
Samenvatting

Aanleiding voor dit advies

Bestrijdingsmiddelen zijn veelgebruikte chemische preparaten: ze beschermen landbouwgewassen tegen ziekten en plagen, ze verwijderen onkruid op bestratingen, en ze bestrijden ongedierte in en rond huizen. Deze producten kunnen ook schadelijk zijn voor andere organismen, waaronder de mens. Daarom worden ze pas tot de markt toegelaten na een uitvoerige beoordeling van de veiligheid. In Nederland is het College voor de Toelating van Bestrijdingsmiddelen (CTB) hiermee belast. Deze instantie beoordeelt onder meer of bespoten landbouwproducten veilig zijn voor de consument. Ze hanteert daarbij een wetenschappelijke, internationaal geaccepteerde methode. De gangbare aanpak werd in de Verenigde Staten in 1996 op een aantal punten herzien met het oog op een betere bescherming van kinderen. In Europa zijn de autoriteiten eveneens begonnen hun toelatingsprocedure voor bestrijdingsmiddelen tegen het licht te houden. Uit voorzorg heeft men de norm voor bestrijdingsmiddelen in baby- en flesvoeding aangescherpt. Overal in de wereld, ook in Nederland, heeft de kwestie geleid tot een nog steeds voortdurend debat over de vraag of kinderen bij de gangbare toelatingsprocedure daadwerkelijk schade kunnen ondervinden van bespoten voedsel.

In verband hiermee heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, mede namens de toenmalige staatssecretaris van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij, de Gezondheidsraad de volgende vragen voorgelegd:

- Zijn kinderen gevoeliger voor milieuvreemde stoffen in het algemeen en voor bestrijdingsmiddelen in het bijzonder?
-

- Wat betekent dit voor het afleiden van veilige niveaus voor chronische en voor kortdurende (doorgaans eenmalige) blootstelling aan deze stoffen?
- Hoe kan er bij de risicobeoordeling rekening mee worden gehouden dat de blootstelling van kinderen aan bestrijdingsmiddelen afwijkt van de gemiddelde blootstelling door hun afwijkende voedselconsumptiepatroon?

De commissie die het advies opstelde, heeft in haar beschouwingen alle levensfasen van het kind – van embryo tot adolescent – betrokken. Ze beschrijft eerst hoe de blootstelling aan en de reactie op bestrijdingsmiddelen verschilt voor kinderen en volwassenen. Vervolgens bespreekt ze de huidige risicobeoordelingsprocedure voor deze stoffen. Tot slot gaat ze in op de vraag of die procedure voldoende op het kind is afgestemd. Het advies sluit af met een reeks aanbevelingen.

Blootstelling van kinderen aan bestrijdingsmiddelen

Het voedselconsumptiepatroon van kinderen wijkt af van dat van volwassenen. Hoe jonger het kind, hoe groter de verschillen. Na hun geboorte krijgen kinderen borst- of flesvoeding. Vanaf een leeftijd van vier tot zes maanden vindt bijvoeding plaats en vanaf ongeveer tien maanden gaan kinderen steeds meer ‘met-de-pot’ mee-eten. Vergeleken met volwassenen consumeren kinderen van één tot zes jaar per kilogram lichaamsgewicht meer melk en melkproducten, vruchtensappen en siropen, groenten en fruit, graanproducten en snoep en zoet beleg. Ze worden zo in verhouding tot volwassenen per kilogram lichaamsgewicht meer blootgesteld aan de bestrijdingsmiddelen die in deze producten zitten.

Jonge kinderen kruipen veel. Ook steken ze vaak hun handen en allerlei voorwerpen in hun mond. Dit gedrag kan eveneens tot een hogere blootstelling via de mond leiden. Per kilogram lichaamsgewicht hebben kinderen bovendien een groter lichaamsoppervlak en ademen ze meer lucht in dan volwassenen. Dit resulteert in een relatief hogere blootstelling aan stoffen via de huid en de luchtwegen.

Verwerking van stoffen door het kinderlichaam (toxicokinetiek)

Kinderen verschillen in fysiologisch opzicht van volwassenen en wel meer naarmate het kind jonger is. Dit beïnvloedt de opname van stoffen in het lichaam, de verdeling over de weefsels, de omzetting door enzymen en de uitscheiding uit het lichaam.

Voor de geboorte is het kind van de buitenwereld afgeschermd door het lichaam van de moeder. Veel milieuvreemde stoffen kunnen echter de barrières tussen moeder en kind passeren. Na de geboorte vormt het spijsverteringskanaal een belangrijke opname-route. Het spijsverteringskanaal is bij de geboorte echter nog niet volledig gerijpt.

Hierdoor nemen pasgeboren kinderen sommige stoffen beter op dan volwassenen en andere stoffen juist minder goed.

De verdeling van stoffen over het lichaam is eveneens leeftijdafhankelijk. Vooral goed in water oplosbare stoffen verspreiden zich in het babylichaam over een relatief groter volume dan in het lichaam van een volwassene en dringen gemakkelijker vanuit de bloedbaan weefsels en organen binnen, waaronder de hersenen.

Het vermogen om chemische stoffen door middel van enzymen om te zetten, is bij de foetus en de pasgeboren baby nog beperkt. Hierdoor verlopen de ontgiftiging en uitscheiding van giftige stoffen langzaam. Daarentegen biedt de geringere enzymactiviteit bescherming tegen stoffen die door enzymen worden omgezet in schadelijkere stoffen. Ook de werking van de nieren en de lever is bij pasgeborenen nog niet op het niveau van een volwassene, waardoor de uitscheiding trager verloopt.

Alle genoemde toxicokinetische verschillen tussen kinderen en volwassenen verdwijnen grotendeels in de loop van het eerste levensjaar. Bij oudere kinderen kan het vermogen om stoffen enzymatisch om te zetten en vervolgens uit te scheiden zelfs groter zijn dan bij volwassenen door de snellere stofwisseling bij kinderen.

Inwerking van stoffen op het kinderlichaam (toxicodynamiek)

Effecten van chemische stoffen kunnen bij volwassenen en kinderen gelijk van aard zijn, maar bij verschillende blootstellingsniveaus optreden. Daarnaast kunnen stoffen effecten teweegbrengen die uniek zijn voor kinderen en die samenhangen met een verstoring van de ontwikkeling van organen of orgaansystemen. Tijdens de ontwikkeling zijn er periodes waarin organen bijzonder gevoelig zijn voor verstoring door chemische stoffen. Die periodes duidt men wel aan als gevoeligheidsvensters. De laatste jaren groeit het besef dat een verstoring van de rijping van de organen ertoe kan leiden dat deze uiteindelijk minder goed functioneren, zelfs als ze er ogenschijnlijk gezond uitzien. Deze functionele tekortkomingen komen soms pas aan het licht als de persoon volwassen is.

Uit proefdieronderzoek blijkt dat sommige bestrijdingsmiddelen de ontwikkeling van organen en orgaansystemen kunnen beïnvloeden. Jonge proefdieren kunnen schade oplopen aan hun hersenen, geslachtsorganen en immuunsysteem nadat ze zijn blootgesteld aan doseringen bestrijdingsmiddel die geen merkbare schadelijke invloed hebben op volwassen dieren. Bij lage doseringen treden bij volwassen dieren vaak pas effecten op na langdurige blootstelling. Bij jonge dieren kan echter een kortdurende of eenmalige blootstelling al gevolgen hebben. Voor zover bij volwassen dieren dezelfde effecten onderzocht en gevonden zijn als bij jonge dieren, zijn ze bij deze laatste vaak ernstiger en duren ze langer.

Of een lage blootstelling aan bestrijdingsmiddelen via de voeding soortgelijke effecten op de ontwikkeling van de mens kan hebben, is niet onderzocht. Meer is bekend over de invloed van bepaalde milieuvervuilende stoffen (bijvoorbeeld lood, dioxines, PCB's), bepaalde geneesmiddelen (DES, thalidomide) en genotmiddelen (alcohol). Die kunnen de ontwikkeling van het (ongeboren) kind verstoren bij blootstellingsniveaus die voor volwassenen onschadelijk zijn.

De huidige beoordelingsprocedure van voedselveiligheid

Het CTB beoordeelt de risico's van langdurige blootstelling aan bestrijdingsmiddelen via de voeding. Daartoe bepaalt het college welke hoeveelheid van het betreffende bestrijdingsmiddel de consument gedurende zijn hele leven dagelijks zonder noemenswaardig risico kan innemen. Deze *Acceptable Daily Intake* (ADI) wordt uitgedrukt in milligram per kilogram lichaamsgewicht per dag. De bepaling stoelt op proefdieronderzoeksgegevens die de producent moet aanleveren. Hieruit leidt het CTB het hoogste blootstellingsniveau af, waarbij bij proefdieren geen schadelijke effecten zijn gevonden. De ADI wordt hieruit berekend door toepassing van onzekerheidsfactoren, die compenseren voor de verschillen tussen dier en mens en voor die tussen mensen onderling. Voor stoffen die het erfelijk materiaal kunnen beschadigen en daardoor kanker kunnen veroorzaken, kan volgens de heersende inzichten geen blootstellingsniveau worden vastgesteld, waarbij geen effecten optreden. Dergelijke stoffen komen niet voor toelating in aanmerking.

Tevens maakt het CTB een eerste, globale schatting van de hoeveelheid bestrijdingsmiddel die een consument via de voeding kan binnenkrijgen. Daarbij gaat men voor de veiligheid uit van de meest ongunstige situatie (*worst case*), dat wil zeggen van een hoge consumptie én hoge gehalten aan bestrijdingsmiddelen. De consumptie door kinderen van één tot zes jaar wordt hierbij apart in beschouwing genomen.

Vervolgens vergelijkt het CTB het geschatte niveau van blootstelling met het veilig geachte niveau. Als de blootstelling, zowel van de algemene bevolking als van kinderen tussen één en zes jaar, beneden de ADI blijft, acht het CTB het bestrijdingsmiddel toelaatbaar. Komt de berekende blootstelling hoger uit, dan voert het college een verfijndere, meer op de praktijk gerichte berekening uit, waarbij onder meer rekening wordt gehouden met de gevolgen van de voedselbereiding (wassen, schillen, koken) voor de blootstelling. Als de ADI dan nog steeds wordt overschreden, is toelating slechts mogelijk na aanpassing van de gebruiksvoorschriften van het bestrijdingsmiddel, zodat de blootstelling alsnog beneden de norm blijft.

Sinds enige jaren is duidelijk dat een individueel product, bijvoorbeeld één appel, soms meer bestrijdingsmiddel bevat dan daarvoor op grond van mengmonsteranalyses werd aangenomen. Dit is vooral van belang bij bestrijdingsmiddelen met een hoge acute

giftigheid. Om de consument tegen piekblootstellingen te beschermen wordt voor deze stoffen naast de ADI ook de *Acute Reference Dose* (ARfD) bepaald. Dat is de hoeveelheid van een bepaald bestrijdingsmiddel die de consument gedurende één maaltijd of één dag zonder noemenswaardig risico kan innemen. Ook hier schat het CTB, naast de inneming door de algemene bevolking, apart de blootstelling door kinderen van één tot zes jaar. Als deze eerste *worst case* berekening duidt op overschrijding van de ARfD, volgt wederom een verfijndere, meer praktijkgerichte schatting. Als de ARfD dan nog steeds wordt overschreden, zijn aanpassingen in het gebruiksvoorschrift van het bestrijdingsmiddel nodig.

Conclusies over de afstemming van de huidige veiligheidsbeoordeling op het kind

De Gezondheidsraadcommissie die dit advies opstelde, concludeert dat kinderen voor stoffen zowel gevoeliger als ongevoeliger kunnen zijn dan volwassenen. Dat verschilt per stof en hangt ook af van het stadium van ontwikkeling waarin het kind zich bevindt. In het gangbare toxicologische onderzoek worden daarom alle ontwikkelingsstadia van organismen betrokken. Dit onderzoek is echter niet breed genoeg van opzet en onvoldoende diepgaand om effecten op alle belangrijke organen en orgaansystemen van zich ontwikkelende organismen op te kunnen sporen. In het bijzonder kunnen effecten op de ontwikkeling van het zenuwstelsel en die van het immuunsysteem onopgemerkt blijven. Dat geldt wellicht ook voor effecten die voortvloeien uit hormoonontregeling. De grootste kans om aan de aandacht te ontsnappen, hebben veranderingen die het gevolg zijn van blootstelling gedurende de ontwikkeling, maar die pas op latere leeftijd aan het licht komen.

Informatie over de invloed van bestrijdingsmiddelen op de ontwikkeling van het zenuwstelsel, het immuunsysteem en hormonaal gereguleerde processen is zowel van belang voor de afleiding van veilige niveaus voor kortdurende als voor chronische blootstelling aan bestrijdingsmiddelen. Onduidelijk is in hoeverre het ontbreken van deze relevante gegevens over ontwikkelingstoxiciteit wordt opgevangen door de traditioneel toegepaste onzekerheidsfactor voor verschillen in gevoeligheid tussen individuele mensen. Daarmee is ook onduidelijk of de huidige berekende veilige innameniveaus altijd voldoende bescherming bieden aan het (ongeboren) kind tijdens perioden van verhoogde gevoeligheid in de loop van zijn ontwikkeling. In een aantal gevallen kan de bescherming van de foetus strengere normen voor acute blootstelling (ARfD's) vergen dan voor de bescherming van andere leeftijdsgroepen noodzakelijk is. Of men dan voor deze laatste aparte, minder strenge normen wenst af te leiden, is een beleidsmatige kwestie. De commissie vindt dat er in de huidige risicobeoordeling

terecht rekening wordt gehouden met het specifieke consumptiepatroon van kinderen tussen 1 en 6 jaar.

Op dit moment zijn er geen concrete aanwijzingen dat kinderen daadwerkelijk in hun ontwikkeling worden geschaad door de aanwezigheid van sporen van bestrijdingsmiddelen in het voedsel. Op dit punt is echter onvoldoende onderzoek verricht. Eventuele effecten op bijvoorbeeld het gedrag, het leervermogen, de motoriek, de afweer of de vruchtbaarheid zijn bovendien moeilijk op het spoor te komen. Dat sommige stoffen de ontwikkeling van kinderen kunnen schaden, is uit onderzoek gebleken. PCB's, dioxines en lood kunnen als voorbeeld dienen.

Aanbevelingen van de commissie

Het aantal toxicologische studies dat de producent standaard moet uitvoeren, behoeft geen uitbreiding. Wel is verbetering van de bestaande onderzoeksprotocollen nodig. Vooral de reproductietoxiciteitsstudie met meerdere generaties proefdieren zou breder van opzet moeten worden om eventuele effecten op de ontwikkeling van het zenuwstelsel, het immuunsysteem en op hormoongestuurde ontwikkelingsprocessen op te kunnen sporen. Wanneer uit dit standaardonderzoek een aanwijzing komt dat de ontwikkeling van organismen mogelijk wordt geschaad, dient op het probleem gericht vervolgonderzoek te worden uitgevoerd. Dat is in feite nu ook al voorgeschreven, maar voor verschillende vervolgstudies zijn nog geen gevalideerde onderzoeksmethoden beschikbaar. Aan de opstelling van onderzoeksprotocollen wordt in internationaal verband gewerkt. De commissie beveelt aan om deze activiteiten vanuit Nederland te ondersteunen.

Zolang de huidige onderzoeksprocedures nog leemten vertonen in het vaststellen van mogelijke ontwikkelingsschade, is er feitelijk sprake van een incomplete set van gegevens over de toxiciteit van een bestrijdingsmiddel. Hoe daarmee moet worden omgegaan, kan volgens de commissie het best per bestrijdingsmiddel door deskundigen worden beoordeeld. Bestaat er op grond van alle beschikbare toxicologische gegevens een redelijk vermoeden dat het organisme in ontwikkeling gevoeliger is dan het volwassen organisme, zonder dat daar adequaat (vervolg)onderzoek naar is verricht, dan acht de commissie een extra onzekerheidsfactor bovenop de traditioneel toegepaste factoren op zijn plaats bij de berekening van de ARfD en de ADI. Een wetenschappelijke onderbouwing van de grootte van een eventuele extra onzekerheidsfactor zal in veel gevallen niet goed mogelijk zijn. In dat geval zou men kunnen aansluiten bij de traditie om een extra factor 10 toe te passen als relevante toxiciteitsgegevens ontbreken. Men kan ook de waarden 3 of 10 gebruiken die in de VS worden gehanteerd. Zodra de ontbrekende gegevens beschikbaar komen, dient te worden nagegaan of ze aanleiding geven tot bijstelling van de ADI of ARfD. Internationale samenwerking is daarbij

onontbeerlijk om te voorkomen dat verschillende landen verschillende ADI's en ARfD's vaststellen.

In de VS is men bezig alle bestrijdingsmiddelen opnieuw te beoordelen op hun veiligheid voor kinderen. Bij veel bestrijdingsmiddelen heeft men na deze nieuwe beoordeling de op voorhand aan alle bestrijdingsmiddelen toebedeelde extra onzekerheidsfactor ter bescherming van kinderen weer laten vervallen. Bij enkele bestrijdingsmiddelen heeft men deze extra factor echter gehandhaafd. Deze stoffen zouden in ons land (Europa) met voorrang moeten worden herbeoordeeld op hun schadelijkheid voor zich ontwikkelende organismen. Dat geldt ook voor bestrijdingsmiddelen waarvoor de marge tussen de berekende of gemeten blootstelling en de veilig geachte blootstelling klein is.

Voedselconsumptiepatronen van mensen veranderen in de loop van de tijd. Dat geldt ook voor die van kinderen. Daarom acht de commissie het van groot belang dat toekomstige voedselconsumptiepeilingen mede gericht blijven op het verkrijgen van informatie over kinderen. Ze beveelt aan om ook de consumptie door kinderen van zes maanden tot een jaar in de peilingen te betrekken en deze, waar nodig, bij de risico-beoordeling te betrekken.

De mogelijkheid van gelijktijdige blootstelling aan meerdere bestrijdingsmiddelen met hetzelfde werkingsmechanisme en van gelijktijdige blootstelling vanuit verschillende bronnen (voeding, water, toepassingen in en rond het huis) verdient systematisch aandacht te krijgen in de risicobeoordeling van individuele bestrijdingsmiddelen. De methoden die dit mogelijk moeten maken, zijn echter nog in ontwikkeling. De commissie pleit ervoor de internationale activiteiten op dit gebied met Nederlandse expertise te ondersteunen.

Het bestrijdingsmiddelenbeleid, inclusief de wijze waarop de risico's van deze stoffen worden beoordeeld, wordt in toenemende mate vastgesteld door de Europese Unie. Daarom dringt de commissie erop aan dat de Nederlandse overheid haar aanbevelingen ter sprake brengt binnen de Europese Unie (inclusief de European Food Safety Authority), waar centrale besluitvorming kan plaatsvinden.