoordeling, met bijbehorende zwemkarakteristieken op basis van persoonlijke communicatie van een medewerker van het Hofbad, zijn:

- **Topsporters – zwemmers**
Deze zwemmers zijn tussen 12 en 30 jaar oud (adolescenten en volwassenen). Als trainingsschema per week wordt uitgegaan van 4 keer 2 uur in de ochtend en 6 keer 2,25 uur in de middag in het wedstrijdbad. Topsporters hebben gedurende de hele periode van blootstelling getraind in het zwembad (ook tijdens de coronacrisis).

¹ Deze kwaliteitsnorm is afgeleid op basis van gezondheidkundige grenswaarden, zoals afgeleid door WHO (2005, TDI) en JECFA (2008, ADI) (zie Schets et al., 2014).

- **Topsporters – waterpoloërs**
Deze zwemmers zijn adolescenten en volwassenen. Als trainingsschema wordt uitgegaan van 3 à 4 keer 1,5 uur per week in het wedstrijdbad. Topsporters hebben gedurende het hele jaar getraind in het zwembad (ook tijdens de coronacrisis).
- **MBO studenten**
Deze zwemmers zijn adolescenten die zwemmen in het kader van hun opleiding. Er wordt in dit scenario uitgegaan van 1 keer per week zwemmen met een duur van 3 uur. Dit kan zowel in het instructie- als in het wedstrijdbad zijn geweest. Deze lessen vonden gedurende het schoolzwemseizoen plaats, circa 40 weken per jaar.
- **Kinderen die zwemles volgen**
Kinderen kunnen tegelijkertijd schoolzwemmen en zwemles volgen van 45 minuten per les/sessie. Als worst case benadering is voor hen uitgegaan van 2 keer 1 uur zwemmen in het zwembad. De zwemles kan zowel in het instructie- als in het wedstrijdbad plaatsvinden. Zwemles vond circa 44 weken per jaar plaats en het schoolzwemmen 40 weken. Een kind haalt zijn diploma gemiddeld na 80 zwemlessen.
- **Baby's die deelnemen aan babyzwemmen**
Babyzwemmen vond één keer per week plaats in het instructiebad en duurde circa 45 minuten.

Blootstellingsschatting

Gegevens voor de blootstellingsschatting

Tabel 1 geeft een overzicht van de groepen waarvoor de blootstelling is geschat en de gegevens die gebruikt zijn voor de blootstellingsschatting. Voor de zwemduur per dag en zwemfrequentie per week is de informatie gebruikt die verkregen is van het Hofbad.

Voor het volume ingeslikt water is gebruik gemaakt van de data van Schets et al. (2011) die een uitgebreid onderzoek uitgevoerd hebben naar karakteristieken van Nederlandse zwemmers. Zij presenteren de gegevens verdeeld over twee leeftijdsgroepen, namelijk volwassenen (>15 jaar) en kinderen jonger dan 15 jaar. In lijn met Schets et al. (2014) is als standaardwaarde gekozen voor de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval, wat zeker beschouwd kan worden als een conservatieve keuze. Ook zijn in lijn met Schets et al. (2014) aanvullend voor topsporters en baby's aannames ten aanzien van volume ingeslikt water gedaan. Schets et al. (2014) gebruiken als standaardwaarde 400, 800 en 1000 µL/min voor respectievelijk sportzwemmers, volwassenen en kinderen (inclusief baby's). Ook de US Environmental Protection Agency (EPA) heeft recent (geactualiseerde) standaardwaarden gepubliceerd voor de hoeveelheid ingeslikt water per leeftijdscategorie (US EPA, 2019). US EPA baseert dit op gegevens van Dufour (2017, personal communication) die zijn gebaseerd op een kleinere survey. US EPA geeft een gemiddelde en een 95^e percentiel waarde van 466,7 en 1533,3 µL/min voor volwassenen en 633,3 en 1600,0 µL/min voor kinderen tussen 6-11 jaar. Omdat de studie van Schets et al. (2011) een veel groter aantal deelnemers betreft en gericht op de Nederlandse situatie, worden de getallen uit Schets et al. (2011) als meest representatief gezien voor de huidige beoordeling.

Voor de MBO studenten en topsporters is de aanname gedaan dat zij de volledige zwemduur in het wedstrijdbad hebben doorgebracht met een chlooraatgehalte van 71 mg/L. Voor baby's is ervan uitgegaan dat het babyzwemmen alleen in het instructiebad met een chlooraatgehalte van 53 mg/L heeft plaatsgevonden en voor kinderen die zwemles volgen is met twee

scenario's rekening gehouden, zowel zwemles in het instructiebad als zwemles in het wedstrijdbad.

Standaardwaarden voor het lichaamsgewicht zijn gekozen uit de ConsExpo General Fact Sheet (Te Biesebeek et al., 2014), dit zijn 25^e percentielen voor de verschillende leeftijdsgroepen (zie tabel 1). Opgemerkt wordt dat het lichaamsgewicht een zogenaamd omgekeerd evenredige parameter is. Een lager lichaamsgewicht resulteert in een hogere berekende blootstelling (uitgedrukt in hoeveelheid/kg lichaamsgewicht). Daarom wordt voor lichaamsgewicht het 25^e percentiel gebruikt als realistische worst-case aanname.

Blootstellingsschatting

Uitgaande van bovengenoemde waarden en de gemeten concentraties is de blootstelling aan chlooraat als gevolg van zwemmen berekend. De blootstelling aan chlooraat *per gebeurtenis* (µg/kg lg) is berekend aan de hand van formule 1:

$$\frac{(((\text{hoeveelheid ingeslikt water } (\frac{\mu\text{L}}{\text{min}}) \times (\text{duur per dag (uren)} \times 60 \text{ min})) \div 1000000) \times \text{chlooraatgehalte (mg/L)})}{\text{lichaamsgewicht (kg)}} \times 1000$$

[formule 1]

De blootstelling aan chlooraat *per dag* (µg/kg lg per dag) is berekend aan de hand van formule 2:

$$\frac{(((\text{hoeveelheid ingeslikt water } (\frac{\mu\text{L}}{\text{min}}) \times (\text{duur per dag (uren)} \times 60 \text{ min})) \div 1000000) \times \text{chlooraatgehalte (mg/L)}) \times (\text{frequentie (dagen per week)} \div 7)}{\text{lichaamsgewicht (kg)}} \times 1000$$

[formule 2]

Hierbij is rekening gehouden met het feit dat niet zeven dagen per week gezwommen. Dit is gedaan door een correctie uit te voeren voor het aantal dagen per week dat een groep gebruikt heeft gemaakt van het zwembad. Deze frequentiecorrectie wordt meestal in eerste instantie niet gedaan. Er is voor gekozen dit nu wel te doen, omdat een verfijning van de blootstellingsschatting in dit geval noodzakelijk is.

In tabel 1 is voor alle groepen de berekende blootstelling aan chlooraat weergegeven. De één na laatste kolom laat de blootstelling voor één gebeurtenis zien en de laatste kolom de blootstelling per dag, gecorrigeerd voor de zwemfrequentie.

De blootstelling aan chlooraat per gebeurtenis varieert van 37 - 521 µg/kg lg afhankelijk van de groep. Deze blootstelling aan chlooraat is voor baby's en kinderen ongeveer een factor 2 tot 5 hoger dan voor topsporters (adolescenten en volwassenen) door hun lagere lichaamsgewicht en het feit dat ze meer water inslikken.

De blootstelling per dag, gecorrigeerd voor de zwemfrequentie, varieert van 21 - 115 µg/kg lg per dag afhankelijk van de groep. Het verschil in blootstelling tussen baby's en kinderen enerzijds en de topsporters anderzijds is hier een stuk kleiner, vanwege het feit dat baby's en kinderen minder vaak per week zwemmen.

Blootstelling uit andere bronnen

Mensen worden niet alleen via zwemwater blootgesteld aan chlooraat. Naast het inslikken van zwemwater vindt er ook orale blootstelling aan chlooraat plaats

vanuit voedsel en drinkwater. Deze blootstelling komt dus bovenop de blootstelling aan chlooraat via het zwembadwater.

De Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA; European Food Safety Authority, 2015) heeft berekend dat de blootstelling aan chlooraat voor Nederlandse jonge kinderen (2-6 jaar)² gemiddeld neerkomt op 2,0 – 2,5 µg/kg lg per dag en voor jonge kinderen met een hoge blootstelling (P95) op 3,9 – 4,5 µg/kg lg per dag. Voor Nederlandse adolescenten en volwassenen³ bedraagt de gemiddelde blootstelling respectievelijk 1,3 – 1,5 µg/kg lg per dag en 1,2 – 1,4 µg/kg lg per dag, en de hoge blootstelling (P95) 2,2 – 2,5 µg/kg lg per dag en 2,0 – 2,4 µg/kg lg per dag.

In 2020 heeft het Front Office Food and Product Safety (FO) bekeken hoeveel chlooraat Nederlandse kinderen van 1 en 2 jaar binnen kunnen krijgen via voedsel en drinkwater (FO, 2020). Zij berekenden dat de mediane blootstelling (P50) aan chlooraat over een lange periode 0,08 – 0,52 µg/kg lg per dag bedroeg en de hoge inname (P95) 0,65 – 1,3 µg/kg lg per dag.

² Op basis van de Nederlandse Voedselconsumptiepeiling (VCP) kids 2005/2006

³ Op basis van de Nederlandse Voedselconsumptiepeiling (VCP) basis 2007-2010

Tabel 1 Overzicht blootgestelde groepen, gebruikte blootstellingsparameters voor de huidige risicobeoordeling en de geschatte blootstelling

Groep	Chlooraatgehalte (mg/L) ^a	Zwemduur per dag (uren) ^a	Frequentie (dagen/week) ^a	Hoeveelheid water ingeslikt (µL/min)	Lichaamsgewicht (kg) ^b	Blootstelling tijdens één gebeurtenis (µg/kg lg)	Blootstelling per dag (µg/kg lg per dag) ^c
Topsporters (zwemmers-volwassenen)	71	4,25	5 ^d	400 ^e	68,8	105	75
Topsporters (zwemmers-adolescenten)	71	4,25	5 ^d	400 ^e	44,8	162	115
Topsporters (waterpoloërs-volwassenen)	71	1,5	4	400 ^e	68,8	37	21
Topsporters (waterpoloërs-adolescenten)	71	1,5	4	400 ^e	44,8	57	33
MBO studenten	71	3	1	800 ^f	59,3	172	25
Kinderen (zwemles)	71	1	2 ^g	1000 ^f	15,7	271	78
Kinderen (zwemles)	53	1	2 ^g	1000 ^f	15,7	203	58
Baby's (babyzwemmen)	53	1	1	1000 ^e	6,1	521	74

^a persoonlijke communicatie met medewerker van het Hofbad^b op basis van te Biesebeek et al. (2014)^c blootstelling gecorrigeerd voor frequentie^d op basis van een trainingsduur per week van 4x 2 uur in de ochtend en 6x 2,25 uur in de middag^e in lijn met Schets et al. (2014)^f op basis van Schets et al. (2011)^g uitgegaan van kinderen die zowel zwemles als schoolzwemmen (beide van 1 uur) volgen

Toxicologie

EFSA heeft in 2015 de risico's van de aanwezigheid van chlooraat in voedsel, inclusief drinkwater, beoordeeld. Om deze risicobeoordeling te kunnen uitvoeren heeft zij gezondheidkundige grenswaarden afgeleid voor de acute toxiciteit en chronische toxiciteit van chlooraat via orale blootstelling vanuit voedsel en drinkwater. Deze normen zijn gebruikt voor de huidige risicobeoordeling aangezien we hier ook uitgaan van orale blootstelling aan chlooraat door het inslikken van zwembadwater. Hieronder volgt een beknopte samenvatting van de toxicologie van chlooraat en de afgeleide gezondheidkundige grenswaarden.

Toxicokinetiek

In proefdieren wordt chlooraat snel opgenomen in het lichaam, heeft een brede verspreiding door het lichaam en wordt met name uitgescheiden via de urine. Er zijn ook aanwijzingen dat chlooraat in het lichaam omgezet wordt in chloride. Er zijn geen studies gevonden die de toxicokinetiek van chlooraat in mensen na orale inname beschrijven, maar op basis van twee vergiftigingscasussen kan gesteld worden dat chlooraat ook in de mens biobeschikbaar is na orale inname en voornamelijk uitgescheiden wordt via de urine (EFSA, 2015).

Acute toxiciteit

De acute toxiciteit van chlooraat wordt gekenmerkt door lokale effecten op het maag-darmstelsel (irritatie), vorming van methemoglobine, hemolyse (afbraak van rode bloedcellen), en niertoxiciteit wat kan resulteren in acuut nierfalen. De niertoxiciteit wordt als secundair effect gezien als gevolg van methemoglobinemie. Gerapporteerde symptomen zijn misselijkheid, overgeven, buikpijn, evenwichts- en bewegingsstoornissen (ataxie), kortademigheid, cyanose, bloed plassen (hematurie), hemoglobinurie en hemoglobinemie.

De vorming van methemoglobine wordt als kritisch effect beschouwd. Methemoglobine is, in tegenstelling tot hemoglobine, niet in staat om zuurstof te transporteren. Baby's zijn gevoeliger voor de vorming van methemoglobine onder invloed van chemische stoffen dan volwassenen (EFSA, 2015). Ook mensen met een glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie⁴ of erfelijke methemoglobinemie hebben een verhoogde gevoeligheid.

Voor de acute toxiciteit van chlooraat heeft EFSA een acute referentiedosis (ARfD) van 36 µg/kg lichaamsgewicht (lg) afgeleid op basis van een no-observed-effect-level (NOEL)⁵ van 36 µg/kg lg chlooraat, de hoogst geteste dosering, in een gecontroleerde klinische studie met een beperkt aantal proefpersonen (alleen gezonde mannen) die dagelijks gedurende 12 weken aan chlooraat waren blootgesteld via drinkwater. EFSA geeft daarbij aan dat deze waarde minstens een factor 300 lager is dan de toxische dosering van 11-23 mg/kg lg in een vergiftigingsgeval waarbij geen inductie van methemoglobinemie was waargenomen. Fatale vergiftigingsgevallen traden op bij blootstellingen vanaf circa 50 mg/kg lg, ongeveer een factor 1400 hoger, waarbij vorming van methemoglobine gevolgd wordt door afbraak van rode bloedcellen en nierfalen. EFSA gaat ervan uit dat de waarde van 36 µg/kg lg ook voldoende beschermend is voor de meer gevoelige

⁴ Hierdoor ontstaat er een verhoogde gevoeligheid voor hemolyse door oxidatiemiddelen (zoals chlooraat).

⁵ Een no-observed-effect-level (NOEL) is de hoogste dosering waarbij geen effecten gezien zijn in de studiepopulatie.

individueen. Daarom heeft EFSA bij de afleiding van de ARfD geen onzekerheidsfactor voor inter-individuele variatie toegepast.

Chronische toxiciteit

Chlooraat remt de opname van jodium via de natrium-jodide symporter⁶ (NIS) uit het bloed naar de schildklier. Jodium in de vorm van jodide-ionen is nodig voor de aanmaak van schildklierhormonen en daarmee de normale werking van de schildklier. Het lichaam heeft fysiologische mechanismen om tijdelijke verstoringen van de jodiumopname te compenseren. Immers is ook de jodiuminname vanuit voedsel niet elke dag/periode constant. Dit vindt plaats door verhoogde afgifte van het thyreoïd stimulerend hormoon (TSH) om de schildklier te stimuleren. Ook heeft het lichaam een voorraad van opgeslagen jodium. Een complete blokkade van de jodiumopname gedurende één dag zal daarom niet tot nadelige effecten leiden (EFSA, 2014; Zimmermann, 2009; Zimmermann & Boelaert, 2015; Obregon et al., 2005). De remming van de jodiumopname door chlooraat is reversibel. Wanneer de blootstelling gestopt is zal de remmende werking ophouden en de jodiumopname naar de normale situatie terugkeren. Bij langdurige blootstelling aan chlooraat kan de continue verlaging van de schildklierhormoonspiegels leiden tot een verhoogde afgifte van TSH om de schildklier te stimuleren en kunnen symptomen van hypothyreoïdie ontstaan. Deze situatie kan vervolgens leiden tot groei van de schildklier (struma en multinodulair struma). Mensen met bepaalde schildklieraandoeningen of jodiumdeficiënties zijn (waarschijnlijk) gevoeliger voor nadelige effecten van de verminderde jodiumopname, als ook baby's en jonge kinderen (EFSA, 2015; BfR, 2018). Er zijn aanwijzingen dat met name in jonge kinderen een (voorbijgaande) verstoring in de normale werking van de schildklier tot nadelige effecten kan leiden, vooral in het ontwikkelende centrale zenuwstelsel (Crofton, 2008; Gilbert et al., 2012). Vanaf welke dosering en duur van blootstelling deze effecten een rol gaan spelen is onbekend. Zoals ook EFSA aangeeft in hun opinie over perchlooraat, is er onzekerheid in welke mate een verminderde jodiumopname gedurende langere periode getolereerd kan worden zonder dat schadelijke effecten zich ontwikkelen (EFSA, 2014).

Voor de chronische toxiciteit van chlooraat heeft EFSA een toelaatbare dagelijkse inname (TDI) van 3 µg/kg lg per dag afgeleid, op basis van de TDI voor perchlooraat van 0,3 µg/kg lg per dag vermenigvuldigd met een factor 10 voor het verschil in potentie tussen de twee stoffen (EFSA, 2015). Perchlooraat heeft namelijk hetzelfde werkingsmechanisme als chlooraat en er zijn geen langdurende studies beschikbaar die in mensen het effect van chlooraat op de jodiumopname bestuderen. Daarom is er gebruik gemaakt van de data van perchlooraat. In 2014 heeft EFSA benchmark dose (BMD) modellering toegepast in de afleiding van de TDI voor perchlooraat. Zij namen hierbij aan dat 5% remming van de jodiumopname in geen enkele subgroep van de totale populatie, dus inclusief gevoelige individuen, tot nadelige gezondheidseffecten zou leiden. Voor perchlooraat is daarom een BMDL₀₅ (i.e. ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval van de benchmark dose die gerelateerd is aan een 5% remming van de jodiumopname) van 0,0012 mg/kg lg per dag afgeleid op basis van een studie waarbij mensen gedurende 14 dagen

⁶ Een symporter is een membraaneiwit dat betrokken is bij het transport van twee verschillende moleculen door het celmembraan heen in dezelfde richting.

blootgesteld waren. Een onzekerheidsfactor van 4 werd hierbij toegepast om te verdisconteren voor inter-individuele variatie in toxicokinetiek. EFSA (2014) stelde dat er geen aanvullende onzekerheidsfactoren nodig waren voor mogelijke inter-individuele verschillen in toxicodynamiek en voor de korte duur van de humane studie. Wel gaven zij aan dat kortdurende blootstelling aan perchloraat boven de TDI voor baby's die borstvoeding krijgen van moeders met een milde tot matige jodiumdeficiëntie en jonge kinderen met een milde tot matige jodiumdeficiëntie mogelijk een probleem kan zijn. Door het ontbreken van dosis-respons gegevens kon geen aparte grenswaarde voor kortdurende blootstelling voor deze groep worden afgeleid. EFSA (2014) merkte ten aanzien van de BMDL₀₅ op dat een langdurende 50% remming van jodide-opname in de schildklier door stoffen die natrium-jodide symporters remmen zoals perchloraat kan resulteren in struma en multinodulair struma, ook al veroorzaken kortdurende blootstellingen geen veranderingen in schildklierfunctietesten. EFSA (2014) stelde verder dat de consequenties van een remming van de jodide-opname in de schildklier van minder dan 50% onduidelijk zijn. Zij gaven ook aan dat de Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) een remming van de jodiumopname van 50% gebruikt hebben als benchmark response (BMR)⁷. JECFA deed dit vanwege het feit dat in zowel kortdurende als langdurende studies met blootstelling van gezonde vrijwilligers aan perchloraat, dit niveau van remming niet geassocieerd was met veranderingen in TSH of schildklierhormoongehaltenes (leidend tot een 'provisional' (voorlopige) maximum TDI van 10 µg/kg lg per dag). Maar stelde EFSA, hierbij wordt dan geen rekening gehouden met de lange termijneffecten die kunnen ontstaan door de langdurige adaptatie van de schildklier om te compenseren voor de verminderde jodiumopname. Daarom heeft EFSA gekozen voor een BMR van 5% welke de standaardwaarde is in geval van continue data. Perchloraat is ongeveer 10 keer meer potent dan chloraat. Deze factor 10 is gebaseerd op kortdurende studies in verschillende rattenstammen met de twee stoffen waarin perchloraat ongeveer 10x potenter was in het veroorzaken van hypertrofie van de schildklier dan chloraat. Daarnaast werd in mechanistische *in vitro* studies die keken naar het remmende effect van chloraat en perchloraat op het jodiumtransport gezien dat perchloraat potenter is dan chloraat. Hierin zijn verschillen in toxicokinetiek en toxicodynamiek tussen de twee stoffen niet meegenomen (EFSA, 2015).

Biomarkers

Er zijn door EFSA geen studies over biomarkers voor chloraat in mensen gevonden. In principe kunnen gehaltenes aan methemoglobine, schildklierhormonen en TSH in het bloed wel gemeten worden. Het is echter de vraag of dit zinvol is, aangezien inmiddels het zwembad van het Hofbad vervast is en er geen verhoogde blootstelling aan chloraat meer is. Daarbij komt dat er geen metingen van voor de blootstelling beschikbaar zijn om de gemeten waarden mee te vergelijken (dit is van belang gezien de grote individuele variatie in deze waarden). Het feit dat het effect reversibel is, maakt ook dat het op dit moment niet zinvol is om biomarkers te onderzoeken.

⁷ Benchmark response is vooraf bepaalde effectgrootte die biologisch relevant geacht wordt

Keuze gezondheidskundige grenswaarden

De ARfD van 36 µg/kg lg (gebaseerd op de vorming van methemoglobine) en de TDI van 3 µg/kg lg per dag (gebaseerd op remming van de jodide-opname door de schildklier), zoals afgeleid door EFSA (2015), worden gebruikt in de risicobeoordeling.

Risicobeoordeling

In tabel 2 is de berekende blootstelling vergeleken met de gezondheidskundige grenswaarden. De blootstelling aan chlooraat tijdens één gebeurtenis (acute blootstelling) is vergeleken met de ARfD van 36 µg/kg lg. De chronische blootstelling per dag is vergeleken met de TDI van 3 µg/kg lg per dag.

Tabel 2 Vergelijking berekende blootstelling met gezondheidskundige grenswaarden

Groep	Blootstelling tijdens één gebeurtenis (µg/kg lg)	Acuut - factor overschrijding ARfD	Blootstelling per dag (µg/kg lg per dag)	Chronisch - factor overschrijding TDI
Topsporters (zwemmers-volwassenen)	105	2,9	75	25
Topsporters (zwemmers-adolescenten)	162	4,5	115	38
Topsporters (waterpoloërs-volwassenen)	37	1,0	21	7
Topsporters (waterpoloërs-adolescenten)	57	1,6	33	11
MBO studenten	172	4,8	25	8
Kinderen (zwemles)	271	7,5	78	26
Kinderen (zwemles)	203	5,6	58	19
Baby's (babyzwemmen)	521	14	74	25

Acute blootstelling

In nagenoeg alle scenario's overschrijdt de blootstelling aan chlooraat door gebruik van het zwembad de ARfD. Alleen in het scenario voor waterpoloërs-volwassenen komt de blootstelling op het niveau van de ARfD uit. Voor de topzwemmers en MBO studenten wordt de ARfD ongeveer een factor 3 - 5 overschreden en voor baby's en kinderen ongeveer een factor 6 - 14.

Chronische blootstelling

De TDI voor chronische blootstelling wordt voor alle groepen in alle blootstellingsscenario's (ruim) overschreden. Voor de topzwemmers en baby's en kinderen bedraagt deze overschrijding ongeveer een factor 19 - 38. Voor waterpoloërs en MBO studenten bedraagt dit ongeveer een factor 7 - 11.

Discussie

De vraag is of de berekende overschrijding van de gezondheidkundige grenswaarden geleid heeft tot nadelige gezondheidseffecten. Hierbij spelen verschillende zaken een rol. Deze zullen hieronder besproken worden.

Acute effecten

Het kritische effect waarop de ARfD is afgeleid is de vorming van methemoglobine. De blootstelling aan chlooraat door het zwemmen kan hebben geleid tot een tijdelijk verhoogd methemoglobinegehalte in het bloed. Bij gezonde mensen is het methemoglobinegehalte in het bloed rond de 1%. Dit wordt voornamelijk door het enzym cytochroom b₅ reductase (ook wel methemoglobinereductase genoemd) gereguleerd, wat methemoglobine kan reduceren tot hemoglobine (Casarett & Douls, 2008). Een geringe verhoging van het methemoglobinegehalte leidt niet direct tot klachten. Tot een percentage van circa 10% worden meestal geen symptomen waargenomen bij gezonde personen. Vanaf 3-15% methemoglobine in het bloed kunnen de eerste symptomen optreden die samenhangen met een verminderde zuurstof transport, zoals een milde verkleuring van de huid (bleek, grijs, blauw) als gevolg van een verminderde zuurstoftransport. Bij waarden tussen ongeveer 15 en 20% kan cyanose optreden, tussen 25 en 50% onder andere hoofdpijn, dyspnoe, duizeligheid, zwakte, verwardheid, en tussen 50 en 70% kunnen daar ook bijkomen: hartritmestoornissen, een verminderd bewustzijn, delier, insulten en coma. Methemoglobinegehalten vanaf 70% kunnen fataal zijn (Monografie natriumnitriet, 2019). Het is niet precies bekend vanaf welke chlooraat-blootstelling boven de ARfD een duidelijke stijging in het methemoglobinegehalte in het bloed zal optreden en wanneer dit tot duidelijke gezondheidsnadelige effecten zal leiden. Zoals eerder genoemd is de ARfD afgeleid op basis van een NOEL die de hoogst geteste dosering in een studie was. In een casusbeschrijving leidde herhaalde blootstelling (één keer per 4 dagen) aan ongeveer 437 µg/kg lg chlooraat, uitgaande van een lichaamsgewicht van 70 kg, niet tot gezondheidsklachten op de korte termijn (EFSA, 2015). Ook waren er geen tekenen van methemoglobinemie waargenomen in een vergiftigingsgeval waarbij de blootstelling aan chlooraat circa 11.000-23.000 µg/kg lg bedroeg. De vergiftigingsgevallen waarbij wel methemoglobinemie gezien werd betroffen blootstellingen vanaf circa 50.000 µg/kg lg (EFSA, 2015). Met name jonge baby's zijn gevoeliger voor de vorming van methemoglobine dan volwassenen (EFSA, 2015).

Zoals gezegd, hebben rode bloedcellen meerdere mechanismen om de normale lage concentratie van methemoglobine te handhaven. Door deze effectieve reducerende mechanismen ligt de halfwaardetijd van het gevormde methemoglobine tussen 1 en 3 uur (Nelson et al., 2019). Dit betekent dat na 1 tot 3 uur 50% van de methemoglobine uit het bloed geklaard is. Uitgaande van een halfwaardetijd van 3 uur, betekent dit dat na 24 uur nog maar 0,40% van het oorspronkelijke gehalte in het bloed aanwezig is. Herstel van eventueel gevormde methemoglobine in het bloed zal dus hebben plaatsgevonden voor de volgende blootstelling aan chlooraat.

Samenvattend is het niet waarschijnlijk dat de berekende blootstelling aan chlooraat bij de zwemmers geleid zal hebben tot een sterke verhoging van methemoglobine in het bloed. Mogelijk heeft er wel enige verhoging van het gehalte methemoglobine plaatsgevonden tijdens het zwemmen. In dit geval zijn er geen gezondheidsklachten gemeld na gebruik van het

zwembad. De vraag is wel of deze herkend zouden kunnen worden indien het methemoglobine gehalte gestegen is tot een niveau waarop er symptomen kunnen optreden, omdat de eerste symptomen specifiek zijn. In ieder geval zal het gehalte methemoglobine niet tot een kritisch niveau gestegen zijn. Methemoglobine wordt snel afgebroken in het lichaam, waardoor het methemoglobinegehalte zich herstelt tussen twee blootstellingsgebeurtenissen in.

Chronische blootstelling

Het kritische effect waarop de TDI is afgeleid is remming van de jodiumopname in de schildklier. Zoals eerder benoemd is de opname van jodium in de schildklier noodzakelijk voor de aanmaak van schildklierhormonen en daarmee de normale werking van de schildklier. Daarbij heeft het lichaam fysiologische mechanismen om tijdelijke verstoringen van de jodiumopname te compenseren, en is de remmende werking van chlooraat reversibel. EFSA stelt dat een complete blokkade van de jodiumopname gedurende één dag niet tot nadelige effecten zal leiden. Langdurige verstoring van de jodiumopname echter kan leiden tot een langdurige verhoogde afgifte van TSH, symptomen van hypothyreoïdie en groei van de schildklier. Vanaf welke dosering en blootstelduurtijd dit een rol gaat spelen is onbekend. Baby's en jonge kinderen en mensen met bepaalde schildklieraandoeningen of jodiumdeficiëntie zijn hier mogelijk extra gevoelig voor. De TDI zoals afgeleid door EFSA zou ook deze gevoelige groepen moeten beschermen. Echter, kortdurende blootstelling boven de TDI zou voor baby's die borstvoeding krijgen van moeders met een milde tot matige jodiumdeficiëntie en jonge kinderen met een milde tot matige jodiumdeficiëntie mogelijk een probleem kan zijn (EFSA, 2014). Uit eerder onderzoek van het RIVM bleek dat Nederlanders over het algemeen voldoende jodium binnenkrijgen (Geurts & Verkaik, 2014; Hendriksen et al., 2016; van Rossum et al., 2020). Onder Nederlanders komt dus over het algemeen geen jodiumdeficiëntie voor.

Andere onzekerheden in de afleiding van de TDI voor chlooraat zijn het gebruik van data voor perchlooraat, bij gebrek aan relevante studies met chlooraat, om iets te zeggen over de remming van de jodiumopname door chlooraat, de keuze voor een BMR van 5% en de onzekerheid in welke mate een verminderde jodiumopname getolereerd kan worden gedurende een langere periode zonder dat schadelijke effecten zich ontwikkelen. Ook is het gebruik van data van verschillende rattenstammen voor het beoordelen van het effect van chlooraat en perchlooraat op hypertrofie van de schildklier een bron van onzekerheid. Deze data zijn gebruikt bij het vaststellen van het verschil in potentie qua remming van de jodiumopname in de schildklier bij de mens. Dit is een onzekerheid omdat bekend is dat ratten gevoeliger zijn voor de gevolgen van een verstoorde jodiumopname door chlooraat en perchlooraat dan mensen (EFSA, 2015).

Met betrekking tot de keuze voor de BMR bestaan verschillende zienswijzen. Zoals al eerder opgemerkt, stelt EFSA (2014) dat de consequenties van een remming van de jodiumopname in de schildklier van minder dan 50% onduidelijk zijn. Na de EFSA opinie zijn er een tweetal artikelen verschenen die op basis van dezelfde onderliggende data voor perchlooraat een aanpassing voorstellen van de BMR en/of andere keuzes maken in de BMD modellering wat gevolgen zou kunnen hebben voor de afleiding van de TDI van zowel perchlooraat als chlooraat (Weterings et al., 2016; Haber et al., 2021). In Bijlage 1 wordt nader ingegaan op deze verschillende zienswijzen, de keuzes van de BMR en de gevolgen voor

de afleiding van de TDI. Kort samengevat stellen Weterings et al. (2016) dat de fysiologische variatie in jodiumopname al groter is dan 5%. Mede daarom achten zij een BMR van 20% (dus een 20% remming van de jodium opname in de schildklier als biologisch relevante effectgrootte) geschikter dan een BMR van 5% zoals EFSA gebruikt. Bij de keuzes die door Weterings et al. (2016) gemaakt worden, resulteert dat in een TDI voor perchlooraat van 4 µg/kg lg per dag. De TDI van chlooraat zou dan, uitgaande van de factor 10 die EFSA hanteert voor het verschil in potentie tussen de twee stoffen, 40 µg/kg lg per dag worden. Haber et al. (2021) maken gebruik van een ander conceptueel model om een BMDL af te leiden en kijken naar het 10% extra risico om een jodiumopname van 8% of minder te krijgen (zie voor extra uitleg Bijlage 1). Op basis hiervan stellen zij voor perchlooraat een TDI van 8 µg/kg lg per dag voor. De TDI van chlooraat zou dan, uitgaande van de factor 10 die EFSA hanteert voor het verschil in potentie tussen de twee stoffen, volgens Haber et al. (2021) 80 µg/kg lg per dag worden. Door de andere interpretatie van de TDI en keuzes in het afleiden ervan is het lastig de voorgestelde TDI's van Haber et al. (2021) met die van EFSA en Weterings et al. (2016) te vergelijken. Maar gezien de onwaarschijnlijkheid van langdurige jodiumdeficiëntie in Nederland én de normale dagelijkse variatie in jodiumopname zijn de BMR van 5% afname in jodiumopname en de corresponderende BMDL en TDI van EFSA waarschijnlijk aan de conservatieve kant.

Samengevat, in de huidige beoordeling wordt de TDI in ruime mate overschreden. Dit kan geleid hebben tot een verminderde opname van jodium in de schildklier ten tijde van de blootstelling. In welke mate een verminderde jodiumopname gedurende langere periode getolereerd kan worden zonder dat er blijvende schadelijke effecten ontstaan is onbekend. Wel kan gesteld worden dat de TDI conservatief is en afgeleid is om de gevoelige individuen te beschermen. In Nederland komt een langdurige jodium deficiëntie over het algemeen niet voor. Daarnaast heeft het lichaam fysiologische mechanismen om tijdelijke verstoringen van de jodiumopname te compenseren en is de remming van de jodiumopname door chlooraat reversibel. Daarbij dient te worden opgemerkt dat in de huidige beoordeling de blootstelling waarschijnlijk overschat is (zie hieronder). Op basis hiervan wordt verwacht dat de hier beschreven tijdelijke overschrijding van de TDI, die uitgaat van levenslange blootstelling, niet direct zal leiden tot gezondheidseffecten.

Onzekerheden in de blootstellingsschatting

Naast de onzekerheden in de afleiding van de gezondheidkundige grenswaarden zijn er ook onzekerheden in de schatting van de blootstelling.

Een van de belangrijkste factoren die de blootstelling bepaalt, is de schatting van de hoeveelheid ingeslikt water. Indien, ter vergelijking, uitgegaan zou zijn van het gemiddelde voor zowel ingeslikt volume en zwemduur op basis van Schets et al. (2011), in plaats van de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval, zou dat neerkomen op hoeveelheden ingeslikt water van 630 µL/min voor baby's en kinderen, 500 µL/min voor MBO studenten en 250 µL/min voor topsporters. In dat geval zou de overschrijding van de gezondheidkundige grenswaarden ongeveer een factor 1,6 lager worden.

Voor waterpoloërs zou de hoeveelheid ingeslikt water mogelijk onderschat kunnen zijn. Door de aard van de sport zullen zij vaker (onverwacht) 'kopje onder' gaan, waardoor zij mogelijk meer water inslikken dan een topzwemmer. Indien zij een grotere hoeveelheid water inslikken dan nu aangenomen is, zal hun blootstelling aan chlooraat dichterbij die van de topzwemmers liggen. De mogelijke onderschatting van de hoeveelheid ingeslikt water zal daarom geen invloed op de uiteindelijke conclusies hebben.

Voor de beoordeling van chronische toxiciteit gaat de TDI uit van een levenslange, dagelijkse blootstelling. In de huidige casus is dit niet het geval. De duur van de blootstelling aan te hoge gehalten chlooraat wordt geschat op 2-3 jaar en deze heeft zich in verloop van tijd opgebouwd. Daarnaast is er sprake van intermitterende blootstelling⁸. Het babyzwemmen, de zwembles voor het kind en de les voor MBO studenten vinden (over het algemeen) plaats gedurende 40 à 44 weken per jaar met een frequentie van 1 à 2 keer per week en zijn eindig na circa 1 à 2 jaar. Daarnaast is door de coronacrisis het zwembad het afgelopen jaar gedurende enige periodes gesloten geweest. Topsporters hebben wel gedurende het hele jaar getraind en ook bijna de hele week, maar ook voor hen geldt dat de blootstelling niet levenslang is.

Een onderschatting van de mogelijke blootstelling is de bijdrage uit andere bronnen. Via voedsel en drinkwater worden alle groepen (mogelijk) ook blootgesteld aan chlooraat.

Samenvatting onzekerheden

Tabel 3 geeft een overzicht van de factoren en onzekerheden in deze risicobeoordeling en hun invloed op de geschatte risico's. Samenvattend hebben de onzekerheden een grote impact op de beoordeling. Deze impact zit met name in het feit in welke mate de gezondheidkundige grenswaarden worden overschreden. Waarschijnlijk is de blootstelling overschat door de gedane aannames, en ook de afgeleide gezondheidkundige grenswaarden zitten aan de conservatieve kant. Deze zijn beiden afgeleid met het doel om alle gevoelige groepen te beschermen.

Tabel 3 Overzicht van factoren en onzekerheden en de impact hiervan op de geschatte risico's

NB. +: onzekerheid die mogelijk kan resulteren in een overschatting van de blootstelling/het risico; -: onzekerheid die mogelijk kan resulteren in een onderschatting van de blootstelling/het risico.

Bron van onzekerheid	Impact
<i>Blootstelling</i>	
Aanname voor hoeveelheid ingeslikt water	+ - (voor waterpoloërs)
Blootstelling voor periode van paar maanden tot 2/3 jaar (in vergelijking met TDI voor levenslang)	+
<i>Toxicologie</i>	
<i>Acuut</i>	

⁸ Blootstelling die onregelmatig en met tussenpozen plaatsvindt

Bron van onzekerheid	Impact
Het gebruik van een NOEL uit een studie in mensen met herhaalde blootstelling gedurende 12 weken gebaseerd op de hoogst geteste dosering voor het afleiden van de ARfD (EFSA, 2015)	+
Klein aantal personen (gezonde mannen) in studie gebruikt voor afleiding ARfD (EFSA, 2015)	-
Vergelijking met effectniveau van 11-23 mg/kg lg op basis van één vergiftigingsgeval (EFSA, 2015)	+/-
<i>Chronisch</i>	
Aanname dat remming jodiumopname ook voor chlooraat het kritische effect is net als voor perchlooraat (EFSA, 2015)	+/-
Keuze voor een BMR van 5% in de afleiding van de TDI voor perchlooraat (EFSA, 2014)	+
Onzekerheid in welke mate een verminderde jodiumopname gedurende langere periode getolereerd kan worden zonder dat schadelijke effecten zich ontwikkelen	+/-
Gebruik van data van verschillende rattenstammen voor schildklierhypertrofie voor het afleiden van een relatieve potentiefactor voor chlooraat voor remming jodiumopname in de mens (EFSA, 2015)	+/-
Ontbreken van dosisrespons gegevens voor baby's en jonge kinderen met een milde of matige jodium deficiëntie	+/-

Conclusie

In het Hofbad in Den Haag is recent een verhoogd gehalte chlooraat gemeten. De gehalten bedroegen 53 mg/L in het instructiebad en 71 mg/L in het wedstrijdbad, waar 30 mg/L de toekomstige norm is. Chlooraat wordt gevormd als bijproduct wanneer chloor, chloordioxide of hypochloriet gebruikt worden als desinfectiemiddel. Concentraties chlooraat kunnen zich na verloop van tijd opbouwen. Het RIVM heeft op verzoek van GGD Haaglanden een risicobeoordeling uitgevoerd voor zwemmers die in dit zwemwater hebben gezwommen.

Voor verschillende groepen zwemmers, variërend van baby's, kinderen die zwemles krijgen tot topsporters, is de blootstelling aan chlooraat door het inslikken van zwemwater berekend. De blootstelling aan chlooraat per zwemgelegenheid en bij herhaald zwemmen is vergeleken met de gezondheidkundige grenswaarden die door de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA) zijn afgeleid.

Op basis hiervan worden de door de GGD gestelde vragen als volgt beantwoord:

- 1) *Is er een gezondheidsrisico voor mensen die gezwommen hebben in het zwembad door blootstelling aan chlooraat, uitgaande van de gemeten concentraties?*

De blootstelling aan chlooraat via zwemwater wordt vergeleken met twee verschillende gezondheidkundige grenswaarden, voor meer acute effecten (acute referentiedosis, ARfD) en voor meer chronische effecten (toelaatbare dagelijkse inname, TDI). Deze waarden zijn afgeleid voor respectievelijk de vorming van methemoglobine en de remming van de jodiumopname in de schildklier. De ARfD en TDI worden allebei overschreden. De

inschatting is echter dat dit niet heeft geleid tot een gezondheidsrisico, zie vraag 2.

2) *Zo ja, welke gezondheidseffecten zijn dan te verwachten?*

Er wordt niet verwacht dat de blootstelling aan chlooraat via zwembadwater heeft geleid tot een verhoging van methemoglobine in het bloed die zou leiden tot gezondheidsklachten. Mogelijk heeft er wel enige verhoging van het gehalte methemoglobine plaatsgevonden tijdens het zwemmen. In dit geval zijn er geen gezondheidsklachten gemeld na het zwemmen. Dit is mogelijk ook lastig te herkennen, omdat de eerste symptomen bij een iets verhoogd methemoglobinegehalte specifiek zijn. Methemoglobine wordt snel afgebroken in het lichaam, waardoor de verwachting is dat het gehalte methemoglobine zich heeft hersteld tussen twee opeenvolgende zwemmomenten.

Ook een wat langer durende blootstelling aan chlooraat via zwembadwater zal naar verwachting niet direct tot gezondheidseffecten leiden. Een tijdelijke verminderde opname van jodium in de schildklier is mogelijk geweest. Het lichaam heeft fysiologische mechanismen om tijdelijke verstoringen van de jodiumopname te compenseren. Daarnaast is de remming van de jodiumopname door chlooraat omkeerbaar. Dat betekent dat als er geen blootstelling meer is aan chlooraat, de schildklier weer gewoon jodium opneemt. Ook komt een jodium deficiëntie in Nederland over het algemeen niet voor, en is er een voorraad van jodium in het lichaam aanwezig. En als laatste wordt in deze risicobeoordeling gerekend met een blootstelling die waarschijnlijk overschat is en een TDI voor levenslange blootstelling en die conservatief is afgeleid.

3) *Is er mogelijkheid tot en/of een noodzaak voor biomonitoring of behandeling?*

Er zijn geen biomarkers voor blootstelling aan of voor effecten door chlooraat beschikbaar. Hierdoor is biomonitoring niet mogelijk. Het zwembadwater van het Hofbad is inmiddels volledig verversed en daarmee is er nu geen sprake meer van blootstelling aan chlooraatgehalten boven de nieuwe norm. Hierdoor is er ook geen toegevoegde waarde van eventuele biomarkers voor blootstelling. Het meten van methemoglobine-, schildklierhormoon- en TSH-niveaus op één tijdpunt is niet zinvol vanwege de individuele variatie binnen een groep personen. Daarnaast kunnen, vanwege het reversibele karakter van het effect van chlooraat, de niveaus ook niet (meer) vergeleken worden met de niveaus tijdens de blootstelling.

Referenties

Besluit activiteiten leefomgeving (2021). Geconsolideerde Staatsbladversie 25-2-2021. Beschikbaar via: <https://iplo.nl/regelgeving/stelsel-omgevingswet/overzicht-geconsolideerde-versies-omgevingswet/>

BfR (2018). Der eintrag von chlorat in die nahrungskette sollte reduziert werden. DOI 10.17590/20180216-094046. Beschikbaar via: <https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/der-eintrag-von-chlorat-in-die-nahrungskette-sollte-reduziert-werden.pdf>

Casarett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons (2008) Ed. Curtis D Klaassen. 7th edition.

Crofton KM (2008). Thyroid disrupting chemicals: mechanisms and mixtures. International Journal of Andrology 31:209-23.

EFSA (2014). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of perchlorate in food, in particular fruits and vegetables. EFSA Journal 12(10): 3869, 117 pp. Beschikbaar via:
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2014.3869>

EFSA (2015). Scientific Opinion on risks for public health related to the presence of chlorate in food. EFSA Journal 13(6):4135, 103 pp. Beschikbaar via:
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2015.4135>

FO (2020). Dietary exposure to chlorate by children 1 and 2 years of age and monitoring activities of chlorate outside the EU. Front Office Food and Product Safety *Nog niet gepubliceerd*

Geurts M, Verkaik-Kloosterman J (2014). De jodiuminname van de Nederlandse bevolking na verdere zoutverlaging in brood. RIVM briefrapport 2014-0054. Beschikbaar via:
<https://www.rivm.nl/publicaties/jodiuminname-van-nederlandse-bevolking-na-verdere-zoutverlaging-in-brood>

Gilbert ME, Rovet J, Chen Z, Koibuchi N (2012). Developmental thyroid hormone disruption: Prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences. NeuroToxicology 33: 842-52.

Haber LT, Schoeny RS, Allen BC (2021). Impact of updated BMD modeling methods on perchlorate and chlorate assessments of human health hazard. Toxicology Letters 340: 89-100.

Hendriksen M, (2016). Zout-, jodium- en kaliuminname 2015. Voedingsstatusonderzoek bij volwassenen uit Doetinchem. RIVM briefrapport 2016-0081. Beschikbaar via:
<https://www.rivm.nl/publicaties/zout-jodium-en-kaliuminname-2015-voedingsstatusonderzoek-bij-volwassenen-uit-doetinchem>

JECFA (2011). Safety evaluation of certain contaminants in food prepared by the Seventy-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series 63, 685–762. Beschikbaar via:
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v63je01.pdf>

Monografie natriumnitriet (2019). versie 01-04-2019. Beschikbaar via:
<https://toxicologie.org/nitrieten/>

Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS (2019) Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 11th edition. McGraw-Hill Education.

Obregon MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G (2005). The effects of iodine deficiency on thyroid hormone deiodination. *Thyroid* 15: 917-29.

Schets FM, Schijven JF, de Roda Husman AM (2011). Exposure assessment for swimmers in bathing waters and swimming pools. *Water Research* 45:2392-2400.

Schets FM, Keltjens LLM, Hulshof GJM, Schoon H, Feyen LJG, Janssen PJCM, te Biesebeek JD (2014). Normen en methoden voor kwaliteitsparameters in het te wijzigen Besluit hygiëne en veiligheid badinrichtingen en zwemgelegenheden. RIVM rapport 2014-0121. Beschikbaar via: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2014-0121.pdf>

Te Biesebeek JD, Nijkamp MM, Bokkers BGH, Wijnhoven SWP (2014). General Fact Sheet. General default parameters for estimating consumer exposure – Updated version 2014. RIVM report 090013003/2014. Beschikbaar via: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/090013003.pdf>

US EPA (2019). Update for Chapter 3 of the Exposure Factors Handbook. Ingestion of water and other select liquids. EPA/600/R-18/295F

Van Rossum CTM, Buurma-Rethans EJM, Dinnissen CS, Beukers MH, Brants HAM, Dekkers ALM, Ocké MC (2020). The diet of the Dutch Results of the Dutch National Food Consumption Survey 2012-2016. RIVM report 2020-0083. Beschikbaar via: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2020-0083.pdf>

Weterings PJJM, Loftus C, Lewandowski TA (2016). Derivation of the critical effect size/benchmark response for the dose-response analysis of the uptake of radioactive iodine in the human thyroid. *Toxicology Letters* 257:38-43.

Zimmermann MB (2009). Iodine deficiency. *Endocrine Reviews* 30: 376-408.

Zimmermann MB, Boelaert K (2015). Iodine deficiency and thyroid disorders. *The Lancet* 3: 286-95.

Bijlage 1: Samenvatting dosis-response analyse perchlooraat.

De EFSA TDI (2014) voor perchlooraat is gebaseerd op een studie van Greer et al. (2002). In deze studie is het effect van orale blootstelling aan perchlooraat gedurende maximaal 14 dagen onderzocht op radioactief gelabeld jodium (RAIU) en serum schildklierhormoonspiegels. Groepen van 7 of 10 proefpersonen kregen perchlooraat in drinkwater (0,007, 0,02, 0,1 of 0,5 mg/kg lg per dag). Elk individu diende als zijn eigen controle. Individuele basislijnmetingen werden uitgevoerd voorafgaand aan de blootstelling aan perchlooraat en op 15 (of 16) dagen na de laatste blootstelling (P15). Op de basislijndag, dagen 2 en 14 van blootstelling, en P15, kregen de proefpersonen gelabeld jodium (^{123}I) toegediend. Opname van RAIU werd na 8 en 24 uur gemeten. De studie rapporteerde zowel de onbewerkte (absolute) fractie RAIU als de (relatieve) RAIU uitgedrukt als het percentage van de basislijn, voor elke dosisgroep en meettijd (op dag 2 en 14 en op 8 en 24 uur na ingestie ^{123}I).

EFSA opinie perchlooraat (2014)

De gegevens over RAIU uitgedrukt als het percentage afname ten opzichte van de basislijn van Greer et al. (2002) werden gebruikt voor de dosis-respons analyse en het afleiden van een BMDL als PoD. De basislijnmetingen van elk individu werden gebruikt als zijn of haar eigen controle, daarom is de basislijnmeting voor elke proefpersoon door EFSA op 100% gesteld. Gegevens voor verschillende tijdpunten (dag 2 en 14 op 8 en 24 uur na ingestie ^{123}I) werden gezamenlijk geanalyseerd met behulp van een covariaat voor de 4 tijdpunten. Resultaten van deze analyse lieten geen verschillen zien tussen de tijdpunten.

Als BMR heeft EFSA 5% en 50% gebruikt. De BMR van 50% was eerder voorgesteld en gebruikt door JECFA (2011). De BMR van 5% is de default BMR voor continue effecten. Deze BMR is door EFSA gekozen omdat gegevens over de associatie tussen verminderde RAIU en de ontwikkeling van schildkliervergroting en schildklierknobbeltjes ontbreken. EFSA (2014) was van mening dat langdurige afname in RAIU van 50% (zoals gebruikt door JECFA, 2011) het risico op deze effecten zou kunnen verhogen, vooral bij jodiumdeficiënte populaties. Deze zorg was gebaseerd op bevindingen dat compensatie in de schildklier als reactie op langdurige perioden van laag schildklierjodium, kan leiden tot schildkliervergroting en -knobbeltjes, zelfs als de schildklierfunctie binnen normale grenzen blijft. Langdurige jodiumdeficiëntie komt in Nederland over het algemeen niet voor (Geurts & Verkaik, 2014; Hendriksen et al., 2016). In dat geval is de gekozen BMR van 5% aan de lage kant, omdat deze lage BMR bescherming biedt tegen een effect wat niet zal optreden in populaties met voldoende jodium inname.

De BMDL die uiteindelijk is gebruikt voor het afleiden van de TDI correspondeert met 5% afname in RAIU. De BMDL₀₅ afgeleid door EFSA is 1,2 µg/kg lg per dag. Na toepassen van factor voor mogelijke interindividuele verschillen in toxicokinetiek, rapporteert EFSA een TDI van 0,3 µg/kg lg per dag.

Weterings et al. (2016)

Weterings et al. (2016) betogen dat de BMR van 5% te laag is, en dus resulteert in een te lage BMDL en TDI. Reden die hiervoor wordt aangedragen is dat RAIU binnen personen varieert in de tijd. Biologische en/of omgevingsfactoren veroorzaken (binnen individuen) dagelijkse

variatie van de RAIU. Volgens Weterings et al. valt de 5% afname in RAIU binnen de dagelijkse schommeling in RAIU, en levert deze variatie geen toxicologische effecten op. Gebaseerd op statistische en biologische overwegingen, wordt een BMR van 20% voorgesteld. Dit is in lijn met de BMRs die voor sommige eindpunten op een hoger percentage worden gezet vanwege kennis over inter-individuele variatie over de tijd (Woutersen et al., 2001; Dekkers et al., 2006). Uitgaande van een BMR van 20% berekenen Weterings et al. een BMDL₂₀ van 16,6 µg/kg lg per dag en een TDI van 4 µg/kg lg per dag na toepassen van een assessment factor van 4. Deze laatste factor is overeenkomstig met de factor toegepast door EFSA voor mogelijke interindividuele verschillen in toxicokinetiek.

Haber et al. (2021)

Haber et al. (2021) signaleren het grote verschil in gekozen BMRs van EFSA en JECFA, resp. 5 en 50%. Vervolgens wordt een ander conceptueel model voorgesteld om een BMDL af te leiden, de zogenaamde hybride methode. Hier gaat men niet uit van de RAIU uitgedrukt als het percentage afname ten opzichte van de basislijn, maar van de absolute RAIU data. Eerst wordt bepaald welke fractie van de metingen per dosisgroep onder een bepaalde grens vallen. Vervolgens worden deze fracties gebruikt om de BMDL af te leiden die correspondeert met het 10% extra risico om onder die grens te vallen. Op basis van medische literatuur is 8% RAIU als grens gekozen. Dit is de ondergrens van een normale RAIU. Merk op dat in het geval dat humane gegevens beschikbaar zijn de hybride methode toegepast kan worden, aangezien de variabiliteit in de humane data mede bepaalt welke fractie over een bepaalde grens heen gaat. In het geval van proefdierdata is de variabiliteit niet indicatief voor de variabiliteit in mensen. Op basis van deze methode komen Haber et al. uit op een BMDL₁₀ van 30 µg/kg lg per dag, en na toepassen van de factor voor interindividuele verschillen van 4, op een TDI van 8 µg/kg lg per dag. Andere punten in de analyse van de data worden nog genoemd door Haber et al. als verbeteringen in de analysemethode ten opzichte van de analyse van EFSA, te weten 1) het rekening houden met het feit dat de observaties in Greer et al. (2002) niet onafhankelijk van elkaar zijn, omdat er meerdere metingen op verschillende tijdstippen zijn gedaan per individu, en 2) het toepassen van een distributie die veronderstelt dat de RAIU respons data begrensd zijn tussen 0 en 1. Deze twee punten zijn van secundair belang aangezien 1) EFSA (2014) heeft geïllustreerd dat er geen verschillen zijn tussen de dosis-responses van verschillende tijdstippen. Het apart van elkaar analyseren van de data van verschillende tijdstippen, om zo onafhankelijkheid te garanderen, zal waarschijnlijk niet in een wezenlijk ander BMD betrouwbaarheidsinterval resulteren. Punt 2) is juist als absoluut RAIU wordt geanalyseerd zoals Haber et al. dat doen. De absorptiefractie van jodium kan immers niet kleiner zijn dan nul of groter dan één. In het geval van de EFSA (2014) analyse waar de basislijnmeting op 100% wordt gezet, is dit percentage echter niet begrensd tussen 0 en 1 (of 0% en 100%). Immers, als de absolute RAIU kan ook toenemen van een van bijv. 0,127 naar 0,146, wat overeen komt met een toename van 100% (basislijn) naar 115%. Dit is te zien bij een aantal individuen, ook bij het vergelijken van de absolute RAIU's tussen dag 2 en 14 (Haber et al., 2021, Tabel 2).

Samenvattend

De interpretatie van de TDI van Haber et al. is anders dan die van de TDI van EFSA en Weterings et al., omdat de onderliggende methoden van afleiden van de BMDL verschillen. De TDI van Haber et al. beschermt het gevoelige deel van de populatie tegen een groter dan 10% extra risico op een RAIU van 8% (of lager). De TDI van EFSA en Weterings et al. beschermt het gevoelige deel van de populatie tegen een respectievelijk 5% en 20% afname in RAIU. Deze TDI's zijn moeilijk te vergelijken, maar aangezien de TDI afgeleid door Haber et al. hoger is dan die van EFSA en Weterings et al. kan geconcludeerd worden dat de TDI van Haber et al. correspondeert met een BMR groter dan 20%, of andersom, dat de TDI's van EFSA en Weterings et al. het gevoelige deel van de populatie ook beschermen tegen extra risico's kleiner dan 10% (op een RAIU van $\leq 8\%$).

Gezien de onwaarschijnlijkheid van langdurige jodiumdeficiëntie in Nederland én de normale dagelijkse variatie in jodiumopname zijn de BMR van 5% afname in relatief RAIU en de corresponderende BMDL en TDI waarschijnlijk aan de conservatieve kant.

Referenties bijlage 1

Dekkers S, Telman J, Rennen MAJ, Appel MJ, de Heer C (2006). Within-animal variation as an indication of the minimal magnitude of the critical effect size for continuous toxicological parameters applicable in the benchmark dose approach. *Risk Analysis* 26:867-80.

EFSA (2014). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of perchlorate in food, in particular fruits and vegetables. *EFSA Journal* 12(10): 3869, 117 pp. Beschikbaar via:
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2014.3869>

Greer MA, Goodman G, Pleus RC, Greer SE (2002). Health effects assessment for environmental perchlorate contamination: the dose response for inhibition of thyroidal radioiodine uptake in humans. *Environmental Health Perspectives*, 110, 927-937. Erratum in: *Environmental Health Perspectives*, 2005, 113, A732.

Haber LT, Schoeny RS, Allen BC (2021). Impact of updated BMD modeling methods on perchlorate and chlorate assessments of human health hazard. *Toxicology Letters* 340: 89-100.

JECFA (2011). Safety evaluation of certain contaminants in food prepared by the Seventy-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series 63, 685-762. Beschikbaar via:
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v63je01.pdf>

Weterings PJJM, Loftus C, Lewandowski TA (2016). Derivation of the critical effect size/benchmark response for the dose-response analysis of the uptake of radioactive iodine in the human thyroid. *Toxicology Letters* 257:38-43.

Woutersen RA, Jonker D, Stevenson H, te Biesebeek JD, Slob W (2001). The benchmark approach applied to a 28-day toxicity study with Rhodorsil Silane in rats: the impact of increasing the number of dose groups. *Food and Chemical Toxicology* 39:697-707.