

Reactie van het RIVM op vragen van Zembla over hormoonverstorende stoffen

Per email (07 november 2013) legde Zembla een aantal vragen over hormoonverstorende stoffen aan het RIVM voor. In deze notitie gaat het RIVM allereerst kort in algemene zin in op (verstoring van) het hormonaal systeem. Daarna volgt een antwoord op de gestelde vragen.

Hoe werkt het hormonaal systeem en wat gebeurt er bij verstoring?

Het hormoonstelsel is, naast het zenuwstelsel en het immuunsysteem, het systeem waarmee organen/cellen in het lichaam met elkaar communiceren. De kern van het hormoonstelsel wordt gevormd door een complexe verzameling van lichaamseigen stoffen, waaronder hormonen, die in verschillende organen geproduceerd worden en op andere plaatsen in het lichaam via specifieke receptoren de werking van organen optimaliseren.

Dit interne communicatiesysteem van het lichaam regelt niet alleen voortplanting gerelateerde processen, maar is bijvoorbeeld ook essentieel bij het aansturen van de stofwisseling (bijvoorbeeld hongergevoel, opname en afbraak van voedingsstoffen) en onze emoties (bijvoorbeeld stress, blijheid, activiteit, etc.). Hormonen kunnen daardoor een direct effect op gedrag hebben. Daarnaast zijn hormonen op celniveau actief en kunnen op dat niveau ook regulerend werken op de DNA-expressie, wat vervolgens weer zijn effect heeft op wat de cel gaat doen (bijvoorbeeld zich delen, dood gaan, vet opslaan, andere stoffen aanmaken etc.). Wanneer een lichaamsvreemde stof aangrijpt op (delen van) het hormoonstelsel kan dit een effect hebben op dit interne communicatiesysteem van het lichaam, wat kan leiden tot verstoring van bijvoorbeeld de stofwisseling, voortplanting gerelateerde processen, immunologische processen of gedrag. Diabetes, obesitas, verminderde vruchtbaarheid, misvorming van geslachtsorganen en ADHD zijn voorbeelden van ziektebeelden die in verband worden gebracht met hormoonstelsel ontregelende effecten door chemische stoffen.

Hormonen zetten typisch een cascade van samenhangende fysiologische reacties in gang. Het hormoonstelsel is opgebouwd uit een grote hoeveelheid hormonen, die in onderlinge communicatie zorgen voor een algehele balans in het lichaam. Met een mooi woord wordt dit ook wel homeostase genoemd. Dit systeem verleent het organisme een bepaalde veerkracht om externe invloeden aan te kunnen zonder uit balans te raken. Blootstelling aan een stof zal altijd leiden tot een fysiologische respons, maar zo'n respons is niet per definitie schadelijk. Wordt de veerkracht overbelast, dan kunnen schadelijke gezondheidseffecten ontstaan. Of een schadelijk effect optreedt, is moeilijk voorspelbaar. Dit is afhankelijk van veel factoren, zoals de aard van de stof, de hoogte van de blootstelling, het soort organisme en de levensfase (bijv. voor een foetus) waarin blootstelling plaatsvindt.

De precieze werking van het hormoonstelsel is bij lange na nog niet compleet in kaart gebracht. Het is daarnaast ook niet eenvoudig om fysiologische effecten van blootstelling aan een specifieke stof binnen de normale balans van het lichaam te onderscheiden van geringe schadelijke gezondheidseffecten. Het is lastig om aan te tonen dat bepaalde waargenomen schadelijke effecten ook echt worden veroorzaakt door verstoring van het hormoonstelsel.

Wat is eigenlijk een hormoon verstorende stof en wanneer noemen we een stof zo?

Om een stof als hormoonverstoorder aan te kunnen merken, moet er meer aan de hand zijn dan een hormonaal effect in een losse cel in het laboratorium. Een hormoonverstorende stof is een stof die aangrijpt op het hormoonstelsel en als gevolg daarvan een schadelijk effect heeft op de gezondheid.

Een werkdefinitie waarnaar veel wordt verwezen, is de definitie die de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) hanteert. Het is essentieel voor de discussie rondom hormoonverstoring door stoffen om deze werkdefinitie in zijn volle breedte te begrijpen:

An endocrine disruptor is an exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or (sub) populations.

Volgens deze definitie moet (wetenschappelijk) worden aangetoond dat de stof aangrijpt op het hormoonstelsel en dat het resulterende effect in een blootgesteld intact levend organisme een schadelijk gezondheidseffect is. **Dit is dus meer dan alleen een schadelijk effect dat optreedt in losse cellen in het laboratorium.**

Zorgen met betrekking tot hormoonverstorende stoffen

Het RIVM deelt de mening dat de mogelijke relatie van deze hormoongerelateerde effecten met een blootstelling aan specifieke chemische stoffen of groepen van stoffen, bijzondere aandacht verdient. Ook omdat uit onderzoek

blijkt dat blootstelling tijdens de vroege ontwikkeling en in andere gevoelige levensfasen van een organisme essentieel kan zijn voor het al dan niet optreden van een gezondheidsschadelijk effect.

Daarom is het nodig dat de wetenschappelijke basis voor de beoordeling van hormoonverstoring wordt versterkt en de onzekerheden worden verkleind met betrekking tot de volgende zaken:

- Welke stoffen zijn verantwoordelijk voor welke effecten?
- Wat is de relatie tussen die stoffen en het effect?
- Welke hormoonverstorende stoffen werken samen omdat ze via hetzelfde mechanisme werken?

Het RIVM ondersteunt de betrokken Nederlandse ministeries en de Europese Commissie bij het formuleren van beleid voor hormoonverstorende stoffen door:

- Het signaleren van mogelijk hormoon-gerelateerde zorgwekkende effecten van stoffen op mens en milieu;
- Het in beeld brengen van de mogelijke effecten, risico's en onzekerheden aangaande specifieke stoffen of stofgroepen;
- Het uitbrengen van advies over mogelijke manieren om de effecten, risico's en/of onzekerheden beheersbaar te maken en/of te houden.

Antwoorden op de vragen

1. Hoe staat het RIVM in deze (ED) discussie?

Het RIVM ordent de wetenschappelijke gegevens en is in nationaal en internationaal verband bezig met onderzoek naar mogelijke oorzaken van de waargenomen toename van mogelijk hormoon-gerelateerde effecten en helpt mee in internationaal verband om studies naar de schadelijkheid van stoffen te analyseren en te interpreteren en criteria te ontwikkelen voor de risicobeoordeling. Het is nog te vroeg voor een eindoordeel.

In de beoordeling van hormoonverstorende stoffen werd er tot voor kort algemeen van uitgegaan dat er een drempelwaarde bestaat voor wat betreft de minimale blootstelling die nodig is om een schadelijk effect te bewerkstelligen. Risicobeoordeling vond dan plaats op basis van het geen-effectniveau voor het gevoeligste effect.

Bij evident hormoonverstorende stoffen, zoals DES en tributyltin, is de beoordeling gebeurd op basis van waargenomen effecten op het nageslacht en/of vruchtbaarheid in de mens of in het milieu.

- DES, vanwege het opwekken van specifieke tumoren in meisjes die via hun moeder al voor hun geboorte aan deze stof werden blootgesteld en de verstoorte ontwikkeling van geslachtsorganen bij jongens
- Tributyltin als algemeen middel in scheepsverf, vanwege misvormingen van de geslachtsorganen van slakken en andere schelpdieren in vaarroutes van schepen.

In de laatste jaren wordt in het wetenschappelijk onderzoek, ook bij het RIVM, onderkend dat er meerdere onzekerheden zijn die nader onderzoek naar deze benadering vereisen. Een bekend voorbeeld is de stof Bisfenol A (BPA). Er zijn vele honderden studies gedaan naar de gevaren, risico's en epidemiologie rondom de mogelijke effecten van BPA en er is geen eenduidigheid over de mogelijke schadelijkheid van deze stof. Sommige onderzoekers geven aan dat bij hele lage doseringen van BPA effecten optreden, die dan weer door andere onderzoekers worden betwist. Sommige gerapporteerde effecten blijken ook niet herhaalbaar in andere laboratoria. In het laboratorium is over *in vitro* studies een zekere consensus over de hormoonverstorende werking van BPA. Die consensus ontbreekt over de hormoonverstorende werking van BPA *in vivo*.

Deze onzekerheden worden ook gevoeld doordat er in niet-standaard testen effecten worden gevonden bij zeer lage doseringen. Daarnaast is er niet altijd een geleidelijke toename van het effect bij verhoging van de dosering waargenomen, maar soms nam het effect toe bij afname van de dosering. Dit voedt de discussie over wat de meest geschikte testen zijn voor het beoordelen van de verschillende ontregelende effecten van hormoonverstorende stoffen. Daarnaast zijn er vele stoffen met hormoonverstorende werking *in vitro* die nog nooit zijn getest in levende organismen.

Zoals gezegd helpt het RIVM mee in internationaal verband om studies naar de schadelijkheid van stoffen te analyseren en te interpreteren en criteria te ontwikkelen voor de risicobeoordeling. Daarbij wordt ook meegenomen dat bij concentraties waarbij het nadelige gezondheidseffect voor een individuele hormoonverstorende stof nog niet waarneembaar is, er toch al sprake kan zijn van een zeker nadelig gezondheidseffect wanneer er tegelijkertijd blootstelling is aan andere stoffen met een vergelijkbaar werkingsmechanisme.

2. Op welke manier is het RIVM bezig met hormoon verstorende stoffen? Met welke onderzoeken is het RIVM bezig met betrekking tot hormoon verstorende stoffen?

Het RIVM werkt op reguliere basis aan de vernieuwing van testmethoden voor de risicoschatting van stoffen ter advisering aan en in opdracht van verschillende Nederlandse ministeries. Het RIVM maakt(e) daarnaast deel uit van internationale EU-gefinancierde projecten zoals FIRE, OSIRIS, Reprotect, Chemscreen en Obelix.

Daarbij wordt onder meer de rol van nieuwe mechanismen bestudeerd, die mogelijk met hormoonverstoring kunnen samenhangen. Zo wordt in Obelix de mogelijke rol van epigenetica bestudeerd bij het ontstaan van overgewicht. FIRE richtte zich op de schadelijkheid van broomhoudende brandvertragers, met name op de schildklier als hormoon-producerend orgaan. OSIRIS beoogde innovatie van teststrategieën voor de risicoschatting van stoffen te bewerkstelligen. Reprotect en Chemscreen hebben nieuwe testen en strategieën opgeleverd voor het vaststellen van schadelijke effecten op de voortplanting, de zwangerschap en de ongeborene.

Het RIVM is ook betrokken in het Netherlands Toxicogenomics Center, een omvangrijk overheids-gefinancierd project waarin de toepassing van nieuwe moleculaire technieken wordt onderzocht bij het verbeteren van de kennis over de schadelijke werking van stoffen, onder meer op de voortplanting en het hormoonstelsel. Het RIVM heeft vertegenwoordigers in wetenschappelijke werkgroepen van onder meer EFSA, ECHA EC, en OECD, waarin (internationaal) de risico's van individuele stoffen worden beoordeeld en de toelating van nieuwe

testen wordt besproken. In dat kader is in 2011 internationaal een nieuw testprotocol voor het vaststellen van effecten op de vruchtbaarheid geaccepteerd bij de OECD. In deze test zijn extra metingen opgenomen voor effecten op het hormoonstelsel. Het RIVM zat de wetenschappelijke werkgroep voor die dit consensus-protocol opstelde.

3. In de Berlaymont Declaration pleiten wetenschappers voor verdergaande regelgeving wat betreft hormoon verstorende stoffen. Hoe kijkt het RIVM hier tegen aan?

De Berlaymont Declaratie stelt niet per se dat de wetgeving verder moet gaan. Wel dat testvereisten dienen te worden aangepast. Dit is een proces dat niet is afgerond. De vraag op welke wijze regelgeving voor hormoonverstorende stoffen zou moeten worden aangescherpt is relevant. Hier wordt binnen verschillende kaders aan gewerkt, o.a. door RIVM.

4. In de wetenschap is volop discussie over de mogelijke gezondheidsrisico's voor mens en milieu die blootstelling aan hormoon verstorende stoffen met zich mee zouden kunnen brengen. Overtuigend wetenschappelijk bewijs of er wel of niet iets aan de hand is zal vermoedelijk nog jaren op zich laten wachten. Vindt het RIVM dat kwetsbare groepen zoals zwangere vrouwen gewezen moeten worden op de mogelijke risico's zodat ze geïnformeerd keuzes kunnen maken?

Op dit moment is de mening van het RIVM dat er nog onvoldoende bewijs is voor de mogelijke gezondheidsrisico's van hormoonverstorende stoffen om kwetsbare groepen zoals zwangeren te wijzen op die risico's.

Het RIVM is zich niettemin bewust van de discussie over de mogelijke gezondheidsrisico's voor mens en milieu en neemt deel aan deze discussie in het onderzoek, de risicobeoordeling en de verdere beleidsadviesgeving, bijvoorbeeld in het werk aan BPA (zie hiervoor ook de inleiding op de vragen en het antwoord op vraag 1, 6 en 7). Het is op dit moment echter nog te vroeg om hier een standpunt over in te nemen. Ten behoeve van beleidsondersteuning is er binnen de betreffende regelgeving specifieke aandacht voor risico's voor de meest kwetsbare groepen binnen de samenleving en in het milieu. De resultaten daarvan worden gebruikt.

5. De Deense overheid geeft voorlichting aan zwangere vrouwen hoe ze de blootstelling van diverse hormoon verstorende chemicaliën kunnen reduceren. Waarom doet het RIVM dat niet ook in Nederland?

Dergelijke preventieve voorlichting over hormoonverstoring aan specifieke groepen van de bevolking is niet noodzakelijk een taak van het RIVM. Als het RIVM aanleiding ziet voor preventieve voorlichting over hormoonverstoring aan specifieke groepen van de bevolking, dan zullen wij dat direct openbaar communiceren met de betrokken Ministeries.

6. In Frankrijk, België, Zweden en Denemarken hebben de betreffende overheden strengere wetgeving geïntroduceerd of aangekondigd dan de EU, met betrekking tot bijvoorbeeld bisfenol A, bepaalde ftalaten en parabenen. Hoe kijkt het RIVM hier tegen aan? Waarom gebeurt dat niet in Nederland?

Op verzoek van de Ministeries van VWS, IenM en SZW is het RIVM betrokken bij de wetenschappelijke advisering ter onderbouwing van het Nederlandse beleid ten aanzien van de genoemde nationale verboden. Het RIVM werkt momenteel aan een beknopte factsheet voor BPA, geeft hierin de stand van de wetenschap weer en noemt de mogelijkheden voor en onzekerheden bij eventuele alternatieven in gebruik. Afronding van deze beknopte factsheet wordt in december 2013 verwacht. In de uiteindelijke RIVM rapportage die aan deze ministeries zal worden opgeleverd, zullen de thans in voorbereiding zijnde adviezen en beoordelingen van EFSA, SCENHIR, ECHA en de Gezondheidsraad (zie ook het antwoord op vraag 7), en de standpunten van individuele landen waaronder Zweden, Denemarken, België en Frankrijk worden betrokken.

7. Wat is het standpunt van het RIVM met betrekking tot het verbieden van bepaalde hormoon verstorende stoffen zoals b.v. bisfenol A in verpakkingsmateriaal van voedsel en in het bijzonder van verpakkingsmateriaal van voedsel voor kinderen van 0-3 jaar?

De beoordeling van de risico's van BPA voor de gezondheid en mogelijke hormoonverstorende effecten is nog gaande, zowel op Europees niveau door SCENHIR, ECHA en EFSA als binnen Nederland (RIVM en de Gezondheidsraad). Het is daarom op dit moment te vroeg om een standpunt in te nemen met betrekking tot het verbieden van BPA in verpakkingsmateriaal van voedsel voor kinderen. Algemeen voor hormoonverstorende stoffen is een discussie gaande over de aanwezigheid van een drempelwaarde voor een effect. Ook daar is het

RIVM bij betrokken en is het nog te vroeg een standpunt in te nemen over hormoonverstorende stoffen in het algemeen.

EFSA is bezig de gezondheidsrisico's van BPA opnieuw te beoordelen, waarbij in aanvulling op de eerdere beoordelingen nu ook de onzekerheden over hormoonverstorende effecten zal worden meegenomen. Aan de hand van die uitkomsten en de uitkomsten van parallelle onderzoeken door SCENHIR (over risico's van toepassing van BPA in medische hulpmiddelen), de Gezondheidsraad (over risico's van blootstelling van kwetsbare groepen aan hormoonverstorende stoffen) en ECHA (over een restrictievoorstel van Frankrijk waar ook een nieuwe norm zal worden voorgesteld) zal het RIVM de Ministeries adviseren over de noodzaak voor eventuele aanvullende maatregelen om risico's van blootstelling aan BPA verder te beheersen.

8. Ziet het RIVM aanleiding om advies te geven om het voorzorgprincipe op bepaalde hormoonverstorende stoffen toe te passen?

Er zijn tal van omschrijvingen van het voorzorgbeginsel. Het aanroepen van dit beginsel roept veel debat op. De Gezondheidsraad stelt voor het voorzorgbeginsel op te vatten als een strategie voor alerte, zorgvuldige, redelijke, transparante en op de situatie toegesneden omgang met onzekerheden. Naarmate de gevolgen ernstiger zijn en er onzekerheid over de risico's bestaat, kunnen meer ingrijpende voorzorgmaatregelen door overheden worden overwogen. Het RIVM adviseert aan overheden over de mate van onzekerheid en de mogelijke gevolgen, waarbij ook gekeken kan worden naar de beschikbaarheid van alternatieven en de kosten en baten van niet-regulering versus regulering (socio-economische aspecten).

Zo heeft het RIVM positief geadviseerd over het opnemen van nonylfenol als hormoonverstorende stof op de kandidaatlijst van te autoriseren stoffen van ECHA. Bij de verdere regulering van deze stof zullen de socio-economische aspecten worden meegewogen.

Gebruikte afkortingen

ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
BPA	Bisfenol A
DES	Een chemische stof met de uitgeschreven naam Diëthylstilbestrol
EC	Europese Commissie
ECHA	European Chemicals Agency
EFSA	European Food Safety Association
In vivo	Onderzoek in levende organismen
In vitro	Onderzoek in niet levende organismen, bijvoorbeeld in celculturen
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development
SCENHIR	Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks