

.....
.....
VERONTREINIGING VAN MOEDERMELK (3)

.....
DIOXINEN EN ANDERE VERONTREINIGINGEN VAN MOEDERMELK

.....
advies uitgebracht door de Commissie Moedermelk
van de Gezondheidsraad

aan

.....
de minister en de staatssecretaris van Welzijn, Volks-
gezondheid en Cultuur

.....
de minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening
en Milieubeheer

.....
No 1991/13, Den Haag, 23 september 1991

Aan de minister en de staatssecretaris van Welzijn,
 Volksgezondheid en Cultuur
 Sir Winston Churchillaan 362
 2284 JN RIJSWIJK

Onderwerp : aanbieding advies
 Uw kenmerk : DGVGZ/AS-u-0449
 Ons kenmerk : U 4567/PB/MW/219-K3
 Bijlagen : 1
 Datum : 23 september 1991

Bij brief van 8 augustus 1989, nr. DGVGZ/AS-u-0449 verzocht de toenmalige staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur de Gezondheidsraad om advies uit te brengen over de kwaliteit van moedermelk.

Reeds twee maal tevoren is door de Commissie 'Moedermelk' van de Gezondheidsraad advies over dit onderwerp uitgebracht, achtereenvolgens op 26 augustus 1985 en op 21 november 1986. Deze adviezen betroffen respectievelijk de verontreiniging van moedermelk met polygechloreerde bifenylen (PCB's) en met polychloordibenzodioxinen (PCDD's) en polychloordibenzofuranen (PCDF's).

Thans bied ik U - gehoord de Beraadsgroep Toxicologie/Ecologie - het derde advies aan, waarin de ontwikkelingen sedert 1986 geëvalueerd worden. De commissie concludeert dat de genoemde verontreiniging van moedermelk sindsdien niet is toegenomen. Zij ziet derhalve geen reden om haar indertijd ingenomen standpunt te verlaten; borstvoeding wordt derhalve niet ontraden. Ik deel dit standpunt

Helaas moest de commissie ook vaststellen dat de toxicologische en epidemiologische kennis over de invloed van de



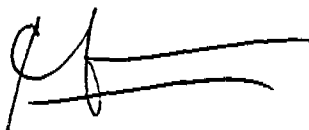
Voorzitter

Onderwerp : aanbieding advies
 Ons kenmerk : U 4567/PB/MW/219-K3
 Bladzijde : 2
 Datum : 23 september 1991

.....

verontreinigingen in moedermelk op de gezondheid op een aantal essentiële punten nog steeds tekortschiet. Met name onderzoek naar de eventuele nadelige gevolgen voor het zich ontwikkelende organisme van het jonge kind is nog onvoldoende geschied. Ik dring er daarom wederom op aan dat relevant onderzoek, liefst in internationaal verband, van overheidswege krachtig gestimuleerd wordt.

De huidige commissie werd op 28 augustus 1984 ingesteld. In de perioden tussen het uitbrengen van de verschillende adviezen hield de commissie zich voortdurend op de hoogte van de lopende ontwikkelingen. De commissie is van mening dat gezien de stand van wetenschap haar taak momenteel als beëindigd kan worden beschouwd. Ik deel deze mening. Zouden toekomstige ontwikkelingen een vierde advies gewenst maken, dan zal ik daartoe een nieuwe commissie instellen.



prof dr L Ginjaar



.....

.....

Dit advies kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad: Commissie Moedermelk. Verontreiniging
van moedermelk. Den Haag: Gezondheidsraad, 1991; pu-
blikatie nr 1991/13.

.....

auteursrecht voorbehouden

.....

.....

INHOUDSOPGAVE

.....	SAMENVATTING	9
.....	SUMMARY	15
.....	1 ALGEMEEN	25
	1.1 Adviesaanvraag	25
	1.2 Samenstelling van de commissie	26
	1.3 Werkwijze	28
.....	2 INLEIDING	29
.....	3 BRONNEN VAN VERONTREINIGING DOOR DIOXINEN EN MOGELIJKE MAATREGELEN TER VERMINDERING VAN DE UITSTOOT	31
	3.1 Enkele basisgegevens	31
	3.2 Bronnen	32
	3.3 Kwantificering van de emissie	34
	3.4 Andere contaminanten	37
	3.5 Schatting van de blootstelling	37
	3.6 Trend	39
	3.7 Conclusies	41
.....	4 CHEMISCHE ANALYSE	43
	4.1 Mogelijkheden en beperkingen	43
	4.2 Internationaal onderzoek dioxinen in moedermelk	47
	4.3 Dioxinen in Nederlandse koemelk	48
	4.4 Toekomstige ontwikkelingen	51
	4.5 Conclusies	52

.....		
.....		
5	TOXICOLOGIE EN RISICOSCHATTING	53
5.1	Dierexperimenteel onderzoek	53
5.2	Onderzoek bij de mens	57
5.3	Risicoschatting	64
5.4	Andere verbindingen	70
5.5	Conclusies	71
.....		
6	DE BETEKENIS VAN MOEDERMELK	73
6.1	Betekenis	73
6.2	Conclusies	79
.....		
7	DISCUSSIE	81
.....		
8	CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN	87
.....		
	<u>BIJLAGEN</u>	
.....		
I	VERKLARING VAN AFKORTINGEN EN TERMEN	93
.....		
II	BRONNEN VAN DIOXINEVERONTREINIGING	95
.....		
III	ANDERE CONTAMINANTEN	103
.....		
IV	DE ANALYSE VAN VERONTREINIGINGEN IN MOEDERMELK	107
.....		
V	MOGELIJKE WERKINGSMECHANISMEN	115
.....		
VI	OVERZICHT VAN DE ZUIGELINGENVOEDING IN NEDERLAND	121
.....		
VII	LOPEND ONDERZOEK IN NEDERLAND	123
.....		
VIII	AANBEVELINGEN VOOR ONDERZOEK	127

.....		
.....		
IX	SAMENVATTING, CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN van het eerste advies inzake de kwaliteit van moeder melk; Verontreiniging van moedermelk met polygechlo- reerde bifenylen (PCB's). Publikatie 1985/17	129
.....		
X	SAMENVATTING, CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN van het tweede advies inzake de kwaliteit van moedermelk; Verontreiniging van moedermelk met polychloordibenzodioxinen (PCDD's) en polychloor- dibenzofuranen (PCDF's). Publikatie 1986/34	133
.....		
	LITERATUUR	139

.....

.....

SAMENVATTING

.....

Dit is het derde advies van de Gezondheidsraad inzake de kwaliteit van moedermelk.*

Het advies wordt uitgebracht door de Commissie Moedermelk (hierna te noemen: de commissie), op verzoek van de staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur, naar aanleiding van een door het RIVM uitgevoerd onderzoek naar de besmetting van monsters moedermelk met PCB's en gechloteerde dibenzodioxinen en -furanen. De staatssecretaris vraagt of het standpunt dat de commissie eind 1986 formuleerde - 'dat er geen reden is om het geven van borstvoeding te ontraden' - kan worden gehandhaafd.

De commissie heeft aandacht geschonken aan nieuwe gegevens over bronnen van verontreiniging en over de toxicologie. Zij meent dat er wetenschappelijk gezien onvoldoende nieuwe gegevens zijn om het destijds door haar ingenomen standpunt te verlaten.

In hoofdstuk 3 geeft de commissie een overzicht van de bronnen van verontreiniging door dioxinen en de mogelijke maatregelen ter vermindering van de uitstoot. Het gaat niet om stoffen waarvan de produktie kan worden verboden, maar die in uiterst kleine hoeveelheden bij tal van activiteiten ontstaan.

.....

* Het eerste advies van de Gezondheidsraad betrof de verontreiniging van moedermelk met PCB's (polychloorbifenylen) (1985) en het tweede advies de verontreiniging met polychloordibenzodioxinen (PCDD's) en polychloordibenzofuranen (PCDF's) (1986). Genoemde verontreinigingen zijn gezondheidskundig van belang; vanwege hun zeer algemene verspreiding en persistentie en vanwege hun - in dierproeven - hoge toxiciteit.

Verbranding van een grote scala van produkten blijkt, samen met het verkeer en wellicht het huishoudelijk afval, de grootste bijdrage aan verontreiniging door dioxinen en verwante verbindingen zoals dibenzofuranen te leveren. Open haarden en allesbranders worden nog nader op hun bijdrage onderzocht.

Dioxinen komen zeer verspreid in het milieu terecht, waarin ze lang aanwezig blijven omdat hun afbraak uiterst langzaam verloopt. Met behulp van modellen zijn berekeningen gemaakt over verspreiding van de verontreiniging. Er is onderzoek gaande om met die modellen gehalten van dioxinen in risicogebieden te berekenen. In Nederland zijn maatregelen genomen, waardoor de toename van de verontreiniging van het milieu door dioxinen inmiddels vermindert.

De blootstelling van de mens wordt veroorzaakt door een aantal diffuse bronnen, grotendeels via de voedselketen. Zo geldt voor melk dat neerslag op gras dioxinebelasting van koeien veroorzaakt, die de verbindingen in de melk uitscheiden.

De toxische belasting door diverse verwante dioxineverbindingen kan worden uitgedrukt in toxiciteits-equivalenten (TEQ's); hun toxiciteit wordt vergeleken met die van 2,3,7,8-tetrachloordibenzo-p-dioxine (2,3,7,8-TCDD). Voor mensen wordt de totale individuele blootstelling aan dioxinen in Nederland geschat op gemiddeld 2 picogram TEQ per kilogram lichaamsgewicht per dag. Deze hoeveelheid komt overeen met de helft van de toegestane dagelijkse inname (TDI) zoals die in 1982 door het RIVM werd voorgesteld.

Behalve PCB's, PCDD's en PCDF's kan moedermelk nog een aantal andere verontreinigingen bevatten, zoals pesticiden, aflatoxinen, zware metalen, nitrosaminen en dergelijke. Ook vermijdbare blootstelling (roken, alcohol), geneesmiddelengebruik en arbeid en bepaalde ongevallen kunnen de oorzaak zijn van verontreiniging van moedermelk.

In hoofdstuk 4 beschrijft de commissie de ingewikkelde en kostbare analyse ter bepaling van het dioxinegehalte in moedermelk. Daarom zal analyse van monsters melk van individuele moeders voorlopig nog niet mogelijk zijn. Men verwacht dat

de analyse geleidelijk beter uitvoerbaar en goedkoper zal worden; dit zal het regelmatig en ruimer afnemen van tests mogelijk maken.

Internationaal wordt naar kwaliteitscontrole van de analyses gestreefd om resultaten in verschillende landen beter vergelijkbaar te maken. De wijze van bemonstering is een onderdeel van die controle.

De wijze van berekenen van TEQ's is sinds het verschijnen van het tweede advies gewijzigd. Dit was nodig omdat de opvatting over de toxiciteit van de verschillende verwante verbindingen (congeneren) destijds nog in ontwikkeling was. In plaats van 13 neemt men nu 17 congenen in beschouwing en deze worden in de berekening enigszins anders gewogen. Een zelfde hoeveelheid verontreiniging heeft daardoor nu een hogere equivalentiewaarde dan destijds. De gewijzigde toxiciteits-equivalentie-factoren (TEF's) zijn er mede de oorzaak van dat de uitkomsten van huidige analyses slecht met die van vroeger te vergelijken zijn.

De resultaten van een WHO-ringonderzoek betreffende moedermelk geeft de commissie kort weer, evenals de resultaten van het onderzoek aan Nederlandse koemelk, en zij gaat in op voortgezet onderzoek.

In hoofdstuk 5 belicht de commissie recente gegevens over de toxicologie van dioxinen. Deze gegevens zijn voor de commissie voorlopig geen aanleiding om de 'no observed effect level' van 1 nanogram per kilogram lichaamsgewicht per dag te wijzigen. Het toegenomen wetenschappelijk inzicht geeft steun aan het eerder toegepaste drempelwaarde-concept bij de beoordeling van dioxinen.

Interacties tussen PCDD's en PCDF's onderling, alsmede met PCB's, blijken mogelijk te zijn. Op grond daarvan is het in de toekomst wellicht nodig ook de PCB's bij het wegen van de toxiciteitsequivalenten te betrekken. De toxiciteit van eventueel aanwezige broomverbindingen zou nader moeten worden onderzocht; de commissie waardeert ze voorlopig als even toxisch als de overeenkomstige chloorverbindingen.

De herziening van de berekening van de toxiciteit van mengsels PCDD's en PCDF's die sinds het vorige advies heeft plaatsgevonden, leidt er, zoals gezegd, toe dat - met dezelfde hoeveelheid verontreiniging die vroeger aanwezig was - de berekende toxiciteit wat hoger uitvalt. Dit heeft tot gevolg dat de veiligheidsmarge kleiner wordt; de orde van grootte van de marge is echter niet veranderd.

Bij de beoordeling van de kwaliteit van moedermelk gelden andere maatstaven dan bij de beoordeling van toevoegingen aan levensmiddelen. Toevoegingen kan men toelaten of er (preventief) maatregelen tegen treffen; bij onvermijdelijke blootstelling kan dit niet, men kan alleen achteraf een oordeel geven. Bij de schatting van het risico van blootstelling gaat men over het algemeen uit van een TDI: een hoeveelheid die bij dagelijkse innname gedurende het hele leven geen schade zal berokkenen. Bij het vaststellen van deze hoeveelheid voor dioxinen heeft een werkgroep onder auspiciën van de WHO onlangs een veiligheidsfactor 100 voorgesteld. Tot op heden was gebruik gemaakt van een factor 250 (2,5 maal zo groot als gebruikelijk). Dit gebeurde vanwege de onzekerheden in de uitgangspunten van de schatting: er is bij de concentratie die als 'no observed effect level' is genomen bij proefdieren toch een marginaal toxisch effect geconstateerd, waarvan de betekenis voor de gezondheid onduidelijk is. Inzicht in het effect op lange termijn van een kortdurende hoge blootstelling van een zich ontwikkelend organisme aan genoemde stoffen ontbreekt nog. In de TDI is de opeenhoping van stoffen in het lichaam als gevolg van hun persistentie inbegrepen. De TDI geeft geen inzicht in het feitelijke risico van een bepaalde situatie en mag niet voor dit doel worden gebruikt.

De blootstelling van een 'borstkind' is gedurende korte tijd hoog in vergelijking met de TDI; er wordt op de ruime veiligheidsfactor ingeleverd. Door de snelle gewichtstoename van het kind wordt de concentratie van de verontreiniging in het lichaam geleidelijk kleiner. Op grond van de huidige gegevens acht de commissie deze kortdurende hoge blootstelling acceptabel.

.....

De commissie geeft verder een overzicht van de benadering die in verschillende landen is gekozen voor het vaststellen van richtwaarden voor verontreiniging door dioxinen.

In hoofdstuk 6 gaat de commissie in op de betekenis van moedermelk. Moedermelk is de natuurlijke voeding voor de zuigeling; flesvoeding is een goede vervanging. Flesvoeding die onder minder gunstige hygiënische omstandigheden bereid en bewaard wordt, kan aanleiding zijn tot infecties bij het kind.

Moedermelk bevat antistoffen die infecties tegengaan. Er zijn aanwijzingen dat gedurende de periode van borstvoeding kinderen met allergische aanleg minder verschijnselen van allergie hebben.

De samenstelling van de moedermelk is wisselend en sommige essentiële stoffen komen er in (te) geringe mate in voor. Aanvulling van borstvoeding met vitamine D en K en met fluoriden valt aan te bevelen. De samenstelling van kunstmatige zuigelingenvoeding is constant, aanvulling met essentiële stoffen is verplicht (geregeld in de Warenwet).

In sommige gevallen is borstvoeding af te raden, bijvoorbeeld bij ziekte van of geneesmiddelengebruik door de moeder. De afweging van het al dan niet geven van borstvoeding dient van geval tot geval te geschieden.

Bij besluiten over het wel of niet geven van borstvoeding spelen dikwijls emotionele argumenten een rol. Deze argumenten zijn belangrijk doch moeilijk tegenover wetenschappelijk onderbouwde argumenten voor het al dan niet zogen.

Het is belangrijk dat de beslissing over het wel of niet zogen door de moeder zelf - op basis van goede voorlichting - wordt genomen. Ondersteuning van haar besluit door haar omgeving is wenselijk.

In hoofdstuk 7 beschouwt de commissie alle gegevens die in de vorige hoofdstukken zijn aangedragen.

.....

In hoofdstuk 8 geeft de commissie haar conclusies en aanbevelingen. Zij constateert dat er, alles te zamen, geen dwingende wetenschappelijke redenen zijn om het geven van borstvoeding te ontraden. Dit komt overeen met het in 1986 ingenomen standpunt van de commissie (tweede advies).

De commissie blijft van mening dat dioxinen niet in moedermelk thuis horen en dat hun aanwezigheid in het milieu ongewenst is. Zij heeft in het vorige rapport krachtig aangedrongen op identificatie en kwantificering van bronnen van verontreiniging. Daardoor worden gerichte maatregelen mogelijk ter voorkoming van verdere verspreiding van de beschouwde stoffen in het milieu. Zij stelt vast dat de eerste stappen daartoe inmiddels zijn gezet.

De commissie vindt dat risicogroepen (bijvoorbeeld personen met een bepaald beroep) geïdentificeerd moeten worden en dat hun belasting vastgesteld dient te worden. Dit betekent dat in de nabije toekomst individuele bepalingen mogelijk gemaakt moeten worden.

De commissie heeft eerder al aangedrongen op wetenschappelijk onderzoek naar de werking van dioxinen, bij voorkeur in internationaal verband. Hierbij zou met name aandacht geschonken dienen te worden aan mogelijke effecten op het zich ontwikkelende organisme; in Nederland is dergelijk onderzoek reeds aangevangen.

.....

Trefwoorden

- Borstvoeding
- Verontreinigingen in moedermelk
- Persistente organochloorverbindingen
- Polybroombifenylen (PBB's)
- Polybroombifenyloxiden (PBBO's)
- Polybroomdibenzofuranen (PBDF's)
- Polychloordibenzofuranen (PCB's)
- Polychloordibenzodioxinen (PCDD's)
- Polychloorbifenylen (PCDF's)
- No observed effect level (NOEL)
- Toxiciteits-equivalenten van 2,3,7,8-TCDD (TEQ's)
- Toxiciteitsequivalentie-factoren (TEF's)

SUMMARY

of a report prepared by the Committee of the Health Council of the Netherlands

CONTAMINATION OF HUMAN MILK

report 1991/13, The Hague, The Netherlands, 23 september 1991.

This is the third report of the Health Council of the Netherlands on the quality of human milk.*

The present report is produced by the Committee on Human Milk ('the committee') upon request of the Secretary of State for Public Health. This request was prompted by a study performed by the National Institute for Public Health and Environmental Hygiene on the contamination of samples of human milk by PCBs and chlorinated dibenzodioxines and dibenzofuranes. The Secretary of State asks the Committee if its point of view formulated at the end of 1986 "that there is no reason to advise against breast feeding" is still justified.

The committee considered new information about sources of contamination and about toxicology. In the opinion of the committee there are insufficient new scientific data to suggest that it should change its initial point of view.

* The first report of the Health Council discussed contamination of human milk with PCBs (polychlorbiphenylenes) (1985) and the second report concerned the contamination with polychlordibenzodioxines (PCDDs) and polychlordibenzofuranes (PCDFs) (1986). These contaminants are important for health reasons because of their very wide distribution and persistence and because of their toxicity as demonstrated in animal experiments.

.....

In chapter 3 the committee reviews the sources of dioxine contamination and possible measures to reduce discharges. Chemical substances are involved which are formed in extremely small amounts during a variety of activities, rather than substances of which the use can be outlawed.

Combustion of a wide range of products, together with traffic and presumably household garbage, appears to make the greatest contribution to contamination with dioxines and related compounds as dibenzofuranes. The contribution of open fireplaces requires further study.

Discharged dioxines spread over the environment where they remain for a long time because they are broken down extremely slowly. Spread of the contamination has been assessed by means of theoretical models. Such models are now used to calculate the levels of dioxines in risk areas. In the Netherlands, measures have been taken by which the increase of environmental dioxine contamination is less than before.

Man is exposed to these substances by several sources, mainly the food chain. E.g. precipitation of dioxines on grass causes contamination of cows, who excrete these materials into the milk.

The total exposure to dioxines for humans in the Netherlands is estimated to average 2 picogram TEQ (comparison of the toxicity of various related compounds to that of 2,3,7,8-TCDD: 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxine) per kg body weight per day. This amounts to half the permitted daily intake (in Dutch: TDI) as proposed in 1982 by the National Institute for Public Health and Environmental Hygiene.

Human milk can contain several other contaminants in addition to PCBs, PCDDs and PCDFs, such as pesticides, aflatoxines, heavy metals, nitrosamines etc. Avoidable exposure, e.g. smoking, ethanol, drugs, work conditions and accidents can also be the cause of contamination.

In chapter 4 the committee describes the complicated and expensive method used for the estimation of the dioxine content of human milk. That is why the analysis of samples of

milk from individual mothers is not be possible for the time being. It is expected that analysis will become more practicable and cheaper; this will make it possible to perform tests more regularly and on a wider scale.

Internationally, attempts are made to achieve quality control in order to make analyses performed in different countries more comparable. Sampling techniques are also part of this effort.

The method of calculating TEQs was changed after the second report was issued GR86. This was caused by rapidly evolving views regarding toxicity of various related compounds (congeners). Instead of 13 congeners, 17 compounds are now considered which require somewhat different weighting in the calculations. The same amount of contamination thus has now a higher equivalent value than previously. The modified toxicity equivalent factors (TEFs) are part of the reason for the poor comparability of the results of present analyses with those obtained previously.

The committee describes briefly the results of a WHO ring study on human milk, as well as the results of a study on cow's milk in the Netherlands, and it discussess the continuation of several studies.

In chapter 5 the committee discusses recent data on the toxicology of dioxines. The committee has no reason to modify the 'no observed effect level' of 1 nanogram per kg body weight per day on the basis of these additional data. Increased scientific knowledge supports the threshold value concept that has previously been applied for the assessment of dioxines.

Interactions between PCDDs and PCDFs as well as with PCBs appear possible. Therefore it may be necessary to include PCBs when assessing toxicity equivalents in the future. The toxicity of possibly present bromium compounds would require further study; for the time being, the committee considers their toxicity to be the same as that of the equivalent chloro compounds.

Revision of the calculation of toxicities of mixtures of PCDDs and PCDFs introduced after appearance of the previous report implies that an identical amount of contamination results in a higher toxicity than calculated previously. Consequently, the margin of safety will be reduced but the order of magnitude of the margin has remained the same.

For the assessment of the quality of human milk other criteria are applied than for the assessment of food additives.

Additions can be tolerated or preventive measures can be taken; inevitable contamination can only be studied afterwards. In estimating the risk of exposure generally the 'tolerable daily intake' (TDI) is applied: a daily intake which will cause no harmful effect throughout life. In determining this amount, a WHO group of experts has recently proposed a safety factor of 100. Until now, a factor of 250 has been used (2.5 times the usual) to determine this daily amount.

This was done because of uncertainties concerning the basis for the estimate: a marginal toxic effect has been observed in animals at the concentration selected as 'no observed effect level'; the implications of this for human health are unclear. Moreover, nothing is known about the long-term effects on a developing organism of a short-lasting high-level exposure to the above mentioned substances. The TDI includes the accumulation of substances in the body due to their persistence. The TDI does not supply information about the actual risk presented by a specific situation and it is not to be used for this purpose.

The exposure of a breast-fed baby is high for a short period compared to the TDI; the generous safety factor will therefore be reduced. The rapid weight increase of infants means that the concentration of the contamination will decrease gradually. Based on available data, the committee thus considers the short-lasting high-level exposure acceptable.

The committee also reviews the approaches to the determination of cut-off levels for dioxine contamination which were chosen by various countries.

.....

In Chapter 6 the committee discusses the significance of human milk. It is the natural food for infants; bottle feeding is a good replacement. Bottle food prepared and stored under less favourable hygienic circumstances can lead to infections of the baby.

Human milk contains antibodies counteracting infections. There are indications that babies with allergic predispositions show fewer allergic symptoms during the period of breast feeding.

The composition of human milk is variable and there may be insufficient amounts of certain essential substances. Supplementing breast feeding with vitamins D and K and with fluorides is to be recommended. In the Netherlands, the composition of artificial baby food is legally required.

Breast feeding is not to be recommended in certain circumstances, e.g. illness or drug use of the mother. The pros and cons of this decision have to be weighted individually.

Emotional factors often carry considerable weight in the decision to breast feed or not to do so. Such arguments are important but are difficult to balance against scientifically based considerations on breast feeding.

It is important that the decision as to whether to breast feed or not be taken by the mother herself on the basis of appropriate information. Support of her decision by her environment is desirable.

In Chapter 7 the committee discusses the information compiled in the foregoing chapters.

In Chapter 8 the committee presents its conclusions and recommendations. The committee states that, based on consideration of the data available, there are no compelling scientific arguments for dissuading mothers from breast feeding. This is consistent with the views of the committee in 1986 (second report).

.....

The committee continues to believe that dioxines do not belong in human milk and that the presence of dioxines in the environment is undesirable. In its previous report the committee urged identification and quantitation of sources of contamination. This allows the design of measures directed at prevention of further spread of these substances in the environment. The committee notes that the first steps in this direction have been taken.

The committee urges the identification of high-risk groups (e.g. employees exposed to dioxines and related compounds) and the determination of their exposure. This implies the introduction of individual tests and screening programs in the near future.

The committee has also previously urged that scientific research on the actions of dioxines be pursued, preferably through international collaboration. It should particularly be concentrated on the possible effects on developing organisms. Research of this type has been started in the Netherlands.

.....

Keywords

- Breast feeding
- Contamination of human milk
- Persistent chlorinated hydrocarbons
- Polybromobiphenyls (PBBs)
- Polybromobiphenyloxides (PBBOs)
- Polybromodibenzofurans (PBDFs)
- Polychlorodibenzofurans (PCBs)
- polychlorodibenzodioxines (PCDDs)
- Polychlorobiphenyls (PCDFs)
- No observed effect level (NOEL)
- Toxic equivalents of 2,3,7,8-TCDD (TEQs)
- Toxicity equivalence factors (TEFs)

.....

.....

CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS

.....

Conclusions

- Dioxins and related compounds accumulate in the environment. Their emission from a number of sources can be reduced over a period of time if action is taken. A number of measures have already been introduced in the Netherlands and various other countries.

- Dioxins and related substances and polychlorinated biphenyls (PCBs) are the most relevant human milk pollutants from the health point of view. There is still virtually no information about the effects on health of other environmental pollutants in human milk: indications that these substances are significant from the health viewpoint are few.

- Using a model calculation, the National Institute of Public Health and Environmental Protection estimates that the average total daily exposure of the Dutch population (excluding breast-fed children) to dioxins is about 2 picogram ($2 * 10^{-12}$ gram) toxicity equivalents of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxins per kilogram of body weight. This is 50% of the acceptable daily intake (ADI) proposed in 1982 by the National Institute of Public Health and Environmental Protection. However, occupational exposure could be higher.

- Analyses of dioxins in human milk and other products are time-consuming, complicated and costly. The capacity to conduct them in the Netherlands has grown significantly but is still limited. Attempts at further standardisation are being made at international level. When methods of calculating toxicity equivalents are standardised, it will be easier to compare analyses performed by different laboratories. Comparing the results of previous measurements is possible only to a limited extent.

- PCB and dioxin levels in human milk have remained about the same in the Netherlands since 1983 and 1986 respectively. The values are comparable with those in neighbouring countries. However, since the results of the analyses are not always reliable, caution should be exercised when interpreting them. This should be borne in mind when risks are assessed. In the future PCBs should perhaps also be taken into account when the dioxin risk is evaluated, although more data about their possible combined effect needs to be gathered first.

- Our greater understanding of how dioxins and PCBs work supports the concept of threshold values applied in the past. It provides no grounds for using any risk evaluation methods other than the standard ones employed hitherto. A greater than normal safety factor has always been applied when evaluating the risk of dioxins.

- The difference between the level of exposure to dioxins and the level at which a marginal toxic effect is found in laboratory animals is reduced by another method of calculating toxicity equivalents and by the potentially cumulative effect of PCBs. The exposure of babies to the above substances during breast-feeding

.....

is shown to be significantly in excess of the suggested ADI. The level of the pollutant in the baby's body declines rapidly as a result of weight increase after the cessation of breast-feeding (figure 4).

- The occurrence of damaging effects and the significance of contamination with regard to both the developing organism and overall life expectancy are factors which must be taken into account when assessing the contamination of human milk. No (adverse) effects on health have yet been observed. (Chloracne, seen mainly in infants past the weaning stage, is the most perceptible clinical effect. However, a link with tumour formation has been identified. This is still being studied). Before new information becomes available, the Committee considers it acceptable that the ADI is exceeded temporarily through breast-feeding, partly because this is compensated for subsequently by lower absorption, combined with "dilution" produced by the increase in body weight. How contamination affects the body as it develops is not known; there are as yet virtually no relevant epidemiological data.
- In the Netherlands children grow and develop equally well regardless of whether they are breast- or bottle-fed. The preparation and storage of bottle feed under conditions which are less than hygienic may give rise to a greater risk of infection. Human milk is believed to have a protective effect, particularly among children who are disposed to allergies.
- In the absence of accurate epidemiological data, the Committee is compelled to base its consideration on a large number of toxicological uncertainties. It concludes from the data currently available that there is no reason for it to deviate from the position it adopted previously: it will not advise against breast feeding.

-
- The Committee continues to believe that there should be no dioxins in human milk. Their presence in the environment is undesirable. The aim should be to reduce the level of contamination.

.....

Recommendations

- Methodologically sound research into various possible sources of contamination, such as open fires, multi-burners and cigarettes, is called for.
- When human milk is analysed, attention should be focused on the smoking habits of mothers and on the possible presence of other pollutants. The same applies in respect of the nature and quantity of the PCBs present in the milk when it comes to evaluating the toxicity of dioxin contamination.
- The Committee believes that the risk groups (e.g persons with certain occupations) must be identified and their degree of exposure ascertained. This means determining individual concentrations in the near future. Partly for this reason, research should be encouraged to find a rapid method of screening in order to determine dioxin levels in human milk samples.
- The Committee considers it necessary for more epidemiological research to be conducted to determine the possible effects of dioxins on human health in general and the health of babies in particular. This must be accompanied by research to determine the sources of contamination and toxicological analysis to find the determinants of health effects (see also annex VIII).

.....

1 ALGEMEEN

.....

1.1 De adviesaanvraag

Op 8 augustus 1989 vroeg de staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur aan de Gezondheidsraad het volgende:

.....

Bijgaand treft U aan het eerste deel van de rapportage van een door het RIVM uitgevoerd onderzoek naar de besmetting van monsters moedermelk met PCB's en gechloreerde dibenzodioxinen en furanen. Tevens is aandacht besteed aan de aanwezigheid van dioxinen in moedermelk.

Einde 1986 heeft Uw Raad over dioxinen in moedermelk aan mij advies uitgebracht.

De in verhouding tot koemelk hoge gehalten in moedermelk waren voor Uw Raad toen geen reden om het geven van borstvoeding te ontraden.

Thans verzoek ik U de recente gegevens van het RIVM, mede tegen de achtergrond van elders uitgevoerd onderzoek op korte termijn te evalueren. Gaarne verneem ik, indien mogelijk op korte termijn Uw bevindingen dienaangaande.

De Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur,
namens deze:
de Directeur-Generaal van de Volksgezondheid,
w.g. J van Londen

.....

.....

1.2 Samenstelling van de commissie

De voorzitter van de Gezondheidsraad vroeg de op 22 augustus 1984 ingestelde Commissie Moedermelk de adviesaanvraag te beantwoorden. De samenstelling van de commissie is:

- prof dr HKA Visser, voorzitter
hoogleraar kindergeneeskunde, Erasmus Universiteit Rotterdam
- dr PA Greve (tot 3 oktober 1989)
Hoofd van de afdeling Bestrijdingsmiddelen van het Laboratorium voor Organisch-analytische Chemie, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Bilthoven
- dr HA van 't Klooster (vanaf 3 oktober 1989)
Hoofd van het Laboratorium voor Organisch-analytische Chemie, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Bilthoven
- prof dr JH Koeman, vice-voorzitter
hoogleraar toxicologie, Landbouwniversiteit Wageningen
- ir J van der Kolk, adviseur
Inspecteur van de Volksgezondheid, Directie Voedingen en Veterinaire aangelegenheden en Produktveiligheid (VVP), Hoofdafdeling Chemische Stoffen, Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur, Rijswijk
- prof dr R Kroes
Directeur Hoofdsector Farmacologie en Toxicologie, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Bilthoven
- prof dr HFR Precht
hoogleraar ontwikkelingsneurologie, Rijksuniversiteit Groningen
- dr HP Verbrugge, adviseur
Inspecteur bij de de Geneeskundige Hoofdinspectie van de Volksgezondheid, Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur, Rijswijk

-
- dr H de Waard
Hoofd van de Afdeling Voedingsfysiologie, Nederlands
Instituut voor Zuivelonderzoek, Ede (tot 1 maart 1990)
 - dr JA van Zorge, adviseur
Directie Stoffen en Risicobeheersing, Ministerie van
Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieube-
heer, Leidschendam
 - mw dr M Arlman-Hoeke, secretaris
Gezondheidsraad
 - dr P Bol, secretaris (vanaf 1 december 1990)
Gezondheidsraad

.....

Als gastdeskundigen verleenden hun medewerking aan het
advies:

- dr M van den Berg
Research Institute of Toxicology (RITOX), Rijksuniver-
siteit Utrecht
- dr CJM van den Bogaard
Inspecteur Medische Milieuzaken, Hoofdinspectie Mi-
lieuhygiëne, Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimte-
lijke Ordening en Milieubeheer, Leidschendam
- drs HBWM Koëter
Hoofd van de afdeling Reproductietoxicologie en
Plaatsvervangend Hoofd van de Afdeling Biologische
Toxicologie, Instituut CIVO-Toxicologie en Voeding
TNO, Zeist
- dr ir FJ Kok
Hoofd van de Sectie Epidemiologie, Instituut CIVO-
Toxicologie en Voeding TNO, Zeist
- mw drs G Nijhof
Lid van het Medische Advies College van 'Borstvoeding
Natuurlijk' en consultatiebureau-arts, Rotterdam.
- dr K Olie
Vakgroep Milieu en Toxicologische Chemie, Universiteit
van Amsterdam

.....

- dr RW Segaar
 Secretaris Gezondheidsraad en medewerker Instituut
 voor Medische Technology Assessment (iMTA), Erasmus-
 universiteit, Rotterdam.

.....

De heer drs AB Leussink, staflid van de Gezondheids-
 raad, werkte mee aan de eindredactie van dit advies. De com-
 missie werd administratief ondersteund door mw AMC van Kan, mw
 CJ van den Berg en mw M Weurman-Ubels, medewerkers van het
 Bureau van de Gezondheidsraad.

.....

1.3 Werkwijze

De commissie is na het uitbrengen van de beide vorige
 adviezen inzake de kwaliteit van moedermelk* niet opgeheven.
 De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft de commissie de
 opdracht gegeven op gezette tijden het veld te overzien en,
 indien de stand van zaken dit nodig maakt, hem advies te ge-
 ven. De commissie is na het verschijnen van haar tweede advies
 jaarlijks bijeen geweest. In augustus 1988 werd geconstateerd
 dat enkele onderzoeken in gang waren gezet, waarvan de resul-
 taten door de commissie wellicht in 1989 zouden kunnen worden
 geëvalueerd.

De nieuwe adviesaanvraag is aanleiding geweest tot het
 voorliggend advies. De jaarlijkse bijeenkomst in 1989 was in
 dit verband de eerste vergadering. Omdat prof dr HKA Visser in
 1990 gedurende lange tijd in het buitenland verbleef, werden
 enkele vergaderingen voorgezeten door de vice-voorzitter prof
 dr JH Koeman. In totaal heeft de commissie voor dit advies
 zeven keer vergaderd.

.....

* Het eerste advies inzake de kwaliteit van moedermelk
 gaat over de verontreiniging van moedermelk met PCB's
 (polychloorbifenylen) (GR85; zie bijlage IX).
 Het tweede advies inzake de kwaliteit van moedermelk
 gaat over de verontreiniging van moedermelk met poly-
 chloordibenzodioxinen (PCDD's) en polychloordibenzo-
 furanen (PCDF's) (GR86; zie bijlage X).

.....

derde advies Dit derde advies over moedermelk* bevat een evaluatie van de gegevens die sinds het tweede advies (GR86) ter beschikking zijn gekomen. De commissie heeft gemeend hierbij niet alleen de in de adviesaanvraag van de staatssecretaris (1.1) genoemde rapportage van het RIVM te moeten betrekken. Zij ging derhalve voor alle aspecten die tot de conclusie van het vorige advies hebben bijgedragen, na of er inmiddels nieuwe gegevens voorhanden zijn. Vervolgens bekeek zij hoe die gegevens zich verhouden tot eerder beschikbare informatie. Tenslotte stelde zij vast of de nieuwe gegevens van invloed waren op de eerder door haar gekozen benadering en de conclusies die daaraan werden verbonden.

betrokken
aspecten

- De commissie heeft de volgende punten besproken:
- de bronnen van dioxineverontreiniging
 - de maatregelen ter vermindering van de uitstoot
 - de analyse van moedermelk; de betekenis van het naast elkaar voorkomen van verschillende dioxinen en furanen
 - de toxicologie; risicoschatting
 - de betekenis van moedermelk en het zogen
 - de afwegingen voor het geven van borstvoeding of kunstmatige voeding
 - het lopend onderzoek en prioriteiten in het onderzoek.

.....

* Zie noot op vorige bladzijde.

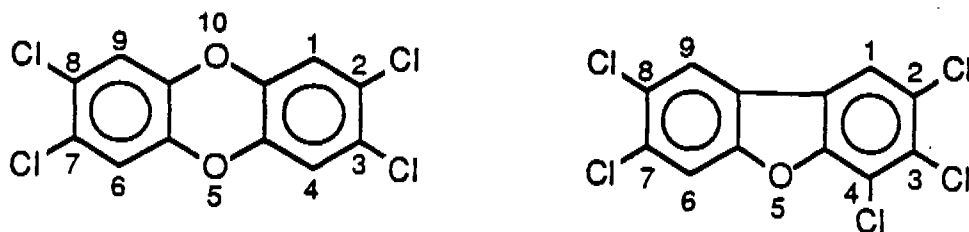
.....
mogelijke
andere ver-
ontreiniging

Zoals reeds in de vorige adviezen is aangegeven, zijn, vanuit medisch oogpunt, dioxinen en PCB's de meest relevante verontreinigingen van moedermelk. Moedermelk kan echter ook door andere stoffen verontreinigd zijn: naast andere organochloorverbindingen valt onder meer te denken aan zware metalen, aflatoxinen, nitrosaminen en radionucliden.

3 BRONNEN VAN VERONTREINIGING DOOR DIOXINEN EN
MOGELIJKE MAATREGELEN TER VERMINDERING VAN DE
UITSTOOT

3.1 Enkele basisgegevens

Onder "dioxinen" wordt de groep van stoffen verstaan die behoren tot de polychloor-dibenzo-p-dioxinen (PCDD) en polychloordibenzofuranen (PCDF). In figuur 1 zijn de chemische structuurformules van de meest toxische exemplaren van beide groepen afgebeeld.



2,3,7,8-TetraChloorDibenzo-p-Dioxine

2,3,4,7,8-PentaChloorDibenzoFuraan

Figuur 1 Structuurformules van 2,3,7,8-TCDD en 2,3,4,7,8-PCDF, met toxiciteits-equivalentiefactoren (TEF's) van respectievelijk 1 en 0,5.

Dioxinen ontstaan als (ongewenste) bijprodukten onder meer bij bepaalde chemische en metallurgische processen, bij de bleking van houtpulp en bij verbrandingsprocessen. Ze hechten zich aan deeltjes stof, vliegias, slib en dergelijke, ze zijn lipofiel, bijzonder persistent en ze stapelen in de voedselketen.

Dioxinegehalten worden uitgedrukt in een hoeveelheid 2,3,7,8-TCDD toxiciteitsequivalenten

(TEQ). Dit is een gewogen som-parameter voor de toxische hoeveelheid dioxine in monsters ten gevolge van de aanwezigheid van TCDD en andere toxische isomeren van PCDD/F. De relatieve toxiciteiten hiervan ten opzichte van 2,3,7,8-TCDD zijn vastgelegd in de zogenoemde toxiciteits-equivalentiefactoren (TEF's), zoals aangegeven in tabel 1 (Zor89).

Achtergrondgehalten in biologische materialen zijn in het algemeen laag tot zeer laag. Hoogste waarden komen voor in dierlijke vetten en in de mens, met name in geïndustrialiseerde landen. Daar komen in moedermelk dioxineconcentraties voor van 30 tot 40 picogram TEQ per gram melkvet (10^{-12} g/g vet). Dioxinegehalten in koemelk uit 'schone gebieden liggen op een niveau van 1-2 picogram per gram melkvet, ofwel 25-50 pg per liter. In depositiegebieden van afvalverbrandingsinstallaties (AVI's) zijn gehalten gevonden tot tien keer het gemiddelde achtergrondniveau.

.....
3.2

oorzaak
verontrei-
ning door
dioxinen

Bronnen

Zoals ook in het tweede advies is gesteld, gaat het bij verontreiniging door dioxinen* om stoffen waarvan de produktie niet kan worden verboden en die in uiterst kleine hoeveelheid bij tal van menselijke activiteiten kunnen ontstaan. Daardoor en vanwege de grote stabiliteit van deze stoffen dreigt een ophoping ervan in het milieu. Daarom zijn op plaatsen waar verontreiniging door dioxinen kan optreden maatregelen nodig om dit tot het uiterste te beperken. De kennis over de kwantitatieve bijdrage aan de totale verontreiniging door dioxinen is voor de meeste bronnen beperkt. Verscheidene potentiële bronnen zijn nog niet onderzocht.

Tabel 1 Toxiciteits-equivalentie-factoren (TEF's) van polychloordibenzo-p-dioxinen (PCDD's) en polychloordibenzofuranen (PCDF's)

PCDD's congeneer	TEF	PCDF's congeneer	TEF
2,3,7,8-TCDD	1	2,3,7,8-TCDF	0,1
1,2,3,7,8-PeCDD	0,5	1,2,3,7,8-PeCDF	0,05
		2,3,4,7,8-PeCDF	0,5
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0,1	1,2,3,4,7,8-HxCDF	0,1
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0,1	1,2,3,6,7,8-HxCDF	0,1
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0,1	1,2,3,7,8,9-HxCDF	0,1
		2,3,4,6,7,8-HxCDF	0,1
1,2,3,4,6,7,8,-HpCDD	0,01	1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0,01
		1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0,01
Octa-CDD	0,001	Octa-CDF	0,001
Andere	0	Andere	0

Voor de overeenkomstige broom- en gemengde chloor-broom-dioxinen en -furanen wordt gesuggereerd (Zor89d) dezelfde TEF's te gebruiken. In vergelijking met de 17 toxische 2,3,7,8-congeneren wordt de toxiciteit van alle andere dioxinen en furanen als verwaarloosbaar beschouwd (TEF's gelijk aan nul).

N.B. Over deze TEF's is thans internationaal een grote mate van overeenstemming bereikt.

bronnen De 'bronnen' van polychloordibenzodioxinen (PCDD's) en polychloordibenzofuranen (PCDF's) zullen hier kort worden besproken; details zijn gegeven in bijlage II waar tevens is aangegeven of terugdringing van de uitstoot mogelijk wordt geacht.

Bronnen van dioxineverontreiniging kunnen zijn:

- afvalverbranding
- broomhoudende brandvertragers
- verbranding van chemisch afval
- slibverbranding
- afvalolie
- open haarden en allesbranders
- crematoria
- het 'transformatorbranden' of het anderszins vrijkomen van koelvloeistof uit transformatoren

- het verkeer
- industriële processen
- chemische produkten uit de groep van de organochloorverbindingen
- de metaalindustrie
- huishoudens
- ziekenhuisafval
- de papierindustrie
- sigaretten
- elektriciteitscentrales

Genoemde bronnen zijn in beschouwing genomen in relatie tot de verontreiniging van moedermelk. Daarnaast zijn milieuverontreinigende bronnen aan te wijzen die weinig of geen invloed hebben op de kwaliteit van moedermelk, bijvoorbeeld lozing in de bodem.

3.3

kwantifice-
ring bronnen

Kwantificering van de emissie

Het volgende overzicht (tabel 2) bevat niet eerder gepubliceerde resultaten van schattingen van het RIVM (Bre90). Daarbij is een onderscheid gemaakt tussen de hoeveelheden die rechtstreeks (ongebonden) in de diverse milieucompartimenten worden gebracht, en de - veel grotere - hoeveelheden die gebonden aan deeltjes vrijkomen. Een groot deel van de gebonden vorm zal door stort worden geïsoleerd. Een gedeelte kan echter mogelijk op termijn bijdragen aan de verontreiniging door dioxinen van diverse milieucompartimenten en de daaruit resulterende blootstelling van de mens. Een kwantificering van deze potentiële bijdrage is vanwege de vele onzekerheden niet mogelijk.

Via de ademhaling leidt de uitstoot in de lucht niet tot een belangrijke directe bijdrage aan de totale blootstelling aan dioxinen.

Tabel 2 Emissies van dioxinen in Nederland in 1989 in g toxiciteitsequivalenten (Bre91)

bron	emissie in			gebonden*
	lucht	water	bodem	
- verbranding van stedelijk afval	791**			1400
- verbranding van chemisch afval	12	1		30
- verbranding stortgas, biogas, slib	0,4			
- afval van bestrijdingsmiddelen***	25		2,8	407
- metaalindustrie	45	0,5		15
- kabelafbranden	6			
- verkeer	7			
- ziekenhuisafvalverbrandingsinstallaties	4			
- chemische processen	5	2		
- papier en pulp	-			
- asfaltmenginstallaties	-			
- verbranden van afvalolie	2			10
- verbranden van kolen	-			
- verbranden van hout	16			80
- branden, fakkels	9			50
- crematoria	-			
- diverse processen	15			
- roken	<<0,01			
totaal	937	4	3	1992

* gebonden aan: vliegias, filterstof, roet, slib, hout of textiel

** In 1990 ongeveer 406 g toxiciteitsequivalenten van 2,3,7,8-TCDD

*** grotendeels afkomstig van in hout aanwezig PCP, vanwege gebruik in het verleden en enigszins door import.

voedsel is Na uitstoot verspreiden dioxinen zich in het hoofdroute milieu. Depositie op gras veroorzaakt dioxinebelasting voor grazende koeien. Zowel vlees als melk en melkprodukten kunnen zo verontreinigd worden. Dioxinen zijn oplosbaar in vet, zullen zich stapelen in het vet van de koe en worden

uitgescheiden in de vetfractie van koemelk. Daarnaast draagt vis bij aan de opname van dioxinen via het voedsel.

afbraak

Afbraak van dioxinen vindt voornamelijk door zonlicht plaats (GR86). Onderzoek naar mogelijke afbraak van dioxinen door bacteriën is gaande. 'Landfarming' met dergelijke bacteriën zou een oplossing kunnen bieden bij bodemverontreiniging met dioxines (zie 3.6).

recente
gegevens

In Nederland is de laatste jaren onderzoek verricht naar de emissies van afvalverbrandingsinstallaties (AVI's) en naar de bijdrage van die emissies aan de blootstelling van de mens aan dioxinen en verwante verbindingen (RIV89). In voornoemd rapport wordt geconstateerd dat de uitstoot van dioxinen afhankelijk is van de samenstelling van het afval, het ontwerp en de instelling van verbrandingsovens en het vangstrendement van het elektrostatisch filter. Het handhaven van optimale procesomstandigheden en aanbrengen van technische verbeteringen aan de oven kunnen PCDD- en PCDF-vorming tegengaan.

modellen
voor geo-
grafische
spreiding

Uit modelberekeningen volgt dat door de emissie van dioxinen door de huidige verbrandingsovens de neerslag van PCDD's en PCDF's in hun omgeving aanmerkelijk verhoogd wordt. De maximale depositie wordt gevonden op een paar kilometer afstand van de oven in de richting waarin de wind het meest waait. Tussen 6 en 25 procent van de emissie in Nederland wordt binnen de landsgrenzen gedeponeerd; het grootste deel komt dus buiten onze grenzen terecht. Omgekeerd zullen ook buitenlandse emissies op onze bodem neerslaan; daarover bestaan geen kwantitatieve gegevens.

.....

Daar waar buitenlandse AVI's zich dicht bij onze grenzen bevinden kan deze bijdrage plaatselijk aanzienlijk zijn.

.....

3.4

Andere contaminanten

PCB's
PCDD's
PCDF's

De voorgaande twee adviezen over de kwaliteit van moedermelk waren gewijd aan PCB's, PCDD's en PCDF's, vanwege hun zeer algemene verspreiding, persistentie en hun - uit dierproeven gebleken - hoge toxiciteit (GR85, GR86).

andere con-
taminanten
van moeder-
melk

Behalve genoemde stoffen worden ook andere verontreinigingen in moedermelk aangetroffen. In de VS zijn, naast dioxinen, veel organische verbindingen in moedermelk aangetoond, in het bijzonder chloorhoudende cyclische koolwaterstoffen (GR85, Bro86a, Dav87). Informatie over andere contaminanten is voor ons land schaars. Zo is het onbekend of in Nederland sprake is van verontreiniging van moedermelk met aflatoxinen en nitrosaminen.

In bijlage III gaat de commissie nader op de andere mogelijke verontreinigingen van moedermelk in.

.....

3.5

Schatting van de blootstelling van de mens

schatting
van bloot-
stelling

De bijdrage van de Nederlandse AVI's aan de totale verontreiniging door dioxinen in ons land wordt, op basis van modelberekeningen door het RIVM geschat op maximaal 30 procent. De recent door het RIVM bepaalde luchtemissies doen echter een groter aandeel van de AVI's vermoeden (tabel 2). Plaatselijk, in de omgeving van AVI's, kan deze bijdrage veel groter zijn en in de huidige situatie oplopen tot circa 75 procent.

Een aanzienlijke bijdrage van het buitenland aan de dioxineverontreiniging van ons land, waardoor al een relatief hoge 'achtergrond' aanwezig is,

kan niet uitgesloten worden.

- lucht De blootstelling door directe luchtverontreiniging wordt volgens de modelberekening geschat op 3 pg toxiciteitsequivalenten van 2,3,7,8-TCDD (TEQ) per individu per dag.
- bodem De bodem levert een directe en een indirecte bijdrage.
- direct Kleine kinderen worden door het innemen van bodem- en stofdeeltjes direct belast. Bij dioxinegehalten in de bodem die een waarde van 10 ng/kg niet te boven gaan, is de bijdrage gering (tot 2 pg/dag). Directe belasting kan ook optreden via voedingsgewassen, door adsorptie van bodemdeeltjes aan knol- en wortelgewassen en door hechting van deeltjes aan bovengrondse delen van planten (bij voorbeeld door opspatten).
 - indirect Vee kan bij het grazen verontreinigde bodemdeeltjes opnemen, waardoor de bodem bijdraagt aan de verontreiniging van melk en indirect aan de belasting van de mens. Transport vanuit de bodem naar bovengrondse delen van gewassen blijkt niet op te treden, zodat belasting via die route kan worden verwaarloosd.
- water Belasting via de consumptie van leidingwater is verwaarloosbaar klein. Lozing van dioxinen via afvalwater op oppervlaktewater kan aanleiding zijn tot stapeling van dioxinen in (Noordzee)vis.

In Nederland is de totale blootstelling per individu naar schatting gemiddeld 2 pg TEQ per kg lichaamsgewicht per dag (GR86). Deze geschatte waarde komt overeen met de helft van de toegestane dagelijkse opname (TDI; zie 5.3) die in 1982 door het RIVM werd voorgesteld (GR86).

.....

roken

Er zijn aanwijzingen dat ook het roken van sigaretten een bijdrage aan het totaal van verontreiniging door dioxinen levert. De literatuur over de concentraties in sigarettenrook is tegenstrijdig. De waarden uit Duits onderzoek (Bal90) zijn aanzienlijk lager dan die uit Japans onderzoek (Mut89) maar lijken meer betrouwbaar.

Het verdient aanbeveling om bij de monsternamen van moedermelk aandacht te besteden aan het rookgedrag van de moeders.

Warenwet

In publikaties over moedermelk wordt dikwijls een vergelijking getrokken met normstelling voor voeding. Voor voedingsmiddelen zijn bepalingen van de Warenwet van kracht. Voor dioxinen in koemelk is bij voorbeeld in de Warenwet een voorlopige norm vastgesteld van 6 pg TEQ/g melkvet. De commissie vindt zo'n vergelijking misplaatst omdat bij de beoordeling en afweging van het al dan niet zogen een groot aantal andere aspecten meespelen, die voor andere voedingsmiddelen niet relevant zijn. (Zie ook hoofdstuk 6).

.....

3.6

Trend

invloed van
maatregelen

Door het treffen van maatregelen zal de toename van de milieuverontreiniging door dioxinen kunnen verminderen. Voorbeelden van maatregelen zijn emissiebeperking en een verbod op het gebruik van stoffen die een bron van dioxinen zijn (zoals pentachloorfenol, polybroombifenylen (PBB's) en polybroombifenyloxiden (PBBO's)). De verdeling van de dioxinen over het milieu zal in de loop van de tijd gelijkmatiger worden, zodat plaatselijke piekconcentraties verminderen.

.....

buitenland In Zweden wordt reeds een afname van de verontreiniging door dioxinen geconstateerd. Dit is waarschijnlijk een gevolg van de strenge eisen die daar reeds vanaf 1980 aan AVI's worden gesteld en van het uitschakelen van bronnen als PCB-gebruik en loodhoudende benzine. Ook in de VS neemt de verontreiniging door dioxinen af. Bij verontreiniging door diffuse bronnen speelt de relatief geringe bevolkingsdichtheid in genoemde landen een rol.

Nederland In Nederland zijn de volgende maatregelen genomen:

- PCB-besluit (1991), inhoudend een totaal verbod op het gebruik van PCB's. Bovendien worden nog in omloop zijnde PCB's ingezameld en onder toezicht vernietigd.
- Regeling organisch halogeengehalte van brandstoffen (1989). Hierin worden voor brandstoffen grenzen gesteld aan het PCB- en organisch gebonden chloorgehalte.
- Richtlijn verbranden (1989). Deze geeft grenswaarden voor de emissies door afvalverbranding en vergelijkbare processen.
- Verbod op het gebruik van pentachloorfenol (1989).

Deze maatregelen zijn te kort geleden genomen om reeds nu een duidelijke afname te kunnen constateren van de dioxinegehalten in het milieu. De effecten van de getroffen maatregelen zullen voorlopig nog niet zichtbaar zijn aan de dioxineconcentratie in moedermelk.

3.7

Conclusies

- Omdat dioxinen en verwante verbindingen persistent (moeilijk afbreekbaar) zijn, hopen zij zich geleidelijk op in het milieu.
- De uitstoot van PCDD's en PCDF's door bepaalde bronnen kan door het treffen van maatregelen op termijn worden verminderd. Voorbeelden zijn (vuil)verbranding, industriële produktie en het verkeer. Maatregelen kunnen er toe leiden dat de verontreiniging niet erger wordt dan zij nu reeds is, en op termijn afneemt.
- Van een aantal bronnen (waaronder open haarden en allesbranders) is onbekend hoeveel zij bijdragen aan de totale verontreiniging door dioxinen. Een nader onderzoek naar deze bronnen is gewenst.
- Er zijn aanwijzingen dat ook het roken van sigaretten een bijdrage aan het totaal van verontreiniging door dioxinen levert. Het verdient aanbeveling om bij de monsternamen van moedermelk aandacht te besteden aan het rookgedrag van de moeders.
- Aan de hand van een modelberekening heeft het RIVM geschat dat in Nederland de individuele inname van dioxinen gemiddeld 2 pg TEQ per kg lichaamsgewicht per dag bedraagt (m.u.v. zuigelingen). De spreiding per dag is slecht bekend. Deze blootstelling bedraagt de helft van de toegestane dagelijkse opname (TDI) zoals deze in 1982 door het RIVM is voorgesteld. Dioxinen en verwante stoffen, alsmede PCB's, zijn gezondheidkundig de meest relevante verontreinigingen die in moedermelk worden aangetroffen.
- Het verdient aanbeveling bij de analyse van de dioxineconcentratie in moedermelk ook aandacht te besteden aan andere contaminanten, zoals PCB's en broomverbindingen zoals de broomhoudende dioxinen. Bij de risicobeoordeling van dioxinen is aandacht vereist voor de PCB-gehalten in de moedermelk.
- Informatie over andere contaminanten dan die welke in de adviezen van de commissie zijn besproken, is schaars. Zo is het onbekend of in Nederland sprake is van verontreiniging van moedermelk met aflatoxinen en nitrosaminen.

.....
.....
4 CHEMISCHE ANALYSE.....
4.1Mogelijkheden en beperkingen

De aandacht voor dioxinen en overeenkomstige verbindingen is voor een groot deel te danken aan het beschikbaar komen van verfijnde analytisch-chemische methoden.

De extreem lage gehalten en de sterke chemische verwantschap van de 17 toxische 'dioxinen' maken de bepaling ervan bijzonder moeilijk, arbeidsintensief en duur. Ontwikkelingen in de laatste jaren op het gebied van de monstervoorbewerking, de isomeerspecifieke scheiding van dioxinen (gaschromatografie) en de detectie (massaspectrometrie) hebben geresulteerd in de huidige, zeer gevoelige en betrekkelijk nauwkeurige methoden voor de bepaling op sub-ppt niveau (pg/g) in biologisch materiaal.

Voor een betrouwbare bepaling van de dioxineconcentratie in melk was tot voor kort een monster van 150 ml nodig; voor moedermelk is dit een grote hoeveelheid. Mede daarom gebruikte men dikwijls mengmonsters ('pooling'), die bij analyse echter geen uitspraak mogelijk maken over het gehalte in de melk van een individuele moeder. In de praktijk blijkt er echter ook vraag te zijn naar uitspraken over individuele moedermelkmonsters. Op grond van de inmiddels opgedane ervaring met de analyse van dioxinen in koemelk wordt thans verwacht dat veel kleinere

monsters moedermelk (20-50 ml) voldoende zijn. Dit mede in verband met de veel hogere concentraties aan dioxinen in moedermelk, in vergelijking met koemelk. Daarom verwacht de commissie dat de bepaling van dioxinen in individuele moedermelkmonsters in de nabije toekomst gerealiseerd zal worden.

Zowel nationaal als internationaal streeft men naar snellere en - in het bijzonder voor screeningsdoeleinden - eenvoudiger analysemethoden.

toxiciteits-
equivalenten

In het tweede advies was nog sprake van isomeerspecifieke analyse (GR86). Hierbij werden 12 congenen als het meest toxisch beschouwd. Tevens werd aangegeven dat de methoden voor het bepalen van TEQ's nog in ontwikkeling waren. De opvattingen zijn in zoverre gewijzigd dat nu 17 congenen worden meegenomen in de toxiciteitsbeschouwingen. Aan de congenen worden nu enigszins andere TEF's toegekend. Dat die uitkomsten tevens hogere dioxinegehalten aangeven dan voorheen, wordt mede veroorzaakt door het toepassen van de nieuwe wijze van berekenen van TEQ's. Zoals eerder opgemerkt, hebben ook analysemethoden een ontwikkeling doorgemaakt. Hierdoor wordt vergelijking van recente met eerdere analyseresultaten bemoeilijkt.

De meest recente ontwikkeling is, dat internationaal wordt overwogen bij de TEQ-berekening ook enkele zogenoemde co-planaire PCB's mee te nemen, verbindingen die vaak naast PCDD's en PCDF's voorkomen en die qua chemische structuur en activiteit daaraan verwant zijn.

principe van
de analyse-
methode

De methode voor analyse van dioxinen in biologisch materiaal bestaat uit een extractie van het dioxine uit het monster, een meertraps-zuivering van het extract en de analyse met behulp

van capillaire gaschromatografie, gecombineerd met hoog oplozend vermogen massaspectrometrie. Voor de identificatie en kwantificering van elk van de 17 toxische PCDD's en PCDF's wordt gebruik gemaakt van met koolstof-13 gemerkte referentiestoffen van PCDD's en PCDF's als gids- en ijkstoffen, die in bekende hoeveelheden worden toegevoegd aan elk melkmonster.

Door het RIVM is voor de isomeer-specifieke bepaling van PCDD's en PCDF's in vetmonsters (melk, humaan en dierlijk vet) een snelle en effectieve clean-up procedure ontwikkeld, waarbij gebruik wordt gemaakt van de selectieve adsorptie-eigenschappen van een bepaalde actieve kool (Lie90a). De nieuwe methode is sinds 1989 in gebruik.

kwaliteits- borging

De kwaliteit van de analyseresultaten (reproduceerbaarheid en juistheid) wordt als regel continu gecontroleerd, als onderdeel van zogenoemde 'standard operating procedures' (zie appendix IV). Daarnaast vindt toetsing van analysemethoden en laboratoriumprocedures plaats in het kader van internationale inter-laboratoriumonderzoeken.

Het RIVM heeft in het recente verleden aan een drietal internationale ringonderzoeken betreffende dioxine-analyse deelgenomen. Twee hiervan betroffen door de WHO georganiseerde ringonderzoeken voor dioxinen en PCB's in moedermelk (1987-88) en voor dioxinen en PCB's in moedermelk en humaan bloed (1989-90). Een derde ringonderzoek betrof een door het RIVM georganiseerd vergelijkingsonderzoek voor dioxinen in koemelk (1990-91). Hieraan hebben, behalve het RIVM, vijf andere in dioxine-analyse gespecialiseerde laboratoria in Duitsland, Zweden en Groot-Brittannië deelgenomen.

Resultaten van de WHO-ringonderzoeken zijn, door de deelname van zowel gespecialiseerde als minder gespecialiseerde laboratoria, indicatief voor de algemene 'state-of-the-art' van de analyse. Bij het laatst gehouden onderzoek (1989-1990) voldeden 15 van de 19 deelnemers aan de gestelde kwalificatienorm. Deze bestond uit een gewogen combinatie van de herhaalbaarheid, reproduceerbaarheid en juistheid van de bepaling. De herhaalbaarheid en reproduceerbaarheid van de RIVM-methode bedroegen respectievelijk 11,4 en 12,5 procent. De juistheid lag voor individuele isomeren tussen 71 en 106 procent met een gemiddelde van 99 procent op TEQ basis (Jon91).

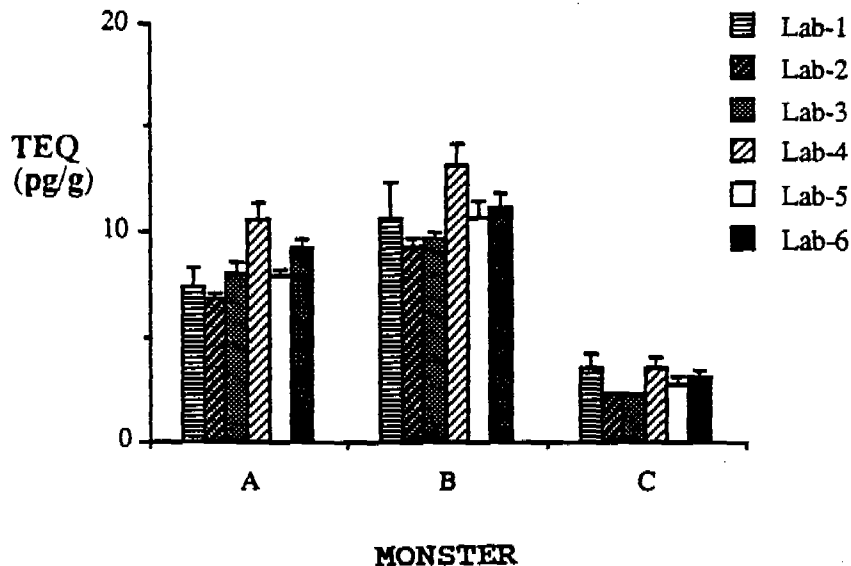
Doel van het RIVM-ringonderzoek dioxinen in koemelk was na te gaan, welke nauwkeurigheden (internationaal) mogelijk zijn voor de analyse van de zeer lage gehalten in koemelk (3-10 pg TEQ/g melkvet). De belangrijkste resultaten zijn weergegeven in figuur 2.

Hieruit blijkt dat de spreiding in de resultaten tussen laboratoria minder dan 15 procent bedraagt en dat de nauwkeurigheid nauwelijks afhankelijk is van het te bepalen gehalte (range 14-19 procent voor gehalten tussen 3-11 pg TEQ/g). De variabiliteit van de bepaling lag voor de afzonderlijke laboratoria gemiddeld op circa 8 procent (range 2-17 procent) (Jon91).

Samenvattend kan worden gesteld, dat de huidige methoden voor analyse van dioxinen in biologisch materiaal nauwkeurig en betrouwbaar genoemd kunnen worden, ook in vergelijking met andere chemische (spore)analyses.

andere ver-
bindingen

De analyse van broomdioxinen en met name van gemengde chloor-broom-dioxinen is, zowel wat betreft de monsteropwerking (chromatografie) als



Figuur 2 Resultaten ringonderzoek in koemelk. Gehalten in pg TEQ/g melkvet zijn gemiddelden, plus of minus de standaarddeviatie, van drie bepalingen door zes Europese laboratoria in drie verschillende monsters A, B en C.

de bepaling (massaspectrometrie), gecompliceerder dan die van chloorverbindingen. De bestaande analysemethoden moeten worden aangepast, dan wel (gedeeltelijk) worden ontwikkeld.

Analyse van PCB's naast dioxinen is eveneens gecompliceerd en tijdrovend.

4.2

Internationaal onderzoek dioxinen in moedermelk

In 1987-1988 is een door de WHO gecoördineerd internationaal onderzoek naar dioxine-gehalten in moedermelk uitgevoerd (WHO89).

Dioxine-niveaus in moedermelk in verschillende landen, uitgedrukt in TEQ-gehalten, laten aanmerkelijke verschillen zien. De hoogste gehalten (30-40 pg TEQ/g melkvet) zijn gevonden in dichtbevolkte, geïndustrialiseerde landen als Nederland, België, West-Duitsland en Groot-Brittannië. In Scandinavische landen alsmede Canada en de VS liggen de niveaus op ongeveer de helft

.....

hiervan (gemiddeld, niet in hoog-geïndustriali-
seerde gebieden). De gehalten in Japan komen
overeen met die in West-Europa. In figuur 3 is
één en ander grafisch weergegeven. Substantieel
lagere niveaus zijn gevonden in Hongarije en
Joegoslavië.

De laagste waarden zijn gevonden in India (niet
in figuur 3) en in Nieuw-Zeeland (ongeveer 15
procent van het niveau in Nederland).

De resultaten van de analyses van PCB's in moe-
dermelk (IUPAC nrs. 28, 52, 101, 138, 153 en
180; zie GR85) zijn niet vergelijkbaar tussen de
verschillende landen. Dit komt door verschillen
in de toegepaste analysemethoden. Voor die lan-
den die dezelfde methode hebben toegepast zijn
de resultaten echter wel vergelijkbaar. In Bel-
gië, Groot-Brittannië, West-Duitsland en Neder-
land zijn gehalten gemeten van 392 tot 762 mi-
crogram per kg melkvet. Lagere niveaus zijn ge-
meten in Finland (150 en 203 microgram/kg) en in
de VS (202 en 220/g/kg). Nog lagere gehalten
zijn gevonden in Vietnam en Thailand (62/g/kg).
Voor Nederland geldt dat in plattelandsgebieden
hogere PCB-gehalten zijn gevonden dan in stede-
lijke gebieden. De verschillen tussen de gehal-
ten van individuele moeders zijn echter groot,
groter dan de gemiddelde verschillen tussen lan-
delijke gebieden.

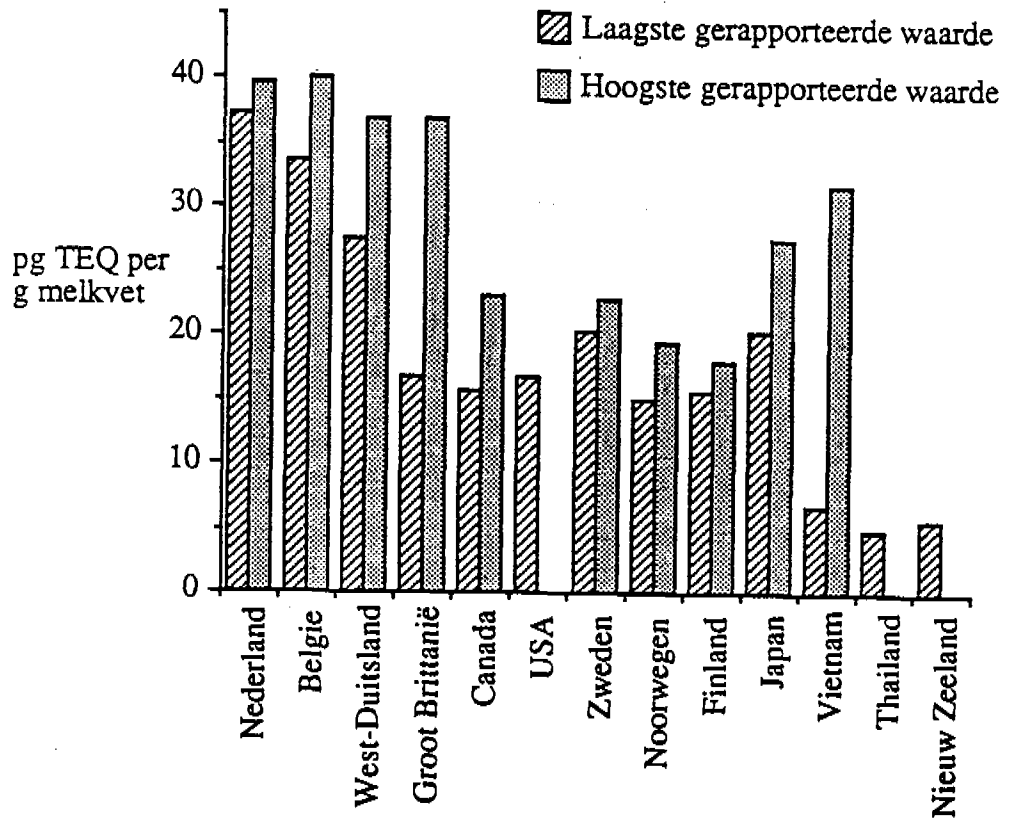
Recente gegevens laten zien dat de PCB-veront-
reiniging van moedermelk in Nederland sinds 1983
ongeveer gelijk gebleven is.

.....

4.3

Dioxinen in Nederlandse koemelk

Sinds juni 1989 wordt door het RIVM onderzoek
verricht naar gehalten van dioxinen in koemelk,
afkomstig van melkveebedrijven in de nabije om-
geving van AVI's op diverse lokaties in Neder-



Figuur 3 Dioxine-niveaus (uitgedrukt in pg TEQ/g) in moedermelk in diverse landen (WHO-onderzoek 1987-1988).

land, alsmede van kabelafbranderijen te Culemborg. Achtergrondniveaus zijn gemeten in koemelk afkomstig uit een aantal 'schone' gebieden. Bemonstering geschiedde door de regionale Rijkskeuringsdiensten van waren (thans ressorterend onder de Hoofdinspectie Gezondheidsbescherming). De gehalten betroffen zowel monsters van dagproducties van bedrijven ('moment-opnamen') als van de productie over langere periodes. Voor het laatste werden mengmonsters verkregen door met regelmatige intervallen over een periode van enkele weken de aanwezige melkvoorraad te bemonsteren en deze vervolgens per bedrijf samen te voegen en te analyseren.

Krachtens de Warenwetregeling 'Dioxine in melk' is de kritische grenswaarde voor het dioxinegehalte in melken melkproducten momenteel 6 pg TEQ per g melkvet.

.....

resultaten De resultaten tot nu toe zijn als volgt samen te vatten.

Het achtergrondniveau van dioxinen in Nederlandse koemelk, gemeten in de tweede helft van 1989, ligt tussen 0,8 en 2,5 pg TEQ/g melkvet.

Aanmerkelijke overschrijding van de bovengenoemde norm van 6 pg TEQ per g melkvet is vastgesteld in de nabijheid van de Afvalverwerking Rijnmond, met name in de Lickebaert-polder bij Vlaardingen. Ook in de nabijheid van de AVI te Zaandam werden hoge gehalten gemeten (tot 12 pg TEQ/g melkvet). Op grotere afstand van deze AVI's waren gehalten lager dan 6 pg TEQ per gram vet, maar toch hoger dan het landelijk achtergrondniveau. Voor beide lokaties zijn gebieden afgebakend, waarbinnen een verbod tot consumptie van melk en melkprodukten van de daar gelegen melkveebedrijven geldt. Het uit de afgebakende gebieden afkomstige melkvet werd vernietigd. Na het het sluiten van de AVI te Zaandam namen de dioxinegehalten in de melk af en kon de afbakening na enkele maanden worden opgeheven. De maatregelen voor het Lickebaert-gebied duren nog voort.

voortgezet
onderzoek

Het voortgezette onderzoek is in hoofdlijnen gericht op de volgende vragen.

- In welke mate komen dioxinen voor in groente en fruit, plantaardige oliën, melk en vlees(vet) van koeien en schapen, melkprodukten, melk van moeders in probleemgebieden?
- Hoe verloopt bij de koe de opname van dioxinen uit voer en de uitscheiding ervan in de melk als functie van de tijd?
- Hoelang duurt het voordat het dioxinegehalte in koemelk voldoende laag is na het geven van 'schoon' voer (halveringstijd)?

- In welke mate dragen andere bronnen (naast de AVI's) bij aan de emissie en verspreiding van dioxinen? (Onder meer ontwikkeling en toetsing verspreidings- en depositiemodellen).
- Hoe zijn in de nabijheid van potentiële verontreinigingsbronnen de dioxinegehalten in lucht(stof), grond, gras, enzovoort, gerelateerd aan die in rundvet, melkvet en dergelijke?
- Hoe zijn dioxinegehalten in diverse materialen lokaal gerelateerd aan gehalten van andere contaminanten (polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK's), PCB's, zware metalen en dergelijke)?
- In welke mate komen er nu al naast chloor- ook broom- en gemengde chloor-/broom-dioxinen voor in melk, rundvet, en dergelijke?

.....

4.4

Toekomstige ontwikkelingen

Het belangrijkste wetenschappelijke congres op het gebied van dioxine-onderzoek is het 'International symposium on chlorinated dioxins and related compounds', dat jaarlijks wordt gehouden. 'Dioxin '89' vond plaats in Toronto (Che90), 'Dioxin '90' in Bayreuth.

Als voornaamste ontwikkelingen in de analysemethodiek kunnen worden genoemd:

- Toepassing van superkritische vloeistofextractie voor de monsteropwerking, zowel voor de analyse van dioxinen als van PCB's en andere organochloorverbindingen.
- Ontwikkeling en beschikbaarstelling van internationaal gecertificeerde referentie-materialen en -standaarden.
- Verder onderzoek van patroonherkenningstechnieken op analyseresultaten (congeneer-patronen), ter identificatie van bronnen en correlaties met andere parameters.

- Onderzoek van gaschromatografie-infraroodspectrometrie als analysemethode voor identificatie of structuuropheldering van onbekende polyhalogeendioxinen en -furanen (bijvoorbeeld gemengde chloor-/broomdioxinen).
- Onderzoek ter ontwikkeling van methoden voor snelle screening van melkmonsters op de aanwezigheid van dioxinen, gebaseerd op de toepassing van monoclonale antilichamen.

4.5

Conclusies

- Analyses van PCDD's en PCDF's zijn langdurig, moeilijk en kostbaar. Analyses van moedermelk ten behoeve van individuen zijn vooralsnog om praktische redenen niet mogelijk.
- Alhoewel in Nederland pogingen worden gedaan tot uitbreiding van de analysecapaciteit voor dioxinen is deze nog steeds beperkt. In de toekomst zal de analysecapaciteit toenemen en zal de analyse (vermoedelijk) minder tijd kosten, ondermeer door realisering van meer geautomatiseerde werkwijzen.
- Internationaal wordt gestreefd naar verdere normalisatie van analytisch-chemische methoden en werkwijzen. Door het internationaal aanvaarden van een toxiciteitsequivalentie-berekening en het beschikbaar komen van internationaal gecertificeerde referentie-materialen wordt de vergelijking van resultaten van verschillende laboratoria in de toekomst ook beter mogelijk.
- Recente gegevens in Nederland geven te zien dat de PCB-verontreiniging van moedermelk sinds 1983 nagenoeg gelijk is gebleven. Onderzoek naar dioxinegehalten in moedermelk toont aan dat thans de Nederlandse niveaus (op basis van de nieuwe TEQ-waarden) van dezelfde orde van grootte zijn als de eerder gemeten waarden. De niveaus komen overeen met die van België, West-Duitsland en Groot-Brittanië (30-40 picogram TEQ per gram melkvet)
- Dioxinegehalten in koemelk uit 'schone' gebieden liggen op een 'achtergrondniveau' van 1 à 2 picogram per gram melkvet, ofwel 25-50 pg per liter. Analyses van koemelk, afkomstig van melkveebedrijven in de nabijheid van afvalverbrandingsinstallaties en kabelbrande-rijen, gaven over het algemeen resultaten die onder de tijdelijk vastgestelde drempelwaarde (6 pg TEQ per gram melkvet) lagen. Waar dit niet het geval was zijn maatregelen genomen en vindt nader onderzoek plaats.

.....

5.1
aanvullend
onderzoek

Dierexperimenteel onderzoek

Sinds het verschijnen van het vorige advies over PCDD- en PCDF-verontreinigingen in moedermelk (GR86), zijn diverse aanvullende onderzoeken over de toxische eigenschappen van deze stoffen gepubliceerd. De belangrijkste hiervan zullen hieronder worden samengevat. De commissie noemt vooral onderzoeken die meer inzicht verschaffen in grenswaarden, zoals de 'no observed effect level' (NOEL), alsmede onderzoeken die nadere informatie geven over mogelijke interacties tussen PCDD's, PCDF's en PCB's.

NOEL

De resultaten van de recente onderzoeken geven de commissie geen aanleiding om de NOEL van 1 ng (= 1000 pg) per kg lichaamsgewicht per dag, bij te stellen (GR86). Deze waarde is tot stand gekomen op basis van onderzoek van Kociba (Koc78).

De 'Interdepartmental Working Group on PCDD's and PCDF's' in Groot-Brittannië (UK89) heeft onlangs wél een voorstel gedaan voor een lagere NOEL van 0,12 ng per kg lichaamsgewicht per dag. Deze is gebaseerd op een onderzoek in de VS bij rhesusapen (Bow89ab). Dit onderzoek vertoont naar de mening van de commissie tekortkomingen in opzet en wijze van uitvoering van de experimenten en de verwerking van de resultaten. Daar-

door is het ongeschikt voor het afleiden van een NOEL-waarde. Zo valt uit de beschrijving van de effecten op de voortplanting (Bow89a) niet op te maken welke die effecten waren, bij voorbeeld of er sprake was van een invloed op de vruchtbaarheid, van abortus, van doodgeboorte of vroege sterfte van de jongen. Daarnaast ontbreken pathologisch-anatomische gegevens over de gedode dieren. Dit suggereert dat er niet gelet is op mogelijke intercurrente effecten door andere pathogene invloeden. Evenmin valt uit de publicaties op te maken of het controle-voeder met dezelfde oplosmiddelen (benzeen en aceton) werd behandeld als het voeder waaraan TCDD was toegevoegd. Op een verzoek om nadere informatie werd door de desbetreffende onderzoekers tot dusver niet gereageerd.

De commissie vindt dat genoemd onderzoek ook geen conclusies rechtvaardigt met betrekking tot mogelijke effecten van TCDD op de bestudeerde gedragskenmerken.

carcino-
geniteit

Vrijwel alle onderzoekers onderschrijven dat 2,3,7,8-TCDD moet worden beschouwd als een kankerverwekkende stof, waarvan de werking niet berust op beschadiging van het genetische materiaal (Sie87, Ske89, Hol89). Hierbij merkt de commissie op dat de carcinogeniteitsgegevens uitsluitend betrekking hebben op dierexperimenten met slechts één congener, het 2,3,7,8-TCDD.

interacties

Er is informatie beschikbaar over synergistische effecten zowel tussen PCDD's en PCDF's onderling, als tussen PCDD's en PCDF's enerzijds en PCB's anderzijds. Voor wat betreft de effecten tussen PCDD's en PCDF's onderling bestaat de indruk dat deze stoffen additief werken. De thans

wissel-
werking

gebruikelijke equivalentieberekeningen zijn op die veronderstelde additie gebaseerd (Gol89).

De interacties van PCDD's en PCDF's met de PCB's vertonen een gecompliceerd beeld. Er wordt zowel synergisme (gelijke werking) (Ban87, Bol89), additie (toegevoegde werking) (Bir87) als antagonisme (tegengestelde werking) (Bie89, Dav89) beschreven. Vooral de coplanaire (niet-ortho-ge-substitueerde) en sommige mono-ortho-PCB's blijken een additief effect te hebben. Davis en Safe beschrijven dat sommige mono-ortho-PCB's, zoals 2,3,3',4,4',5-HxCB (congeneer nummer 256), een immunosuppressieve werking kunnen uitoefenen analoog aan die van TCDD, echter bij een 1000 maal hogere inname door de proefdieren (Dav90). De andere PCB's bleken een duidelijk antagonistisch effect te hebben op immunosuppressie door TCDD. Recent onderzoek (Bec89, Nor90) toonde aan dat toxische co-planaire PCB's (congeneren 77, 126 en 169) in relatief hoge concentraties in moedermelk aanwezig kunnen zijn. De commissie heeft daarom deze congenere in de TEQ-berekening betrokken (zie hoofdstuk 4 en bijlage IV). Door een onafhankelijke werkgroep van Nederlandse deskundigen is in 1990 een voorstel gedaan voor de wijze waarop de PCB's met een 'dioxine-achtige' werking in de risicobeoordeling zouden kunnen worden betrokken* (WTF88).

TEF's voor
PCB's

Hiervoor werden aan veertien PCB's toxiciteits-equivalentie-factoren (TEF's) ten opzichte van 2,3,7,8-TCDD toegekend (tabel 3), zoals dat ook voor de 2,3,7,8-gesubstitueerde dibenzo-p-dioxines en dibenzofuranen is gebeurd (zie tabel 2). Ook hier geldt dat de toekenning vrijwel uit-

* Brief van de 'Werkgroep Toxiciteitsequivalentiefactoren' van 12 september 1990.

Tabel 3 Voorgestelde toxiciteitsequivalentiefactoren (TEF's) voor enkele polychloorbifenylen (WTF88).

PCB-congeneer		TEF
nummer	naam	
77	3,3',4,4'-tetrachloor	0,01
81	3,4,4',5-tetrachloor	?
126	3,3',4,4',5-pentachloor	0,1
169	3,3',4,4',5,5'-hexachloor	0,005
60	2,3,4,4'-tetrachloor	0,00001
74	2,4,4',5-tetrachloor	0,00001
105	2,3,3',4'4'-pentachloor	0,0001
114	2,3,4,4',5-pentachloor	0,0005
118	2,3',4,4',5-pentachloor	0,00005
123	2',3,4,4',5-pentachloor	0,00005
156	2,3,3',4,4',5-hexachloor	0,0005
157	2,3,3',4,4',5'-hexachloor	0,0005
167	2,3',4,4',5,5'-hexachloor	0,00001
189	2,3,3',4,4',5,5'-heptachloor	NR
TCDD =	2,3,7,8-tetrachloordibenzo-p-dioxine	1
NR	niet relevant	

Let wel: Van PCB-81 zijn geen gegevens beschikbaar, het toekennen van een TEF is dus niet mogelijk. De zeer beperkte gegevens van PCB-189 wijzen op een TEF kleiner dan 0,00001; een zo lage waarde wordt niet meer relevant geacht.

sluitend is gebaseerd op resultaten van niet langdurig vervolgde onderzoeken.

Met behulp van Zweedse (Nor90) en Nederlandse gegevens (RIV89) over gehalten van diverse PCB-congeneren in moedermelk, is geschat wat de invloed is van van het meerekenen van de PCB's (tabel 4).

TEQ's voor PCB's Het gehalte aan toxische equivalenten (TEQ's) stijgt daardoor van ongeveer 40 naar 59 ng TEQ per kg vet; dat wil zeggen een verhoging met ongeveer 50 procent. Omdat de belasting met zowel PCB's als PCDD's en PCDF's voornamelijk uit het voedsel afkomstig is, kan aangenomen worden

dat deze verhoging ook geldt voor het voedselpakket als geheel.

.....
 schatting
 met 6 con-
 generen

Wegens de schaarste aan gegevens zijn in deze schatting niet alle in tabel 4 aangegeven congenen opgenomen. De zes congenen waarop de schatting is gebaseerd, zijn echter wel veruit de belangrijkste. De bijdrage van de andere congenen is marginaal, gezien hun relatief lage concentratie en lage TEF.

Onlangs verscheen een overzichtsartikel over TEF's voor dioxinen en verwante stoffen (Saf90). Hierin worden TEF's voor de PCB's voorgesteld die voor de meeste PCB-congeneren hoger uitvallen dan in het voorstel van de Nederlandse werkgroep. Dit verschil berust vooral op een hogere schatting van het belang van biochemische eigenschappen (enzyminductie); de werkgroep legde het zwaartepunt bij klinische effecten (WTF88).

werkings-
 mechanismen

Meer en meer blijkt dat er kwalitatieve overeenkomsten zijn in de toxische werkingsmechanismen van de PCDD's en PCDF's enerzijds en bepaalde PCB-congeneren anderzijds (in het bijzonder de co-planaire PCB's). Deze bevinding is van belang voor verder onderzoek onder potentiële risicogroepen zoals zuigelingen (zie paragraaf 5.2). Kennis van de werkingsmechanismen maakt het namelijk mogelijk om gezondheidskenmerken (bij voorbeeld retinol, thyroxine) te analyseren, welke door voornoemde toxische stoffen worden beïnvloed. De commissie gaat nader in op diverse werkingsmechanismen in bijlage V.

.....
 5.2
 schaarse
 gegevens

Onderzoek bij de mens

Onderzoek naar gezondheidseffecten van dioxinen bij de mens is moeilijk. Zowel opgetreden bloot-

Tabel 4 Schatting van de (sub)acute toxiciteit van PCB's, PCDF's in Nederlandse moedermelk #.

stof	gehalte in vet (ng/kg)	TEF	berekend gehalte in vet (ng TEQ per kg)	
2,3,7,8-TCDD		5,2	1	5,2
1,2,3,7,8-PeCDD		18	0,5	9,0
1,2,3,4,7,8-HxCDD		10	0,1	1,0
1,2,3,6,7,8-HxCDD		75	0,1	7,5
1,2,3,7,8,9-HxCDD		11	0,1	1,1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD		112	0,01	1,12
OCDD	627	0,001	0,627	
2,3,7,8-TCDF		3,1	0,1	0,31
1,2,3,7,8-PeCDF		0,8	0,05	0,04
2,3,4,7,8-PeCDF		24	0,5	12,0
1,2,3,4,7,8-HxCDF		7,0	0,1	0,70
1,2,3,6,7,8-HxCDF		6,3	0,1	0,63
1,2,3,7,8,9-HxCDF		n.a.	0,1	-
2,3,4,6,7,8-HxCDF		2,6	0,1	0,26
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF		16	0,01	0,16
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF		n.a.	0,01	-
OCDF	0,8	0,001	0,0008	
subtotaal				39,65
PCB 77*	21	0,01	0,21	
PCB 126*	75	0,1	7,5	
PCB 169*	25	0,005	0,125	
PCB 105*	12500	0,0001	1,25	
PCB 118	25000	0,00005	1,25	
PCB 156*	17000	0,0005	8,5	
subtotaal				18,85
totaal			58,5	

* Concentraties van deze PCBs zijn niet gemeten in Nederlandse moedermelk. Schatting heeft plaats gevonden op grond van Zweedse gegevens (Nor88) waarbij de verhouding van PCB 118 in Zweedse en Nederlandse moedermelk als omrekeningsfactor werd gebruikt.

Let wel: Het berekende gehalte zonder de bijdrage van de PCB's bedraagt 39,6 ng TEQ per kg vet.

TEF = toxiciteitsequivalentie-factor
TEQ = toxische equivalenten 2,3,7,8-TCDD

Bron: IA van Zorge, gepresenteerd tijdens 'Dioxin 90', Bayreuth, West-Duitsland, september 1990.

stellingen als methoden van onderzoek zijn dikwijls minder goed bruikbaar voor een toxicologische risicobeoordeling. Gegevens hebben vaak betrekking op calamiteiten; de blootstelling is dan hoog en van relatief korte duur. Hierdoor is het moeilijk om uitspraken te doen over gezondheidsrisico's als gevolg van lage en langdurige blootstelling. Bovendien kleven er aan sommige onderzoeken methodologische bezwaren, zoals onnauwkeurige meting van de mate van blootstelling, keuze van weinig specifieke eindpunten, geringe omvang van de bestudeerde populatie (beperkt statistisch onderscheidingsvermogen) of vertekening van de onderzoeksresultaten (bias, die in het geval van ad hoc observationeel onderzoek onvermijdelijk is).

doelstellingen

Epidemiologisch onderzoek naar effecten van blootstelling van de mens aan dioxinen is van belang voor het vaststellen van (vroeg) gezondheidseffecten, het opstellen van een betrouwbare risico-evaluatie en voor het identificeren en volgen van risicogroepen.

voorwaarden

Bestudering van (vroeg) gezondheidseffecten van blootstelling aan dioxinen vereist gegevens over kenmerken die een nauwkeurig beeld geven van blootstelling en biologische effecten daarvan, selectie van een geschikte populatie en een adequate onderzoeksopzet. Een eerste aanzet voor epidemiologisch onderzoek in Nederland is gegeven binnen het SGO/PCT-programma (Stimulering Gezondheidsonderzoek, Programmacommissie Toxicologie, zie bijlage VII): onderzoek naar schadelijke lange-termijn effecten van vroeg (prenatale, neonatale) belasting van de mens met xenobiotica (zoals PCB's en dioxinen). In dit onder-

SGO/PCT-programma

zoek worden prospectief neurologische en endocriene effecten van belasting met dioxinen en PCB's vergeleken in twee groepen van elk 200 kinderen die respectievelijk borst- of flesvoeding ontvangen. Dit onderzoek kan, naast het bestaande (dier)experimentele onderzoek, goede informatie voor de risico-evaluatie opleveren.

biomarkers

Biologische 'merkstoffen' als indicatoren van vroege gezondheidseffecten van dioxinen, zijn nog maar beperkt voorhanden en dikwijls nog niet in epidemiologisch onderzoek in te passen. Dit onderstreept het belang van fundamenteel onderzoek naar de werkingsmechanismen van dioxinen (zie paragraaf 5.1 en bijlage V). Inzicht in de toxische werking van dioxinen aan de hand van reeds bekende of nog te ontwikkelen 'biomarkers' (bijvoorbeeld retinol, thyroxine) biedt mogelijkheden voor epidemiologisch onderzoek naar vroege gezondheidseffecten en kan dienen voor het identificeren en volgen van risicogroepen. In surveillance-programma's, zoals 'Mens en Voeding', kan dan zowel biologische monitoring (individuele expositie aan dioxinen of hun metabolieten in lichaamsvloeistoffen en weefsels) als biologische effectmonitoring (vroege indicaties van schadelijke gezondheidseffecten) plaatsvinden.

effecten van TCDD

Recent heeft een groep van deskundigen onder auspiciën van de Wereldgezondheidsorganisatie de giftigheid van 2,3,7,8-TCDD voor de mens beoordeeld (WHO90; zie 5.3). Epidemiologisch onderzoek heeft tot op heden geen ondubbelzinnige aanwijzingen opgeleverd dat een relatief hoge blootstelling van de mens aan tetrachloordibenzo-p-dioxine (TCDD) voortijdige sterfte, neu-

rologische afwijkingen, stoornissen van het afweersysteem of lever-, hart- of vaatziekten veroorzaakt. De mens lijkt minder gevoelig voor acute blootstelling aan TCDD dan de meeste diersoorten (Kim90). Uit onderzoek bij kinderen in Seveso, bij wie een opname van gemiddeld 3 µg TCDD per kilogram lichaamsgewicht werd vastgesteld, heeft men slechts het optreden van chlooracne in verband kunnen brengen met belasting met dioxinen (Moc89). Mede op grond van dierexperimenten heeft genoemde groep van deskundigen langdurige opname van maximaal 100 pg per kg per dag als 'no observed effect level' (NOEL) bij de mens voorgesteld (WHO90). Hierbij dient opgemerkt te worden dat ten aanzien van de mens onvoldoende bekend is over effecten van dioxinen op de voortplanting, de ongeborene en op de ontwikkeling van kinderen in de eerste levensjaren.

oncogene
werking

Onderzoeken naar mogelijke kankerverwekkende eigenschappen van TCDD bij de mens hebben de afgelopen jaren weinig eenduidige informatie en veel controverses opgeleverd (Kim89). Recent onderzoek door de Centres for Disease Control in de VS betrof de sterfte onder 5172 arbeiders die tijdens hun werk in aanraking zijn geweest met TCDD (Fin91). Hieronder waren 1520 arbeiders die meer dan een jaar blootgesteld waren geweest, minstens 20 jaar voordat het onderzoek plaatsvond. In deze groep bleek de sterfte aan kanker significant verhoogd te zijn, vooral die aan kanker van de ademhalingswegen en aan wekdelen-sarcomen (tumoren van het bindweefsel). Ofschoon de verhoogde kankersterfte geassocieerd bleek met de tijdsduur van de blootstelling, kan een mogelijke bijdrage van roken en beroepsmati-

ge blootstelling aan andere chemicaliën niet worden uitgesloten (Fin91).

Op grond van de resultaten van onderzoeken genoemd in paragraaf 5.1, kan gepostuleerd worden dat TCDD niet mutageen is voor de mens maar dat het als tumorpromotor werkzaam is. Ook ander onderzoek bij mensen die beroepsmatig zijn blootgesteld geeft aan dat de mens ongevoeliger is voor oncogene effecten van TCDD dan verscheidene soorten proefdieren (Zob90, Bai91, Fin91). Blootstelling aan een hoge dosis TCDD, waarbij chlooracne optreedt, zou kunnen leiden tot een geringe toename van tumoren (minder dan een verdubbeling), meer dan twintig jaar na blootstelling (Hou90).

pre- en post- In de VS is een onderzoek uitgevoerd bij 236
 natale bloot- kinderen naar de effecten van milieuverontrei-
 stelling nigende stoffen via pre- en postnatale bloot-
 stelling (Jac90ab). Postnatale blootstelling aan
 PCB's en andere stoffen via de moedermelk bleek
 niet van invloed op de gewichtstoename en de
 ontwikkeling van cognitieve functies in de eer-
 ste vier levensjaren. Dosis-effect-relaties wer-
 den wel geconstateerd tussen het PCB-gehalte in
 navelstrengbloed enerzijds en gewichtstoename en
 ontwikkeling van het korte-termijngeheugen an-
 derzijds. Dit onderzoek levert aanwijzingen dat
 prenatale blootstelling aan PCB's voor de mens
 mogelijk van groter belang is dan blootstelling
 via de moedermelk. Een beperking van het onder-
 zoek vormde het feit dat men uitsluitend het
 PCB-gehalte bepaalde. Een uitspraak over de rol
 van de gelijktijdige blootstelling aan PCDD's en
 PCDF's is daardoor niet mogelijk. De neurotox-
 ische effecten na prenatale blootstelling aan
 PCB's zijn in overeenstemming met de resultaten

van diverse proefdierexperimenten (Til90) en van onderzoeken naar de gevolgen van blootstelling van mensen in Taiwan (Rog89). Bovengenoemde onderzoeken suggereren dat door prenatale blootstelling aan PCB's de ontwikkeling van het neuro-endocriene stelsel of het centrale zenuwstelsel wordt verstoord (Jac90ab).

neurotox-
ische werk-
king PCB's

In een evaluatie van gegevens over de neurotoxische werking van PCB's bij proefdieren en mensen werd geconcludeerd, dat de mens juist tot de meer gevoelige soorten zou behoren (Til90).

PCB's in
bloed

Bepaalde informatie is beschikbaar over het PCB-gehalte in navelstrengbloed van Nederlandse pasgeborenen (Kaa91). Het PCB-gehalte in deze neonaten en hun moeders was lager dan de waarden in de groep met het hoogste risico in de VS, maar in verband met de verschillende bepalingsmethoden zijn de getallen niet goed vergelijkbaar (Jac90ab). Informatie omtrent de individuele spreiding binnen de Nederlandse bevolking is gewenst.

post mortem
onderzoek

Beck vermeldt resultaten van recent onderzoek aan organen van drie babies na wiegedood (Bec90). Eén kind was gezoogd, één had kunstvoeding gekregen en het derde gemengde voeding. Het onderzoek gaf opvallend lage gehalten aan PCDD's en PCDF's te zien en weinig verschil na borst- of flesvoeding. Een afdoende verklaring voor deze waarnemingen kan niet worden gegeven. Uitbreiding van dit onderzoek met waarnemingen aan meer individuen is gewenst.

vitamine K-
deficiëntie

In de laatste 10 jaar is een toenemend aantal bloedingen bij borstkinderen gerapporteerd, die optraden na de eerste levensdagen (Kop89b, Mon90). Deze bloedingen zijn gerelateerd aan een

gebrek aan vitamine K, volgens sommige onderzoekers veroorzaakt door PCDD's, PCDF's en/of PCB's (Kop89a). Vitamine K-deficiëntie bij het borstkind is een reëel probleem (Mon90). Een causaal verband met blootstelling aan bovengenoemde verbindingen is niet aangetoond. In verband met genoemde hypothese is vermeldenswaard dat dierexperimenteel onderzoek aanwijzingen levert, dat deze verbindingen de vitamine K-stofwisseling en de bloedstolling kunnen beïnvloeden (Bou90).

vooruit-
zichten

De samenleving en de beleidsinstanties hechten groot belang aan een betrouwbare risico-evaluatie voor dioxinen in moedermelk. Uitbreiding van het epidemiologisch onderzoek volgens de in deze paragraaf geschetste lijnen, waarbij de resultaten met toxicologische kennis worden geïntegreerd, kan hieraan een belangrijke bijdrage leveren.

.....

5.3
toelaatbare
opname

Risicoschatting

In 1982 is door het RIVM een tolerable daily intake (TDI) van 4 pg 2,3,7,8-TCDD per kg lichaamsgewicht voorgesteld. Sindsdien wordt deze waarde in Nederland gehanteerd voor de algemene bevolking; naar verwachting zal deze inname gedurende het gehele leven nimmer schade berokkenen. Blootstelling vindt echter doorgaans plaats aan een mengsel van diverse dioxinen en furanen. Van dit mengsel worden alleen die congenen in beschouwing genomen die een met 2,3,7,8-TCDD vergelijkbare toxische werking hebben. Met behulp van TEF's kan de toxiciteit van het mengsel worden berekend (zie ook hoofdstuk 4).

equivalentie
berekening

Bij elke manier van equivalentenberekening kunnen kanttekeningen worden geplaatst. In principe

.....

zou er rekening moeten worden gehouden met mogelijk synergistische of antagonistische werkzaamheid van de verbindingen in een mengsel.

De equivalentenberekening wordt gehanteerd bij gebrek aan gegevens uit biologische proeven. Zij stelt ons in staat om de toxiciteit van een mengsel van verbindingen redelijk te schatten. Uitgangspunten daarvoor zijn de kennis en de inzichten die nu voorhanden zijn. Uiteraard zal het nodig kunnen blijken om de wijze van berekenen in de toekomst aan gewijzigde inzichten aan te passen.

.....

Warenwet

Op grond van de Warenwet kunnen normen gesteld worden voor het voorkomen van PCDD's en PCDF's in waren. Voor voedingsmiddelen zijn die normen nog niet geformuleerd, behalve voor koemelk, waarin het voorlopig toegestane gehalte 6 pg per gram melkvet bedraagt. Moedermelk valt (uiteraard) niet onder het regiem van de Warenwet en er kunnen in dat kader dus geen normen voor worden vastgesteld. Beoordeling van de kwaliteit van moedermelk vraagt om een specifieke afweging, gezien de unieke aspecten die daarbij in het geding zijn (zie hoofdstuk 6).

.....

kortdurende
hoge bloot-
stelling

De bestudeerde verontreinigende stoffen zijn persistente verbindingen; zij worden slechts uiterst langzaam uit het lichaam verwijderd. In de TDI is de accumulatie verdisconteerd die als gevolg daarvan optreedt. Een relatief korte, hoge blootstelling wordt door de commissie in het perspectief van de TDI beoordeeld. Zij gebruikt de TDI daarbij uitsluitend bij gebrek aan beter om haar gedachten te kunnen bepalen over de orde van grootte van de blootstelling. De TDI is echter niet bedoeld voor gebruik in een der-

.....

gelijke risico-evaluatie. De periode van het zogen duurt maar kort. Na beëindiging van de borstvoeding zal de inname van deze stoffen sterk afnemen. Door de snelle groei van het kind vindt bovendien 'verdunning' plaats, waardoor de concentraties zullen dalen (figuur 4).

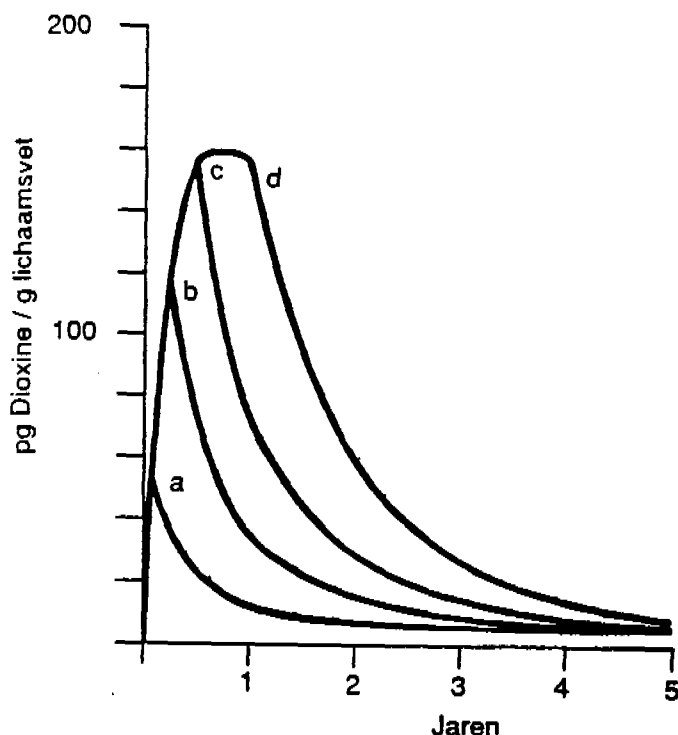
.....

model voor
accumulatie
dioxinen in
lichaamsvet

Op verzoek van de commissie is een simulatiemodel ontwikkeld om de dioxineconcentratie per gram lichaamsvet te berekenen tijdens en na de lactatie (figuur 4). In dit model zijn de volgende parameters gebruikt:

- a De vetmassa. Deze is berekend uit twee andere parameters, te weten: het lichaamsgewicht (gebaseerd op de Nederlandse gewichtscurven en oplopend van 3250 tot ongeveer 62 kilogram) en het percentage vet (toenemend van 15 tot 25 procent van geboorte tot 10 jaar, daarna constant).
- b De dagelijkse opname van dioxinen. Voor voeding uit andere bronnen dan moedermelk werd een opname van 2 pg per kg lichaamsgewicht verondersteld. De opname uit moedermelk werd berekend uit drie parameters, te weten: de dagelijkse hoeveelheid moedermelk (oplopend van 600 tot 1000 ml per dag na een half jaar), het percentage vet hierin (4,5 procent) en de hoeveelheid dioxine in het melkvet (tijdens het zogen afnemend van 40 tot 20 pg per gram na een half jaar). De absolute hoeveelheid dioxine die het kind uit de moedermelk opneemt resulteert uit de vermenigvuldiging van deze drie parameters. De bijdrage van dioxinen in de bijvoeding in de zoogperiode van 6 maanden tot 1 jaar is verwaarloosbaar.

Uitgegaan werd van een halfwaardetijd voor de dioxinen van 1 jaar.



Figuur 4 Uitkomsten van het simulatiemodel voor de dioxine-concentratie in picogram per gram lichaamsvet in de eerste 5 levensjaren. Uitgegaan is van een initiële belasting van 0 pg/g. Bij het staken van de borstvoeding na 1 maand is een piekconcentratie van ± 53 pg/g lichaamsvet bereikt (a). Anderhalve maand zogen (niet in figuur) geeft een piekconcentratie van ± 74 pg/g. Drie en 6 maanden zogen leiden respectievelijk tot piekconcentraties van ± 118 (b) en ± 159 pg/g (c). Bij het staken van de borstvoeding na 1 jaar is de concentratie afgenomen tot 156 pg/g (d). Na enige jaren wordt een evenwichtsniveau van 4,1 pg/g lichaamsvet bereikt (Segaar, Visser, Bol).

.....
ernstige
effecten
niet gezien

Ernstige effecten van kortdurende hoge blootstelling via moedermelk zijn bij mensen tot nu toe niet waargenomen; chlooracne is het meest beschreven verschijnsel. Gaandeweg bestaat echter steeds meer de indruk dat de mens niet gevoeliger is dan de meest ongevoelige proefdieren (zie 5.2).

Inzicht ontbreekt echter ten aanzien van eventuele effecten op lange termijn op het zich ontwikkelende organisme, dat mogelijk gevoeliger is dan dat van volwassenen. Een hoge blootstelling

- vergelijkbaar met een overschrijding van de TDI - is in principe ongewenst. Er wordt daarbij immers ingeleverd op de veiligheidsfactor die toegepast is om onzekerheden te compenseren, onder meer ten aanzien van marginale effecten en mogelijk kwetsbare groepen, in de extrapolatie van proefdieren naar de mens.

positieve aspecten van moedermelk

De commissie betreft uiteraard ook de gezondheidsbeschermende en andere positieve aspecten van borstvoeding in haar beschouwing (zie hoofdstuk 6).

andere berekening van TEQ

Sinds het tweede advies (1986) is er geen verandering opgetreden in de PCDD- en PCDF-gehalten in moedermelk in ons land. Wel heeft een herevaluatie plaatsgevonden van de berekeningsmethode voor de toxiciteit van mengsels van PCDD's en PCDF's. Daarin is mede de toxiciteit van de PCB's in moedermelk betrokken. Dit kan er toe leiden dat de berekende gehalten voor moedermelk - uitgedrukt in toxiciteitsequivalenten van TCDD - hoger uitvallen dan vroeger (tabel 4). De veiligheidsmarge wordt daardoor kleiner. Dit inzicht vervult de commissie met zorg.

richtwaarden in het buitenland; VS

In de VS wordt 2,3,7,8-TCDD beschouwd als een klassiek voorbeeld van een carcinogene stof. De wetgeving daar laat geen gedifferentieerde beoordeling van carcinogenen op basis van hun werkingsmechanisme toe. Er wordt niet uitgegaan van een drempelwaarde. Volgens het daar gebruikelijke extrapolatiemodel wordt berekend dat een dagelijkse toegestane inname van 0,006 pg per kg lichaamsgewicht gedurende het gehele leven leidt tot één extra geval van kanker per één miljoen mensen. Onlangs is door het 'Environmental Pro-

tection Agency' een verhoging van deze dioxine-norm tot 0,1 pg per kg lichaamsgewicht per dag voorgesteld om de VS wat meer in lijn te brengen met andere landen (16 maal zo veel).

Zwitserland In Zwitserland beoordelen deskundigen elke situatie waarin blootstelling aan dioxinen optreedt, afzonderlijk. Er is geen algemene richtwaarde vastgesteld.

Duitsland In de Bondsrepubliek Duitsland wordt een richtwaarde van 1 tot 10 pg TEQ per kg lichaamsgewicht per dag gehanteerd. Tevens mogen produkten met meer dan 5 µg per kg produkt van één van de acht specifieke congenen van PCDD's en PCDF's niet worden verhandeld.

Scandinavië In Noorwegen, Zweden, Finland en Denemarken wordt een toelaatbare wekelijkse inname van 35 pg TEQ per kg lichaamsgewicht gehanteerd.

UK In het Verenigd Koninkrijk ligt nog een voorstel ter tafel voor een toelaatbare waarde van 1 pg TEQ per kg lichaamsgewicht per dag.

Canada In Canada geldt een norm voor een toelaatbare inname van 10 pg TEQ per kg lichaamsgewicht per dag.

.....
WHO-consul-
tatiegroep
dec. 1990

Door het ministerie van WVC is aan de WHO gevraagd om een advies te geven over de TDI voor PCDD's en PCDF's. Een dergelijk advies zou ook kunnen leiden tot een brede internationale consensus in deze.

De WHO organiseerde in december 1990 een wetenschappelijke consultatie, ten einde tot een dergelijk voorstel te komen (WHO90). Bij de consultatie beperkte men zich tot 2,3,7,8-TCDD, omdat alleen voor deze stof voldoende informatie ter beschikking stond.

betrokken aspecten

In de beoordeling door deze WHO-consultatiegroep hebben de volgende aspecten een belangrijke rol gespeeld:

- De carcinogeniteit van 2,3,7,8-TCDD: men was het er over eens dat er bij de hersende blootstellingsniveaus sprake is van een effect-drempel; dit maakt een risicobenadering mogelijk die uitgaat van onzekerheidsfactoren (veiligheidsfactoren).
- Kinetiek van 2,3,7,8-TCDD: de concentratie die bereikt wordt in de lever van de rat bij blootstelling aan 1000 pg per kg per dag, wordt bij de mens in de lever bereikt bij een opname van 100 pg per kg per dag. Dit hangt samen met een andere lever/vet-ratio bij rat en mens.
- Gevoeligheid: de mens is waarschijnlijk ongevoeliger voor de effecten van de stof dan de bestudeerde proefdieren. Belangrijke waarnemingen zijn gedurende 10 jaar gedaan in Seveso bij kinderen na hoge blootstelling. De enige waargenomen effecten waren enzymafwijkingen, die op een effect op de lever wezen, gedurende de eerste maanden na blootstelling, en chlooracne, die meestal na enkele jaren verdween.
- Voortplanting: er zijn vrijwel geen gegevens over effecten van de stof op de vruchtbaarheid van de mens, met name van de vrouw.

voorgestelde richtwaarde WHO-groep

Dit gebrek aan inzicht in de relatie tussen dosis en effect deed de geconsulteerden besluiten een onzekerheidsfactor 10 toe te passen. Uit de, op basis van kinetiek afgeleide, NOEL voor de mens (100 pg per kg per dag), samen met de genoemde onzekerheidsfactor van 10, stelde men een TDI van 10 pg per kg per dag vast. Deze TDI zal waarschijnlijk in de toekomst door de WHO als richtwaarde worden gehanteerd. Het Nederlandse beleid zal waarschijnlijk op grond van deze overwegingen aangepast worden; het is nog niet bekend in welke zin. Ook is de commissie nog niet bekend wat de reacties in het buitenland in deze zijn geweest.

5.4

Andere verbindingen

PCB's

Recente gegevens wijzen op een mogelijke bijdrage van de PCB's (en PBB's) aan de toxiciteit van de moedermelk, buiten de bijdrage van PCDD's en PCDF's. Men veronderstelt dat eerstgenoemde ver-

bindingen hetzelfde werkingsmechanisme hebben als de PCDD's. Hun toxiciteit zou eveneens afhankelijk zijn van hun ruimtelijke moleculaire configuratie. Dit impliceert de noodzaak om na te gaan welke PCB's het meest toxisch zijn en of deze in de equivalenten-berekening opgenomen moeten worden. Een dergelijke schatting is weergegeven in tabel 4.

PBDD's,
PBDF's

Er zijn weinig gegevens bekend over de toxiciteit van de broomverbindingen (PBDD's, PBDF's); voorlopig worden zij in de TEF-filosofie net zo gewaardeerd als de overeenkomstige chloorverbindingen (PCDD's, PCDF's). De ware toxiciteit ligt voor 2,3,7,8-TBDD echter wellicht een factor 10 lager dan voor 2,3,7,8-TCDD, voor de overeenkomstige dibenzofuranen is de toxiciteit vrijwel gelijk. Daarnaast blijkt het 2,3,7,8-TBDD een lagere retentie in het lichaam te vertonen dan het 2,3,7,8-TCDD. Van gemengde chloor-broomverbindingen is de toxiciteit waarschijnlijk vergelijkbaar met die van de overeenkomstige geheel gechlореerde verbindingen. Het is echter mogelijk dat zij voor sommige verbindingen hoger is en voor andere lager.

.....
5.5

Conclusies

- Het toegenomen inzicht in het werkingsmechanisme van dioxinen geeft steun aan het reeds eerder toegepaste drempel-concept bij hun beoordeling. Het onderzoek naar het werkingsmechanisme heeft tot nu geen aanleiding gegeven tot een bijstelling van de NOEL. Evenmin geeft het aanleiding om de tot nu toe gebruikte methode van risicoevaluatie te wijzigen.

- Bij de beoordeling van de toxiciteit van stoffen dient men zich te realiseren dat de cijfers die bij de analyse worden verkregen, een spreiding vertonen en nopen tot een voorzichtige interpretatie. Zij zijn slechts een indicatie van de mate van de toxiciteit.

.....

- Dioxine in moedermelk is een contaminant, en geen additief. Bij de beoordeling van de verontreiniging moet gekeken worden naar waarneembare effecten op de gezondheid gedurende de gehele levensduur en vooral in de periode waarin het organisme zich ontwikkelt. Een kortdurende, hoge blootstelling acht de commissie op grond van de huidige gegevens acceptabel.

- Voor de algemene bevolking stelde het RIVM in 1982 een toelaatbare dagelijkse opname van 4 pg per kg lichaamsgewicht voor (2,3,7,8-TCDD). In het buitenland wordt de verontreiniging met dioxinen verschillend beoordeeld. Dit varieert van beoordeling per afzonderlijk geval tot en met normstelling (10 pg TEQ per kg lichaamsgewicht per dag). Recent is door een werkgroep van deskundigen onder auspiciën van de WHO een TDI voorgesteld van 10 pg/kg lichaamsgewicht/ dag. Dit voorstel zal in ons land vermoedelijk worden overgenomen.

- Aanwezigheid van PCB's zou een verhoging van het risico kunnen betekenen. Het meewegen van PCB's in de toxicologische beoordeling zal de marge tussen vastgestelde blootstelling en effect kleiner maken. Dit toegenomen inzicht geeft aanleiding tot verontrusting.

In dit hoofdstuk beschouwt de commissie de betekenis van moedermelk onafhankelijk van de aanwezigheid van dioxinen en andere verontreinigingen daarin.

6.1

Betekenis

natuurlijke
voeding

Voor de zuigeling is borstvoeding de natuurlijke voeding. Voor een wijziging van de voeding ten gunste van flesvoeding dienen derhalve goede argumenten aangevoerd te worden. Als deze niet voorhanden zijn, beschouwt de commissie borstvoeding als de beste voeding. Zij wijst erop dat de WHO en Unicef het zogen bevorderen, in het bijzonder in de Derde-Wereldlanden.

hygiëne

Bereiding van flesvoeding onder minder hygiënische omstandigheden doet de kans op (maagdarm)infecties toenemen. Vooral de kwaliteit van het water dat gebruikt wordt voor bereiding van de voeding en het schoonmaken van het benodigde gereedschap, kan daarvan de oorzaak zijn. Bewaren van voeding onder minder gunstige omstandigheden kan ook bijdragen tot een grotere kans op infecties.

anti-infec-
tie eigen-
schappen

Moedermelk is in principe steriel en bevat verscheidene stoffen met anti-infectie-eigenschappen. Dit zijn onder andere immunoglobuline A (een eiwit dat in moedermelk vooral in de eerste

weken na de geboorte voorkomt), het ijzerbindende eiwit transferrine en stoffen als lysozym en bifidus-factor. Ook zijn macrofagen (cellen die infecties tegengaan) in moedermelk aangetoond. Naar de betekenis van genoemde bestanddelen in moedermelk is veel onderzoek verricht. In sommige onderzoeken is wel, maar in andere is geen effect aangetoond. Waar een gunstig effect van moedermelk beschreven wordt, blijkt dit meestal beperkt tot de eerste levensmaanden van de zuigeling. Het blijkt voornamelijk op te treden ten aanzien van maagdarminfecties en in mindere mate tegenover andere infecties (onder andere van de luchtwegen en de huid). Bij het geven van gemengde voeding (borstvoeding aangevuld met kunstmatige babyvoeding) zal de anti-infectieuze werking afnemen. De betekenis van deze werking hangt verder samen met de hygiëne waarmee flesvoeding bereid wordt. De methoden van onderzoek zijn dikwijls verschillend en soms aan kritiek onderhevig, waardoor de conclusies aan betrouwbaarheid inboeten.

meta-
analyse

Bauchner e.a. (Bau86) hebben de Engelstalige publikaties sinds 1970 samengevat en de gebruikte onderzoeksmethoden kritisch geanalyseerd. Zij hanteerden vier criteria. Van de veertien cohortonderzoeken en zes 'case-control'-onderzoeken blijken er vier aan drie van de criteria en slechts twee aan alle vier te voldoen (maar die twee laatste betroffen slechts geringe aantallen zuigelingen). Zij concluderen dat borstvoeding in geïndustrialiseerde landen niet meer dan een beperkte beschermende werking zou hebben. Dit komt overeen met de gevolgtrekking van Van Den Bogaard (Boo90).

.....

beschermende werking Recent is een groot prospectief onderzoek in Schotland afgesloten, waarbij borstkinderen in het eerste levensjaar significant minder darminfecties bleken te hebben dan flesgevoede zuigelingen (How90). Dit verschil kan zijn ontstaan doordat flesvoeding onder minder gunstige hygiënische omstandigheden plaatsvond en/of door de anti-infectie-eigenschappen van moedermelk. De beschreven beschermende werking trad op bij zuigelingen die vanaf de geboorte tenminste 13 weken gezoogd werden. Er bleek geen significant verschil te zijn in het optreden van andere infecties (van oor, oog, mond en huid), darmkolieken, eczeem en luieruitslag.

allergie Zuigelingen kunnen een allergische aanleg hebben die zich voornamelijk uit in een gevoeligheid voor koemelk-eiwitten (koemelk-eiwit-allergie). Dit komt vooral voor bij kinderen met een atopische constitutie (familiair voorkomende allergie). Van den Bogaard heeft geconstateerd dat kinderen met een allergische aanleg baat kunnen hebben bij het krijgen van moedermelk (Boo90). Er zijn goede aanwijzingen dat deze kinderen in de periode van borstvoeding minder allergische verschijnselen hebben. Wel is daarvoor nodig dat de zogende moeder zelf het gebruik van koemelk en koemelk-bevattende produkten strikt vermijdt. In het algemeen zullen de desbetreffende kinderen op latere leeftijd - wanneer met bijvoeding wordt begonnen en het zogen wordt gestaakt - echter toch allergische verschijnselen ontwikkelen. In ons land wordt in het algemeen in de vierde of vijfde levensmaand met bijvoeding begonnen. Voor een samenvattend overzicht wordt verwezen naar een publikatie van Kramer (Kra88).

-
- relatie
moeder en
kind
- Verschillende instanties die borstvoeding stimuleren, wijzen erop dat het zogen het contact tussen moeder en kind bevordert. Onderzoek heeft aangetoond dat het contact bij het voeden - zowel bij borst- als flesvoeding - zeer verschillend kan zijn. Het ontstaan van een goede relatie tussen moeder en kind is afhankelijk van meerdere factoren. Dat borstkinderen een betere relatie met de moeder zouden hebben dan flesgevoede kinderen is niet aangetoond.
- samenstelling
voeding
- Moedermelk kan in het algemeen tenminste gedurende de eerste vier levensmaanden volledig in de behoeften van de zuigeling voorzien. De zogende moeder heeft dagelijks ongeveer 2100 kilojoule (600 kilocalorie) extra nodig.
- moedermelk
- Hoeveelheid en samenstelling van moedermelk zijn wisselend per individu, tijdens het verloop van één voeding, en in de loop van de periode van het zogen. De samenstelling van de kunstmatige melkvoedingen is constant. De huidige technologische kennis maakt het mogelijk om de samenstelling van kunstvoeding die van moedermelk te laten benaderen.
- kunstvoeding
- De samenstelling en kwaliteit van de kunstmatige zuigelingenvoedingen is geregeld in de 'Beschikking Volledige Zuigelingenvoeding' (gebaseerd op de Warenwet 1976). De samenstelling van deze voedingen komt in bepaalde opzichten ongeveer overeen met die van moedermelk (energetische waarde, eiwit/vet/koolhydraat-gehalte, verhouding caseïne en wei-eiwit, verhouding verzadigde en onverzadigde vetzuren, gehalte aan vitaminen, mineralen en spoorelementen). De kunstvoeding is in dit opzicht een volwaardige voeding en bevat dikwijls meer vitaminen dan moedermelk.

In andere opzichten zijn er verschillen met moedermelk. Zo ontbreken de eerder genoemde anti-infectie-stoffen en zijn de structuur van eiwitten en vetten en de concentraties van afzonderlijke aminozuren en vetzuren anders. In moedermelk komen verschillende stoffen voor waarvan de betekenis vooralsnog onduidelijk is, zoals bepaalde groeifactoren en hormonen. Het is niet aangetoond dat het geven van kunstvoeding de ontwikkeling van het kind in psychisch of intellectueel opzicht remt.

vitaminen

Moedermelk bevat relatief weinig vitamine D en vitamine K. De 'Studiegroep Zuigelingenvoeding' (van de Nationale Kruisvereniging en het Voorlichtingsbureau voor de Voeding) heeft geadviseerd borstkinderen vitamine D en K te geven. In het vitamine-K-advies van de Vereniging voor Kindergeneeskunde worden vergelijkbare aanbevelingen gedaan. Aanvulling met fluoride wordt eveneens aanbevolen.

prijs en
kwaliteit

Borstvoeding brengt, in tegenstelling tot flesvoeding, nauwelijks extra kosten met zich mee. De kwaliteitscontrole van de huidige volledige zuigelingenvoedingen is zodanig dat de kans op verontreiniging met micro-organismen zeer klein is.

gewichts-
regulatie

In het algemeen is borstvoeding 'zelfregulerend'; het borstkind loopt weinig kans op overgewicht. Ook flessekinderen tonen een normale toename van lengte en gewicht, mits de voedingsvoorschriften gevolgd worden.

contra-
indicaties

Er zijn enkele omstandigheden waaronder het zogen ontraden moet worden. Vrijwel altijd is

-
- ziekten van
het kind of
de moeder
- genees-
middelen
- genot-
middelen
- afweging
- toename van
het zogen
- daarbij een afweging van geval tot geval nodig. In ons land gaat het om maar enkele gevallen, bij voorbeeld: erfelijke stofwisselingsziekten bij het kind (galactosaemie, fenylketonurie) en ziekten van de moeder (ernstige psychische ziekten; infectieziekten zoals tuberculose en hepatitis B, indien het kind kort na de geboorte niet is geïmmuniseerd).
- Geneesmiddelengebruik door de moeder vormt een speciaal probleem. Sommige geneesmiddelen kunnen met de moedermelk worden uitgescheiden en een nadelige invloed op het kind hebben. Soms moet het zogen daarom ontraden worden.
- Het gebruik door de zogende moeder van middelen als tabak, alcohol of verdovende middelen, kunnen eveneens van negatieve invloed zijn op de kwaliteit van moedermelk.
- Bij discussies over zogen worden dikwijls emotionele argumenten gehanteerd. Deze argumenten zijn belangrijk bij het uiteindelijk besluit tot het wel of niet zogen. Zij zijn echter moeilijk objectief af te wegen tegen de wetenschappelijk onderbouwde argumenten ten aanzien van borstvoeding.
- De laatste vijftien jaren neemt in Nederland, evenals in de andere westerse landen, het aandeel van moedermelk in de voeding van de zuigeling weer toe (zie bijlage VI). In Nederland zogen ongeveer zeven op de tien moeders haar kind tot enkele weken na de geboorte. Drie maanden na de geboorte bedraagt het percentage minder dan 35 (bijlage VI). Als de moeder haar kind in de eerste levensmaanden wil zogen en ertoe in staat is, dienen er bijzondere omstandigheden aanwezig zijn om over te gaan op kunstmatige voeding;

.....

deze komen weinig voor. In de meeste gevallen zijn het persoonlijke redenen - van zeer uiteenlopende aard - die voor een moeder aanleiding zijn om niet te zogen.

beslissing

De commissie vindt het van belang dat de (aanstaande) moeder zelf besluit op welke wijze zij haar kind wil voeden. Artsen, verpleegkundigen en andere deskundigen kunnen daarbij raad geven. Ook verenigingen als 'Borstvoeding Natuurlijk' en 'La Leche League' verschaffen informatie over voor- en nadelen van borstvoeding. Objectieve voorlichting is belangrijk; steun van de partner bij de uiteindelijke beslissing tot het al of niet geven van borstvoeding is wenselijk.

.....

6.2

Conclusies

- In Nederland zijn de groei en ontwikkeling van het gezonde kind dat kunstmatige zuigelingenvoeding krijgt, niet minder dan van het gezonde borstkind, mits de voedingsvoorschriften goed worden gevolgd. De hygiënische omstandigheden zijn in ons land in het algemeen goed.
- Wellicht hebben ook in ons land - zoals elders is aangetoond - borstkinderen in hun eerste levensjaar minder darminfecties dan flessekinderen. Er zijn geen duidelijke aanwijzingen voor verschillen ten aanzien van andere infecties.
- Ook psychologisch en affectief zijn er geen verschillen in ontwikkeling aangetoond tussen borst- en flessekinderen. Er is in ons land geen aanleiding flesvoeding te ontraden en moeders, die om bepaalde redenen hun kind niet kunnen zogen, te verontrusten.
- Er zijn in ons land geen nadelen verbonden aan het geven van kunstvoeding. Aan het zogen zijn, naast voordelen, ook nadelen verbonden, in de vorm van de in dit advies beschreven verontreinigingen.
- Op wetenschappelijke gronden is in ons land geen duidelijke voorkeur uit te spreken voor een van beide wijzen van voeden. Derhalve dient de (aanstaande) moeder in alle vrijheid te kunnen afwegen op welke wijze zij haar kind wil voeden.

.....
situatie
1986 en nu

Ten opzichte van 1986, toen de commissie haar tweede advies uitbracht, heeft zich geen kenmerkende verandering voorgedaan in de gehalten aan verontreiniging in moedermelk. Dit betreft zowel de hoeveelheden PCB's als PCDD's en PCDF's.

wijze van
berekenen

Onderzoek heeft onlangs wel nieuwe toxiciteitsgegevens van PCDD's en PCDF's opgeleverd en geleid tot aanpassing van de wijze waarop de gifigheid van mengsels van deze stoffen wordt berekend. Voor dezelfde hoeveelheden verontreiniging in moedermelk zal daardoor een hogere uitkomst resulteren. Bovendien zouden in de toekomst ook sommige PCB's, vanwege hun mogelijk met dioxinen vergelijkbaar effect, kwantitatief in de risicobeoordeling kunnen worden opgenomen. De mogelijk hogere uitkomst heeft dan tot gevolg dat de marge tussen de dan onderkende mate van blootstelling en een mogelijk effect kleiner wordt. Dat de mogelijkheid bestaat dat tot op heden het risico onderschat zou kunnen zijn, stemt de commissie bezorgd.

additie

belasting

De interpretatie van het in moedermelk gevonden gehalte aan verontreiniging, thans naar schatting 30 tot 40 pg TEQ per g melkvet, is als volgt (figuur 4). Een baby krijgt ongeveer 150 ml moedermelk per kg lichaamsgewicht per dag.

Moedermelk bevat ongeveer 4,5 procent vet. Een baby neemt zo ongeveer 240 pg TEQ per kg lichaamsgewicht per dag op. Dat is ongeveer 60 maal zoveel als de toelaatbare dagelijkse inname (voor Nederland 4 pg per kg lichaamsgewicht/dag) en 120 maal zoveel als de gemiddelde opname van een volwassen individu (2 pg per kg per dag). Volgens de door de WHO-werkgroep voorgestelde norm krijgt de baby 24 maal zoveel als de TDI (WHO90).

risico-
evaluatie

TDI

veiligheids-
factor

Welke mate van blootstelling aan een stof men aanvaardbaar vindt, kan worden benaderd door middel van een risico-evaluatie. Doorgaans is die gebaseerd op de resultaten van proeven met dieren en op extrapolatie daarvan naar de mens. Daarbij spelen een aantal onzekerheden een rol; mede in verband daarmee wordt een veiligheidsfactor ingebouwd. De toelaatbare dagelijkse inname (TDI) is die hoeveelheid die naar verwachting gedurende het gehele leven geen schade zal berokkenen. Bij stoffen die langzaam of in het geheel niet uit het lichaam verwijderd worden, is de opeenhoping ervan in het lichaam in de TDI verrekend. Bij vaststelling van de TDI baseert men zich op proeven met ratten en past men vervolgens een veiligheidsfactor toe. Bij de bepaling van de menselijke TDI voor dioxinen is een factor van 250 toegepast, in plaats van de gebruikelijke factor 100. De kortdurende hoge blootstelling van de baby aan verontreinigingen in de moedermelk wordt door de commissie in het perspectief van de TDI beoordeeld. De commissie hanteert de TDI daarbij als 'maatlat' en is er zich van bewust dat de TDI hier oneigenlijk wordt gebruikt.

WHO-voorstel TDI Omdat gaandeweg onderzoeksresultaten erop wijzen dat de mens niet gevoeliger is dan de gebruikelijke proefdieren, mag de veiligheidsmarge ruim genoemd worden. De recent door een groep deskundigen onder auspiciën van de WHO voorgestelde TDI van 10 pg per kg lichaamsgewicht per dag voor TCDD lijkt hiermee rekening te houden (WHO90).

Na het beëindigen van de borstvoeding zal het aanbod van verontreinigingen zoals deze in moedermelk voorkomen, sterk verminderen; bovendien zullen door de snelle groei van het kind de opgenomen stoffen snel in concentratie afnemen.

blootstelling De blootstelling aan bepaalde verontreinigingen is bij borstvoeding gedurende korte tijd hoog (figuur 4), maar ligt voor de gemiddelde Nederlandse baby een factor 4 onder het niveau waarop bij proefdieren een marginaal effect wordt waargenomen in de levercellen. Het is echter niet bekend of dit effect bij proefdieren voor de mens enige klinische betekenis heeft.

PCB's Een andere onzekere factor in de beschouwingen over toxiciteit vormen de PCB's. In dierproeven is gebleken dat sommige PCB's de werking van dioxinen kunnen beïnvloeden (dat wil zeggen: versterken of verzwakken). Als PCB's een additieve werking hebben, neemt de hierboven genoemde factor van 4 tot 2,5 af.

Het is dus niet mogelijk om volledige en goed gefundeerde antwoorden te geven op de vragen waarvoor de commissie zich gesteld ziet. Bovendien moet uitdrukkelijk worden gesteld dat eventueel aanwezige andere contaminanten buiten beschouwing zijn gelaten (zie 3.4 en bijlage III). Er zijn echter geen aanwijzingen dat die een synergistisch effect op dioxinen uitoefenen.

-
- onderzoek Het is de vraag of standaard dierexperimenteel onderzoek zal leiden tot meer inzicht in mogelijke effecten van de huidige concentraties dioxinen en dibenzofuranen in moedermelk. Onderzoek op cellulair niveau kan mogelijk meer inzicht geven in de werkingsmechanismen van PCDD's en PCDF's en aanwijzingen opleveren over mogelijke determinanten die bij de mens van belang zijn. Daarnaast zal onderzoek onder grote aantallen moeders en babies waarschijnlijk een aanwijzing kunnen geven over de primaire risicogroep. Een verkennend onderzoek naar de risicogroep is nu bij verschillende instituten begonnen.
- borstvoeding/
flesvoeding Uit enkele onderzoeken, waarvan één in Nederland, is onlangs gebleken dat moedermelk bescherming kan bieden tegen bepaalde infecties. Die beschermende werking zou optreden bij kinderen die vanaf hun geboorte tenminste 13 weken gezoogd worden.
- De kwaliteit van de kunstmatige zuigelingenvoeding en de hygiënische omstandigheden zijn in ons land zodanig dat deze voeding voor de gezonde zuigeling als een volwaardig alternatief van borstvoeding kan worden beschouwd.
- afweging Bij de afweging is de commissie gedwongen van een groot aantal onzekerheden uit te gaan. Het borstkind ondervindt gedurende korte tijd een hoge blootstelling aan PCDD's, PCDF's en PCB's. Dit gebeurt in een periode dat een aantal organfuncties zich nog ontwikkelt. Er is onvoldoende inzicht in de mogelijk pathogene betekenis van deze blootstelling. Er is niet alleen onvoldoende toxicologisch inzicht, maar ook ontbreken epidemiologische gegevens die nodig

zijn om een goed oordeel te kunnen vormen. Na beëindiging van het zogen treedt verdunning van de verontreinigende stoffen op door een lager aanbod en door de groei van het kind. De commissie constateert dat in ons land slechts een beperkt aantal kinderen (minder dan 35 procent) na de derde levensmaand volledige borstvoeding krijgt, een percentage dat na de vierde maand snel afneemt (bijlage VI).

.....

onzekerheid

Samenvattend: Een relatief hoge blootstelling gedurende een beperkte periode wordt gevolgd door een veel lagere blootstelling daarna. Verder heeft borstvoeding een aantal voordelen boven kunstvoeding. Er zijn geen harde aanwijzingen voor effecten op lange termijn op het zich ontwikkelend organisme; goede epidemiologische gegevens ontbreken veelal.

advies

onveranderd

De huidige stand van wetenschap geeft weinig houvast bij de beantwoording van de gestelde vragen. Op grond van de beschikbare gegevens concludeert de commissie dat er geen aanwijsbare nadelen voor de gezondheid door moedermelk zijn geconstateerd en dat op basis van de huidige gegevens geen wetenschappelijke onderbouwing aanwezig is om het zogen te ontraden. Zij handhaaft derhalve haar advies van 1986.

dioxinen in
ons milieu

De commissie blijft van mening dat dioxinen niet in moedermelk thuishoren en dat de aanwezigheid van dioxinen in het milieu ongewenst is. Zij dringt met klem aan op maatregelen ter voorkoming van verdere verspreiding van deze verbindingen in het milieu.

8 CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

Conclusies

- Dioxinen en verwante verbindingen hopen zich op in het milieu. Van een aantal bronnen van dioxinen kan door het treffen van maatregelen de uitstoot op termijn worden verminderd. In Nederland en diverse andere landen zijn reeds een aantal maatregelen genomen.
- Dioxinen en verwante stoffen, alsmede polychloorbifenylen (PCB's), zijn gezondheidskundig de meest relevante verontreinigingen in moedermelk. Er is nog vrijwel geen informatie over gezondheidseffecten van andere milieuverontreinigende stoffen in moedermelk; er zijn weinig aanwijzingen dat deze stoffen gezondheidskundig betekenis zouden hebben.
- Aan de hand van een modelberekening schat het RIVM dat in Nederland de blootstelling van de algemene bevolking (uitgezonderd borstkinderen) aan dioxinen gemiddeld 2 picogram (2 miljardste milligram) toxiciteits-equivalenten van 2,3,7,8-tetrachloordibenzo-p-dioxine per kilogram lichaamsgewicht per dag bedraagt. Dit is 50% van de toegestane dagelijkse inname, zoals in 1982 door het RIVM voorgesteld. De beroepsmatige blootstelling zou echter hoger kunnen zijn.
- Analyses van dioxinen in moedermelk en in andere producten zijn tijdrovend, ingewikkeld en kostbaar; de capaciteit voor deze analyses is in Nederland aanzienlijk uitgebreid maar blijft beperkt. Internationaal wordt gestreefd naar verdere standaardisatie van de analyses. Als de berekening van toxiciteitsequivalenten gelijkgetrokken wordt, zal de vergelijking van de analyses van verschillende laboratoria beter mogelijk zijn. Vergelijking met uitkomsten van eerder verrichte metingen is slechts in beperkte mate mogelijk.
- Het gehalte aan PCB's en dioxinen in moedermelk is in Nederland sinds 1983, respectievelijk 1986, ongeveer gelijk gebleven. De waarden zijn vergelijkbaar met die van de ons omringende landen. Maar de wisselende be-

.....

trouwbaarheid van de resultaten van de analyses noopt tot voorzichtigheid bij de interpretatie ervan. Bij de beoordeling van risico's dient hiermee rekening te worden gehouden. In de toekomst zouden wellicht ook de PCB's bij de risicobeoordeling van dioxinen betrokken moeten worden. Hiervoor moeten eerst meer gegevens over hun eventuele gecombineerde effect verzameld worden.

- Het toegenomen inzicht in het werkingsmechanisme van genoemde stoffen geeft steun aan het eerder toegepaste concept van drempelwaarden. Het geeft geen aanleiding om de risicobeoordeling op een andere dan de tot nu toe gebruikelijke wijze te verrichten.

Er is bij de risico-evaluatie van dioxinen altijd een grotere veiligheidsfactor dan gebruikelijk toegepast.

- Door een andere wijze van berekenen van toxiciteits-equivalenten en door het mogelijk additief effect van PCB's, wordt het verschil tussen het niveau van blootstelling aan dioxinen en het niveau waarop bij proefdieren een marginaal toxisch effect wordt gevonden, kleiner.

De blootstelling van een baby aan genoemde stoffen gedurende de periode van het zogen blijkt tijdelijk aanzienlijk hoger te zijn dan de voorgestelde aanvaardbare dagelijkse inname (TDI). Door gewichtstoename van de baby na het staken van borstvoeding neemt de concentratie van de verontreiniging in zijn lichaam snel af (figuur 4).

Bij de beoordeling van de verontreiniging in moedermelk moet worden gekeken naar het optreden van schadelijke effecten, naar de betekenis van de verontreiniging voor de gehele levensduur en naar de betekenis van de verontreiniging voor het zich ontwikkelende organisme. Effecten op de gezondheid zijn tot nu toe niet waargenomen (chlooracne is het meest gevoelige klinische effect, voornamelijk waargenomen boven de zuigelingenleeftijd. Inmiddels is echter ook een relatie met tumorvorming beschreven; dit laatste is nog onderwerp van studie). Zolang er geen nieuwe gegevens beschikbaar zijn, acht de commissie een kortdurende overschrijding van de toegestane dagelijkse inname door borstvoeding acceptabel. Dit mede omdat dit later in het leven wordt gecompenseerd door een lagere opname dan de TDI, gekoppeld aan 'verdunding' door gewichtsvermeerdering.

De invloed van de verontreiniging op het zich ontwikkelende organisme is onbekend; epidemiologische gegevens ontbreken vooralsnog vrijwel geheel.

- In Nederland zijn de groei en ontwikkeling van kinderen die moedermelk of kunstvoeding krijgen in beide gevallen even goed. Minder hygiënische omstandigheden

bij bereiden en bewaren van flesvoeding kunnen aanleiding zijn tot een grotere kans op infecties. Aan moedermelk wordt een beschermende werking toegekend, vooral bij kinderen met een allergische aanleg.

- De commissie is gedwongen bij haar afweging uit te gaan van een groot aantal toxicologische onzekerheden, terwijl de juiste epidemiologische gegevens ontbreken. Uit de nu beschikbare gegevens concludeert de commissie dat er geen reden is af te wijken van het eerder door haar ingenomen standpunt; zij ontraadt borstvoeding niet.

- De commissie blijft van mening dat dioxinen niet in moedermelk thuis horen. De aanwezigheid van dioxinen in het milieu is ongewenst. Afname van de verontreiniging dient te worden nagestreefd.

.....
Aanbevelingen

- Methodologisch goed onderzoek naar diverse mogelijke bronnen van verontreiniging, zoals open haarden, allesbranders en sigaretten, is gewenst.


- Bij analyse van moedermelk verdient het aanbeveling aandacht te besteden aan het rookgedrag van de moeders en aan eventueel aanwezige andere verontreinigingen. Bij de toxicologische beoordeling van de verontreiniging door dioxinen is aandacht voor aard en hoeveelheid van in de melk aanwezige PCB's vereist.

- De commissie vindt dat risicogroepen (bijvoorbeeld personen met een bepaald beroep) geïdentificeerd moeten worden en dat hun belasting vastgesteld dient te worden. Dit betekent dat in de nabije toekomst individuele bepalingen mogelijk gemaakt moeten worden. Mede daarom dient onderzoek naar een snelle screeningsmethode voor bepaling van het gehalte aan dioxinen in monsters moedermelk te worden gestimuleerd.


- De commissie vindt het noodzakelijk dat meer epidemiologisch onderzoek gedaan wordt naar de mogelijke effecten van dioxinen op de gezondheid van de mens, met name de zuigeling. Dit moet gepaard gaan met onderzoek naar de bronnen van verontreiniging en met toxicologisch onderzoek naar determinanten van gezondheidseffecten (zie ook bijlage VIII).

Aldus vastgesteld, te Den Haag, 23 september 1991,

de secretarissen



dr M Arlman-Hoeke



dr P Bol

de voorzitter



prof dr HKA Visser

.....

.....

BIJLAGEN

.....

I	VERKLARING VAN AFKORTINGEN EN TERMEN	93
.....		
II	BRONNEN VAN DIOXINEVERONTREINIGING	95
.....		
III	ANDERE CONTAMINANTEN	103
.....		
IV	DE ANALYSE VAN VERONTREINIGINGEN IN MOEDERMELK	107
.....		
V	MOGELIJKE WERKINGSMECHANISMEN	115
.....		
VI	OVERZICHT VAN DE ZUIGELINGENVOEDING IN NEDERLAND	121
.....		
VII	LOPEND ONDERZOEK IN NEDERLAND	123
.....		
VIII	AANBEVELINGEN VOOR ONDERZOEK	127
.....		
IX	SAMENVATTING, CONCLUSIES EN AAN- BEVELINGEN VAN HET EERSTE ADVIES (1985)	129
.....		
X	SAMENVATTING, CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN VAN HET TWEDE ADVIES (1986)	133
.....		
	LITERATUUR	139

.....

I VERKLARING VAN AFKORTINGEN EN TERMEN

.....

I.1 Afkortingen

ADI	acceptable daily intake (aanvaardbare dagelijkse opname)
AVI	afvalverbrandingsinstallatie
EG	Europese Gemeenschap
g	gram
GC	gaschromatografie
kg	kilogram
mg	milligram (10^{-3} g)
μ g	microgram (10^{-6} g)
MS	massaspectrometrie
NOEL	no-observed effect level
ng	nanogram (10^{-9} g)
PAK's	polycyclische aromatische koolwaterstoffen
PBB's	polybroombifenylen
PBDD's	polybroomdibenzo-p-dioxinen
PBDF	polybroomdibenzofuranen
PCB's	polychloorbifenylen
PCDD's	polychloordibenzo-p-dioxinen
PCDF's	polychloordibenzofuranen
PCP	pentachloorfenol
pg	picogram (10^{-12} g)
ppb	parts per billion (1 in 10^9)
ppt	parts per trillion (1 in 10^{12})
ppq	parts per quadrillion (1 in 10^{15})
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne
TCDD	2,3,7,8-tetrachloordibenzo-p-dioxine
TDI	tolerable daily intake / toelaatbare dagelijkse opname

-
- TEQ toxische equivalenten 2,3,7,8-TCDD
- TEF toxiciteitsequivalentie-factor, een weegfactor die de toxiciteit van een bepaalde verbinding in relatie tot die van een standaard (2,3,7,8-TCDD) weergeeft
- WHO Wereldgezondheidsorganisatie
-
- I.2 Termen
-
- atopische constitutie
erfelijke aanleg voor ziektebeelden als astma, constitutioneel eczeem, hooikoorts op basis van overgevoeligheid voor allergene stoffen
-
- carcinogeen
elk agens dat in staat is abnormale weefselgroei op te wekken, die uiteindelijk tot kanker kan leiden
-
- congeneer
algemene term om een speciale PCDD- of PCDF-verbinding te omschrijven; de cijfers voor de naam van de verbinding geven het substitutie-patroon aan
-
- dioxinen
mengsel van congenere van PCDD's en PCDF's
-
- gaschromatografie
analytische scheidingsmethode
-
- lipofiel
in vet oplosbaar
-
- massaspectrometrie
scheiding van stoffen naar massa en vervolgens meting van de relatieve hoeveelheden
- mutageniteit
het vermogen (van een agens) om schade toe te brengen aan het genetische materiaal
-
- synergisme
verhoogde werking door een combinatie van stoffen; wordt meestal gebruikt om een meer dan additieve werking aan te geven
-
- vliegstof/vliegas
verbrandingsprodukten die samen met het verbrandingsgas worden uitgestoten

II

BRONNEN VAN VERONTREINIGING DOOR DIOXINEN

.....
afvalver-
branding

De dioxineproduktie door afvalverbranding werd voor Nederland - toen alle installaties nog in bedrijf waren - geschat op circa 800 g TEQ* per jaar. Door het optimaliseren van verbrandingsprocessen kan de vorming van dioxinen worden beperkt. Om dit te bewerkstelligen is inzicht nodig in het vormingsmechanisme van dioxinen.

Emissiebeperking is mogelijk door geavanceerde technieken voor rookgasreiniging.

Een nieuwe richtlijn voor afvalverbranding geeft als emissienorm 100 pg TEQ/m³ uitstoot; hante- ring van die norm zal in de toekomst kunnen lei- den tot een meer dan driehonderd-voudige reduc- tie van de huidige emissie van dioxinen.

broom-
houdende
brand-
vertragers

Veel produkten worden om veiligheidsredenen be- handeld met brandvertragende stoffen. Hieronder nemen gebromeerde organische verbindingen een belangrijke plaats in; ze worden vooral toege- past om de brandwerendheid van kunststoffen te verhogen. Gebruikelijke hoeveelheden brandver- trager zijn 8 tot 18 procent op gewichtsbasis. Onder de broomhoudende brandvertragers vinden de polybroombifenylen (PBB's, sterk op PCB's lij- kende stoffen) en de polybroombifenyloxiden

.....
TEQ* = toxiciteitsequivalenten van 2,3,7,8-TCDD

(PBBO's) vooral toepassing in plastics, onder andere in elektronische apparatuur (printplaten, kunststofbehuizing en dergelijke van televisietoestellen en personal computers). PBB's en PBBO's zijn bio-accumulerende stoffen die in waterorganismen in lage concentratie worden aangetroffen (op een niveau van ppb: parts per billion).

Bij verhitting kunnen uit PBB's en PBBO's polybroomdibenzofuranen (PBDF's) ontstaan. Deze omzetting kan tot ongeveer 40 procent oplopen. Dit is gebleken uit pyrolyse- en verbrandingsproeven met zuivere PBBO's en met deze stoffen in een kunststofmatrix. Bij het uitpersen van polymeren die PBBO's bevatten, is de temperatuur zo hoog (250-270°C) dat reeds omzetting plaatsvindt. Onderzoek in de plastics-bedrijven van General Electric (GE) en van de Badische Anilin und Soda Fabrik (BASF) heeft aangetoond dat dit kan leiden tot hoge concentraties PBDF's in de lucht op de werkplek. In het polymeer zelf zijn PBDF's aanwezig. Onder invloed van warmte - bij voorbeeld bij langdurig aan staan van TV of personal computer - kunnen de PBDF's uitdampen naar de omgevingslucht.

Als met PBBO's of PBB's behandelde polymeren in het afval terecht komen, kunnen ze in de verbrandingsinstallatie een bron van PCDF's vormen, omdat in de verbrandingsinstallatie door de grote chloride-overmaat het broom grotendeels door chloor wordt vervangen.

Over de toxiciteit van de gebromeerde dioxinen en dibenzofuranen als zodanig is weinig informatie beschikbaar, vooral betreffende de niet-acute effecten. Vooralsnog moet worden aangenomen dat de toxiciteit vergelijkbaar is met die van de overeenkomstige chloorverbindingen.

Het is niet mogelijk nauwkeurig aan te geven hoeveel PBBO jaarlijks in Nederland in allerlei produkten in omloop komt. Volgens een ruwe schatting zal maximaal 800 ton in het afvalstadium in de afvalverbrandingsinstallaties (AVI's) terecht komen.

In verschillende landen, waaronder ons land, staat het gebruik van broomhoudende brandvertragers onder druk. In EG-verband wordt een verbod op het gebruik van PBBO's als brandvertrager voorbereid.

verbranding
chemisch
afval

Over de verbranding van chemisch afval zijn geen gegevens beschikbaar. De ovens hiervoor dienen echter ook te voldoen aan de emissie-eisen die zijn gesteld in de richtlijn verbranden, die 100 pg TEQ/m³ uitstoot toestaat. Gezien de eisen die aan de verbranding van chemisch afval worden gesteld, mag men aannemen dat de dioxinen-uitstoot daarbij laag is.

slibver-
branding

Over slibverbranding zijn slechts buitenlandse gegevens beschikbaar. In Nederland vindt slibverbranding alleen plaats in de AVI in Dordrecht. In slib van gemeentelijke rioolzuiveringsinstallaties zijn ook PCDD's/PCDF's aangetroffen; de herkomst hiervan is niet duidelijk.

afvalolie

Een algemene maatregel van bestuur geeft richtlijnen voor de verbranding van afvalolie, onder meer inzake het PCB-gehalte van die olie. Dit gehalte moet lager zijn dan de aantoonbaarheids-grens van de voorgeschreven analysemethode (ongeveer 1 mg/kg). Aan het organisch gebonden chloorgehalte van afvalolie wordt ook een eis gesteld. Veel afvalolie wordt illegaal verbrand, wat het zicht op deze bron bemoeilijkt.

-
- open haarden Open haarden en allesbranders zijn mogelijk een aanmerkelijke bron van dioxinen. Er zijn slechts Duitse metingen bekend, verricht aan het roet in schoorstenen van woningen. Hierin werd gemiddeld ongeveer 10 ng TEQ/g aangetoond. Bremmer (RIVM91) schat de emissie van kachels en open haarden op 16 g TEQ per jaar.
- crematoria/
transforma-
torbranden Van crematoria zijn geen gegevens voorhanden. Branden op grote schaal van PCB-houdende transformatoren kunnen verontreiniging met grote hoeveelheden dioxinen veroorzaken. In Nederland is dit slechts op zeer beperkte schaal opgetreden. Bovendien zijn op het ogenblik in Nederland de PCB's uit de meeste transformatoren verwijderd; in het jaar 2003 moeten alle PCB-transformatoren buiten bedrijf zijn gesteld. Ook op andere wijze kan de koelvloeistof van transformatoren vrijkomen, bijvoorbeeld bij ontmanteling.
- verkeer Het verkeer heeft, zeker in het verleden, aanzienlijk bijgedragen tot de verontreiniging door dioxinen. In Nederland wordt die verontreiniging nu geschat op 6 g TEQ/jaar (zie tabel 1). Het verkeer veroorzaakt deze verontreiniging door het gebruik van loodhoudende benzine. Door verlaging van het loodgehalte in benzine (1986) en het toenemende gebruik van loodvrije benzine is de uitworp beduidend teruggebracht.
- industriële
processen Naar de mogelijke emissies van bepaalde industriële processen wordt begin 1991 een onderzoek begonnen.
- chemische
produkten Het gebruik van bestrijdingsmiddelen zoals pentachloorfenol (PCP), die dioxinen als bijproduct bevatten, is in Nederland verboden.

Hexachlorofeen wordt nauwelijks meer toegepast.

Samenvattend kan worden gezegd dat de verontreiniging met dioxinen afkomstig van aanwijsbare produktieprocessen reeds aanzienlijk is teruggedrongen. Toch is op dit terrein nog aanvullend onderzoek nodig van potentieel met dioxinen of dibenzofuranen verontreinigde produkten.

Bij de produktie van vinylchloride-monomeer, het uitgangsprодукt voor polyvinylchloride (PVC), worden dioxinen afgevoerd met het afvalwater. Door het plaatsen van filters wordt terugdringing bewerkstelligd.

metaal-
industrie

Van de metaalindustrie zijn vrijwel alleen buitenlandse gegevens bekend.

In Zweedse staalfabrieken is aangetoond dat PCDD's en PCDF's worden gevormd bij het smelten en hergebruiken van ijzerschroot. Bij het terugwinnen van met plastic bekleed metaal zijn meetbare hoeveelheden PCDD's en PCDF's aangetoond in stof in werkplaatsen en in vliegias. Produktie van magnesium en nikkel zou volgens Noorse gegevens ook aanleiding geven tot verontreiniging met PCDD's en PCDF's. Recent zijn in de emissie van de sinterfabriek van Hoogovens ook dioxinen aangetoond. Het moge hieruit duidelijk zijn dat de metaalindustrie waarschijnlijk een aanmerkelijke verontreiniging veroorzaakt. In het algemeen zijn er echter weinig gegevens bekend over het aandeel van de metaalindustrie aan de dioxinen-uitstoot en is meer onderzoek gewenst.

huishoudens

De aanwezigheid van dioxinen in zuiverings-slib van rioolwater doet vermoeden dat een aanzienlijke hoeveelheid dioxinen afkomstig is van huishoudens. Naar schatting bedraagt de concen-

tratie in zuiveringsslib circa 70 ng per kg droge stof; dit betekent 28 g TEQ per jaar. Het is moeilijk na te gaan waar en hoe deze dioxinen worden gevormd. Bedrijfsafvalwater zou namelijk ook een rol kunnen spelen bij de verontreiniging van zuiveringsslib. Er zijn in dit opzicht dus een groot aantal onzekerheden.

Lozing van dioxinen via afvalwater op oppervlaktewater kan aanleiding zijn tot stapeling van dioxinen in (Noordzee)vis.

ziekenhuis-
afval

Op het symposium in Toronto (Che90) werd een Deens onderzoek gepresenteerd waaruit bleek dat verbranding van ziekenhuisafval een potentiële, niet te verwaarlozen, bron is van dioxinen. Per ton verbrand materiaal zouden uit ziekenhuisafval ongeveer 40 maal zoveel dioxinen vrijkomen als uit huishoudelijk afval. Dit wordt vermoedelijk veroorzaakt door de grote hoeveelheden PVC in ziekenhuisafval, dat een belangrijke bron van chloor vormt. In ons land en in Duitsland zal onderzoek worden verricht naar de verbranding van ziekenhuisafval.

papier-
industrie

In de papierindustrie wordt de pulp meestal nog met chloor gebleekt, wat de oorzaak van een (laag) dioxinegehalte van papier zou kunnen zijn. De chloorbleekmethode staat onder druk en wordt steeds meer vervangen door alternatieve methoden (bijvoorbeeld oxidatieve bleking). Op grond van het voorgaande wordt met chloor gebleekt papierpulp ongeschikt geacht voor kartonnage van melk. In Duitsland bestaat een norm van 4 parts per trillion (4 ppt) TEQ voor karton; een verlaging naar 1 ppt TEQ is te voorzien.

.....

sigaretten

Er zijn aanwijzingen dat sigaretten een bron van dioxinen vormen. Slechts op grond van methodologisch goed onderzoek zal een oordeel mogelijk zijn. De commissie is van mening dat zulk onderzoek dient te worden verricht.

Sigaretten zijn niet eerder in beschouwing genomen als bron van verontreiniging door dioxinen. Dit aspect zal mede betrokken dienen te worden bij een standpunt ten aanzien van het zogen. Moeders die veel roken hebben mogelijk een hoger dioxinengehalte in haar melk dan moeders die niet roken.

Bij het nemen van monsters moedermelk voor onderzoek zal aandacht moeten worden besteed aan het rookgedrag van de moeders.

centrales

Electriciteitscentrales in Nederland verbranden poederkool bij een temperatuur van ongeveer 1400°C. Bij die hoge temperatuur is nauwelijks uitstoot van organische stoffen te verwachten. Bovendien is in de poederkool weinig chloor aanwezig.

III

ANDERE CONTAMINANTEN

PCB's

Recente gegevens wijzen erop dat sommige PCB's tenminste additief met de dioxinen werkzaam zijn (d.w.z. dat hun effect bij dat van dioxinen opgeteld kan worden). Recent onderzoek (Bec89, Nor90) toont aan dat toxische co-planaire PCB's (de congenen 77, 126 en 169) in relatief hoge concentraties in moedermelk aanwezig kunnen zijn. Mogelijk zullen in de toekomst deze congenen in de TEQ-berekening betrokken worden (zie hoofdstuk 5).

PBB's

Van polybroombifenylen (PBB's) wordt verondersteld dat zij een overeenkomstige werking (toxiciteit) hebben als de PCB's. PBB's werden vroeger op grote schaal gebruikt en worden nog als brandvertragers toegepast.

vrijwillige
blootstel-
ling

Vrijwillige blootstelling aan stoffen, zoals gebruik van alcohol en roken, kan de kwaliteit van moedermelk beïnvloeden. Bepaalde geneesmiddelen kunnen daarop eveneens van invloed zijn. Omdat het vrijwillige en, in het laatste geval, meestal incidentele blootstelling betreft, wordt er in dit verband niet verder op ingegaan (zie ook de aanbiedingsbrief van de voorzitter van de Gezondheidsraad bij het tweede advies van de commissie; GR86).

werkplek

Verontreinigingen in moedermelk kunnen ook wor-

den veroorzaakt door blootstelling op de werkplek aan hoge niveaus van chemicaliën. Tot nu toe is hierover weinig bekend.

- pesticiden Gebruik van bepaalde pesticiden, met name chloorfenolen, betekende in het verleden eveneens een bron van verontreiniging van moedermelk. Dit is besproken in het eerste advies (GR85).
- toxafeen Naast de (reeds in een eerder advies genoemde) pesticiden kan het insecticide toxafeen worden genoemd. Het gebruik van toxafeen is in Europa verboden.
- Over het algemeen verdient het aanbeveling om bij de opzet van nieuw onderzoek aan moedermelk na te gaan welke andere contaminanten in de arbeidssfeer voor nadere beschrijving in aanmerking zouden kunnen komen (zie onder meer de rapporten van het Directoraat-Generaal van de Arbeid DGA89).
- Behalve voor de eerdergenoemde interacties van PCDD's en PCDF's met PCB's zijn er voor andere interacties vooralsnog geen aanwijzingen.
- zware metalen Drinkwater kan zware metalen bevatten; dit speelt in Nederland nauwelijks een rol omdat vrijwel iedereen is aangesloten op het drinkwaterleidingnet. Het voor dit net toegestane gehalte aan zware metalen in drinkwater (drinkwaternormen) is laag. De buizen van het waterleidingnet kunnen oorzaak zijn van verontreiniging met lood of koper. De zuurgraad van het drinkwater wordt, waar mogelijk en noodzakelijk, bijgesteld. De lood- en koper-oplosbaarheid nemen daardoor af. Ook kunnen in de voeding zware me-
- Pb, Cu

-
- talen aanwezig zijn.
- Cd, Pb, De in 1988 gevonden cadmium-, lood-, kwik- en
Hg, As arseengehalten in dierlijke produkten zijn in
het algemeen vergelijkbaar met de onderzoeksre-
sultaten van voorgaande jaren (Bewakingspro-
gramma Mens en Voeding).
- In Duitse literatuur wordt nogal eens ingegaan
op verontreiniging van moedermelk met zware me-
talen. De belasting met zware metalen blijkt
over het algemeen gering te zijn: het gaat om
toxicologisch onbeduidende hoeveelheden.
- Voor zover bekend heeft in de laatste jaren geen
of slechts een te verwaarlozen stijging van het
gehalte aan zware metalen in moedermelk plaats-
gehad.
- aflatoxinen Aflatoxinen staan als verontreiniging van melk
af en toe in de publieke belangstelling. Het
blijkt dat de hoeveelheid aflatoxine M₁, die
met de melk wordt uitgescheiden, 1 tot 3 procent
bedraagt van de door het zoogdier opgenomen hoe-
veelheid aflatoxine B₁.
- In Afrikaanse landen variëert het gehalte aan
aflatoxinen in moedermelk sterk. Ook in Frank-
rijk en Zwitserland is moedermelk op aflatoxinen
onderzocht; er zijn geen aantoonbare gehalten
geconstateerd (aantoonbaarheidsgrens 0,3 ng/kg;
0,3 ppt) Het is te verwachten dat de Nederlandse
gehalten vergelijkbaar zijn met die in Frankrijk
en Zwitserland. Er zijn voor ons land echter
geen gegevens beschikbaar.
- nitrosaminen Nitrosaminen zijn carcinogenen waaraan de mens
wordt blootgesteld, onder meer door roken en
door sommige voedsel. Tot nog toe zijn deze ver-
bindingen niet in moedermelk aangetroffen (aan-
toonbaarheidsgrens 0,2 µg/kg voor dimethylni-
trosamine).

radionu-
cliden

Naar de aanwezigheid van radionucliden (Cs-134, Cs-137 en J-131) die na het ongeval van Tsjernobyl in koemelk werden aangetroffen, is in het buitenland enig onderzoek verricht. Op grond daarvan moet men constateren dat, zo de stralenbelasting al is toegenomen, deze zich nog steeds beneden de wettelijk gestelde grenswaarden bevindt.

IV

DE ANALYSE VAN VERONTREINIGINGEN IN MOEDERMELK

.....
analyse-
methoden

De chemische analyse van dioxinen in melk verloopt over het algemeen als volgt:

- isolatie van het melkvet (waarin zich de dioxinen bevinden), bijvoorbeeld door middel van vloeistof-vloeistof-verdeling met een organisch oplosmiddel;
- zuivering van het vetextract met behulp van geschikte absorbentia, resulterend in een extract met alleen dioxinen als verontreinigende bestanddelen;
- bepaling van het dioxinegehalte door middel van capillaire gaschromatografie - massa-spectrometrie (hetzij met een quadrupool-MS-systeem, hetzij met een magnetisch sectorinstrument).

Voor lage concentraties (ppt- en sub-ppt-niveau), zoals in koemelk, moet gebruik worden gemaakt van hoge-resolutie massaspectrometrie en/of tandemmassaspectrometrie.

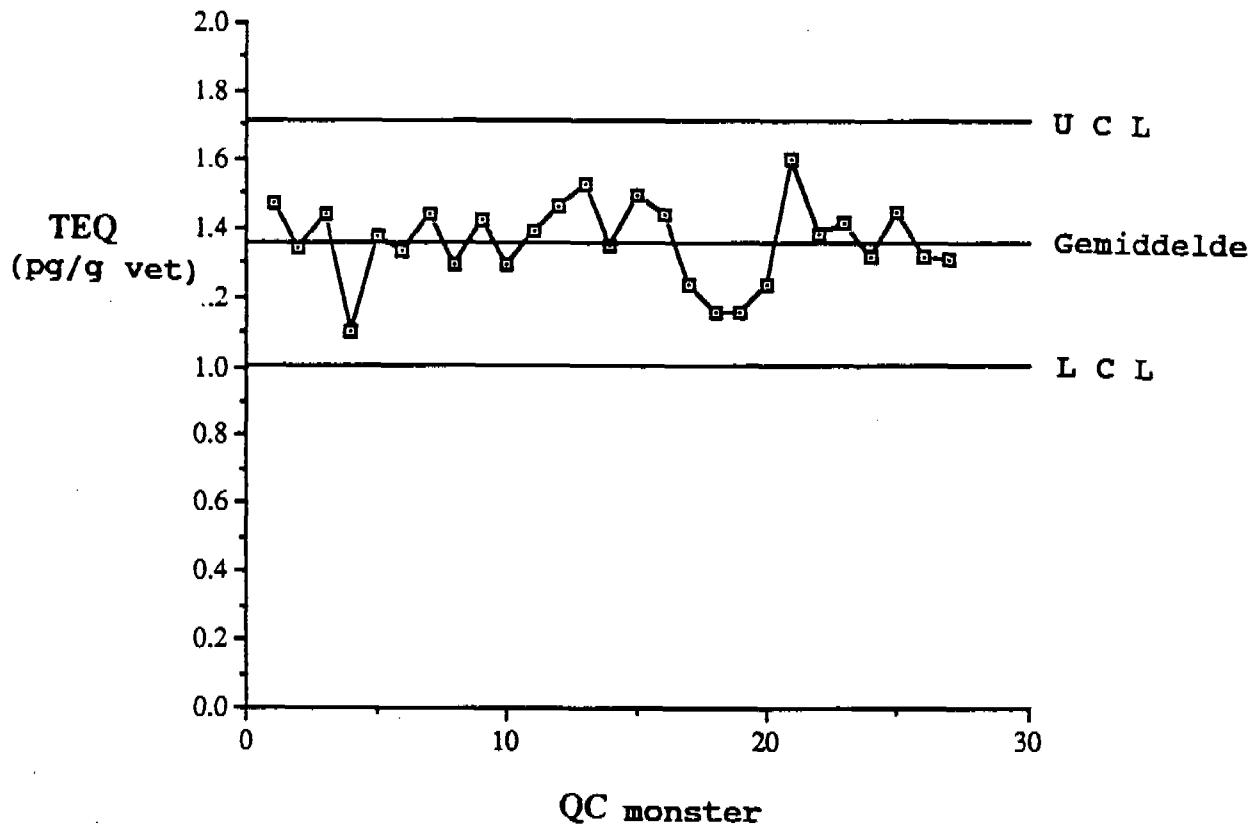
Voor de identificatie en kwantificering van elk van de 17 toxische PCDD's en PCDF's wordt gebruik gemaakt van met koolstof-13-gemerkte referentiestoffen van PCDD's en PCDF's als gids- en ijkstoffen, die in bekende hoeveelheden worden toegevoegd aan elk melkmonster.

Door het RIVM is voor de isomeer-specifieke bepaling van PCDD's en PCDF's in vetmonsters

(melk, humaan en dierlijk vet) een snelle en effectieve clean-up procedure ontwikkeld, waarbij gebruik wordt gemaakt van de selectieve adsorptie-eigenschappen van een bepaalde actieve kool. De nieuwe methode is sinds 1989 in gebruik (Lie90a).

kwaliteits-
borging

De kwaliteit van de analyse (Jon91) wordt in het RIVM continu geborgd. De betreffende werkwijzen zijn vastgelegd in Standard Operation Procedures. Deze houden onder meer het volgende in. Voor elke meetserie wordt nagegaan of de instrumentele condities (scheiding, oplossend vermogen en meetgevoeligheid) aan de gestelde eisen voldoen. Nagegaan wordt of de gebruikte oplosmiddelen, hulpmiddelen en apparatuur vrij zijn van dioxinen door uitvoering van de analyse met een zogenoemde 'blanco' methode en 'blanco' instrument. Verder worden er criteria gehanteerd ten aanzien van de identificatie van componenten en de bepaling van de respons. Deze hebben betrekking op de retentietijd, de intensiteitsverhouding van gemeten ijksignalen en de signaal/ruis-verhouding. Bovendien wordt regelmatig gecontroleerd op het optreden van 'carry-over' na de analyse van hoog gecontamineerde monsters. Iedere monsterserie (circa 20 monsters) bevat een kwaliteitscontrolemonster (QC-monster). Dit monster is een aliquod uit een grote, homogene hoeveelheid koemelk die in een groot aantal gelijke porties is verdeeld en bij -20°C wordt bewaard. Het QC-monster doorloopt de gehele procedure parallel aan de eigenlijke monsters. Resultaten van de analyse worden bijgehouden op een controlekaart (figuur 5). Hieruit kan eenvoudig de inter-assay reproduceerbaarheid van de methode worden afgeleid.



Figuur 5 Controlekaart voor 'Quality Control' (kwaliteitsborging) van een monster koemelk. Periode circa 1 jaar. UCL en LCL: gemiddelden van voorgaande resultaten (1,36) plus, respectievelijk minus, 3 maal de standaarddeviatie ($3 \times 0,12$: 1,72 respectievelijk 1,00 TEQ in pg/g vet).

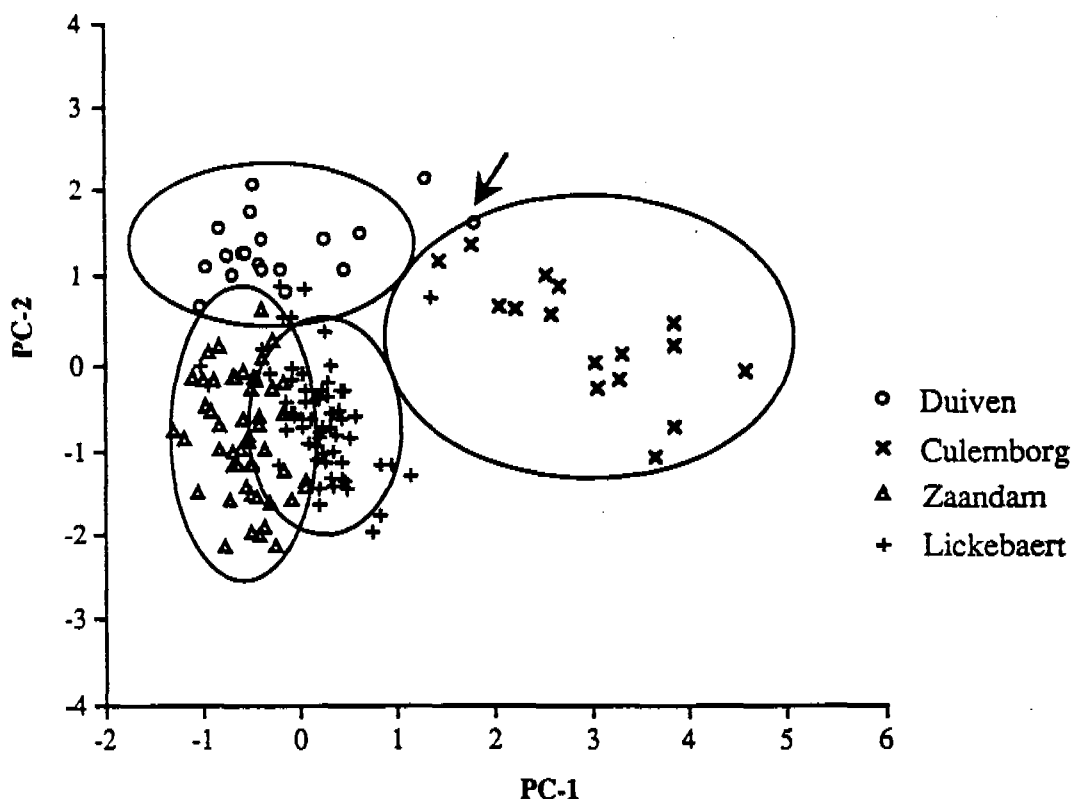
Voor het QC monster in figuur 5, met een gehalte van $1,36 \pm 0,12$ pg TEQ/g, bedraagt de lange-termijn variatiecoëfficiënt 9 procent voor 27 bepalingen over een periode van circa één jaar. Van een tweede QC-monster, met een gehalte van 3,2 pg TEQ/g, is een variatiecoëfficiënt bepaald van ruim 8 procent ($n=8$, circa 2 maanden). Resultaten van de QC-analyses worden gebruikt om te beoordelen of de procedure goed is verlopen. Het geldende criterium is dat het gehalte moet liggen binnen driemaal de standaarddeviatie van het gemiddelde van voorafgaande metingen, ofwel tussen de 'upper' en 'lower control limit' van de methode (UCL, LCL; figuur 5). Indien hieraan niet wordt voldaan, worden de resultaten verwor-

pen en moeten de bijbehorende monsters opnieuw worden geanalyseerd. Het geheel van kwaliteitsborgingsprocedures vergt circa 40 procent van de analysecapaciteit.

patroon-
herkenning

De relatieve gehalten van dioxinen en furanen in melk blijken per (type) bron karakteristieke patronen te vertonen (Hoo90b). Hiervan wordt gebruik gemaakt als een extra controlemogelijkheid op de kwaliteit van de analyse. Patronen in monsters worden vergeleken met het karakteristieke patroon voor de plaats van herkomst. De vergelijking wordt uitgevoerd met behulp van 'principal component analysis' (PCA), een patroonherkenningstechniek voor multivariate gegevens. Kort samengevat komt de techniek neer op het vergelijken van de positie van projecties van monsterpatronen op een vlak door de eerste twee hoofdcomponenten van de verzameling (figuur 6).

De hoofdcomponenten (PC-1,2,..) bestaan uit lineaire combinaties van de variabelen die achtereenvolgend het grootste deel van de variantie van de verzameling beschrijven. Een patroon wordt als overeenkomstig beschouwd met het karakteristieke patroon van de deelverzameling als de projectie binnen de 95 procent betrouwbaarheidscontour van de betreffende deelverzameling of groep ligt. In gevallen dat een patroon niet overeenkomt, kan dat een gevolg zijn van een foutieve bepaling van één of meer isomeren, of van het werkelijk anders zijn van het patroon dan men op grond van de herkomst had mogen verwachten. Figuur 6 toont een voorbeeld dat illustratief is voor de gevoeligheid van de PCA-techniek. Uit de figuur blijkt dat niet alleen AVI's en kabelbranderijen, maar ook AVI's onder-



Figuur 6 Scheiding van karakteristieke dioxinepatronen (95-procents betrouwbaarheidscontouren) in melk uit de omgeving van AVI's (Zaandam, Duiven, Lickebaert) en een kabelbranderij (Culemborg) in het vlak door de hoofdcomponenten PC-1 en PC-2 van een groot gegevensbestand. Het met een pijl gemarkeerde punt bleek te behoren bij een bedrijf dat zowel bij een AVI als bij de kabelbranderij was gelokaliseerd.

ling goed van elkaar kunnen worden onderscheiden op basis van het dioxinepatroon in koemelk. Uit deze analyse kan een indruk worden verkregen ten aanzien van de aard van de bron die verantwoordelijk is voor de dioxineverontreiniging van melk. Een voorbeeld hiervan is het verschil tussen het patroon in de omgeving van een kabelbranderij en een afvaloven.

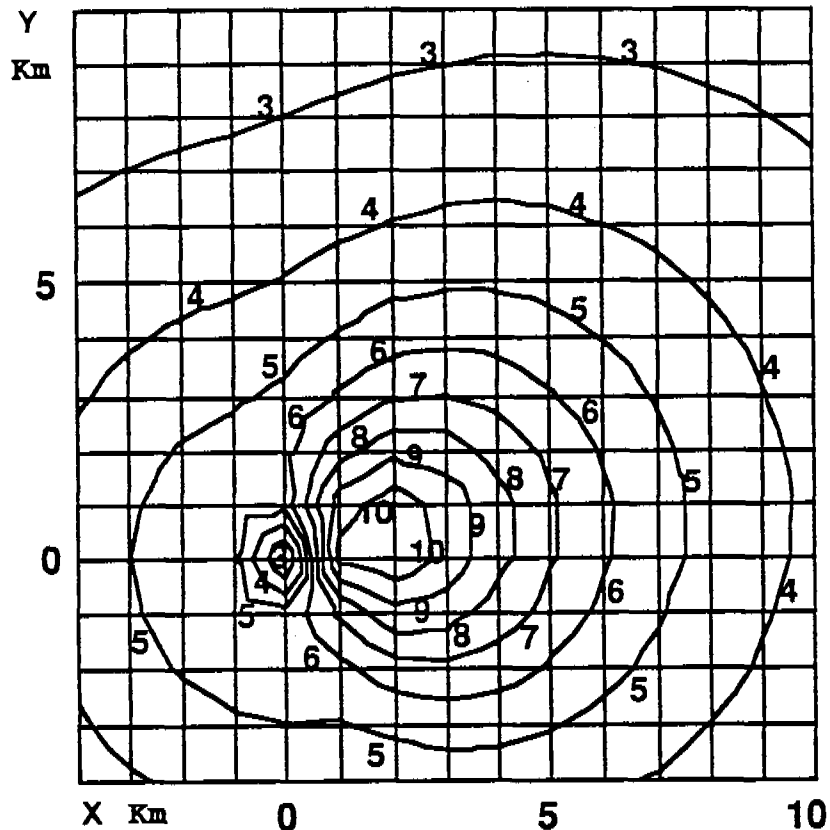
analyse-
resultaten
en beleid

Analyseresultaten van melk vormen een belangrijk uitgangspunt bij het bepalen en uitvoeren van het beleid. Er zijn echter meer gegevens beschikbaar. Zo wordt bij de vaststelling van de

grootte en ligging van het gebied waarvoor beperkende maatregelen worden overwogen, gebruik gemaakt van een deterministisch model voor de berekening van het depositiepatroon (kwalitatief/kwantitatief) over het omringende gebied en wordt vervolgens met een extrapolatie van de beschikbare gemeten gehalten in melk een zo goed mogelijke schatting gemaakt van het gebied waarbinnen normoverschrijding kan worden verwacht. Bij deze extrapolaties moet rekening worden gehouden met verschillende onzekerheden. Eén ervan is de analytische onnauwkeurigheid. Andere onzekerheden zijn de onnauwkeurigheid van de geografische lokatie van de monsters en de representativiteit ten aanzien van tijd en plaats. Dioxinegehalten in de melk kunnen sterk variëren vanwege fluctuaties in emissies, wisselingen van weersomstandigheden en meer landbouw-/veeteeltkundige omstandigheden. In de gekozen monsternestrategie wordt gecompenseerd voor korte termijn fluctuaties door een toepassing van tijds-middeling bij bemonstering (middeling over één maand).

Voor een schatting van deze (cumulatieve) onzekerheden wordt gebruik gemaakt van een empirisch model, gebaseerd op een groot aantal meetresultaten van RIVM-onderzoek uitgevoerd in de periode 1989-1991 betreffende dioxinegehalten in koemelk afkomstig van diverse lokaties in Nederland (Hoo91). Dit model beschrijft de concentratie in melk als functie van de afstand en richting tot de bron bij genormaliseerde omstandigheden ten aanzien van onder meer weersomstandigheden, de bron en achtergronddeposities (figuur 7).

Emissies worden constant verondersteld in de tijd en de positie van de weilanden van een melkveebedrijf is vereenvoudigd tot het geome-



Figuur 7 Contourplot van verwachte dioxinegehalten in koemelk van boerderijen in de omgeving van een afvalverbrandingsinstallatie, op basis van een empirisch model. Lokatie van de bron: $x=0$, $y=0$ (afstand in km). Dioxinegehalten in pg TEQ/g vet.

trisch middelpunt. Hiermee kunnen alle beschikbare metingen in het model worden gebruikt voor de schatting van relevante parameters in de keten. Bij toepassing van het model blijkt, dat het dioxinegehalte in melk kan worden voorspeld met een standaarddeviatie van $\pm 1,3$ pg TEQ/g melkvet. Dit betekent dat het effect van de variabiliteit van onderdelen in de keten op gehalten in melk binnen deze marge kan worden beschreven, respectievelijk kan worden verwaarloosd.

Een combinatie van de analytische onzekerheid (interlaboratorium spreiding 15 procent) en overige onzekerheden (1,3 pg/g) geeft een maximale standaarddeviatie van 1,6 pg bij de normwaarde van 6 pg TEQ/g melkvet. Dit houdt in dat, uitgaande van een normale verdeling, voor gehalten

.....

beneden 3,3 en boven 8,7 pg TEQ/g sprake is van een significant verschil ten opzichte van de norm (95 procent, eenzijdig getoetst). Voor gebieden waar beperkende maatregelen zijn genomen, zoals in het Lickebaert-gebied en de omgeving van de AVI Zaandam, zijn herhaaldelijk waarden gevonden boven 10 pg TEQ/g. Op grond hiervan mag worden gesteld dat hier sprake is c.q. is geweest van statistisch significante overschrijdingen van de norm. Overigens houdt deze benadering ook in dat, statistisch gezien, overschrijding van de norm niet kan worden uitgesloten voor gehalten tussen 3,3 en 8,7 pg TEQ/g melkvet.

V

MOGELIJKE WERKINGSMECHANISMEN

.....

Ah-receptor In de jaren 80 heeft de Ah-receptor-hypothese van Poland en Knutson (Pol82) veel wetenschappelijke ondersteuning gekregen. Die hypothese luidt dat alle - door dioxinen en aanverwante stoffen geïnduceerde - toxische verschijnselen te verklaren zijn uit de interactie van deze stoffen met slechts één receptor-eiwit, de Ah-receptor. Bestudering van de levertoxiciteit, immuuntoxiciteit en teratogeniteit bij C57BL/6N-muizen leverde belangrijke aanwijzingen dat het hier Ah-gemedieerde effecten van 2,3,7,8-TCDD betreft (Pol79, Pol80). Voor een uitgebreide groep van PCDD's en PCDF's zijn goede structuur-activiteitsrelaties gevonden met genoemde toxische verschijnselen (Saf84, Gol89).

andere
receptoren

Recente waarnemingen doen echter vermoeden dat naast de Ah-receptor andere factoren nodig zijn om het totale spectrum van - door PCDD's en PCDF's geïnduceerde - toxische verschijnselen te verklaren. Een sterke aanwijzing hiervoor vonden Gasiewicz en Rucci (Gas84). Zij namen waar dat diersoorten (cavia, rat, hamster, aap en muis), die sterk verschillen in gevoeligheid voor 2,3,7,8-TCDD, gelijke hoeveelheden Ah-receptor-eiwit bezitten in onder meer het levercytosol.

.....

ligand
onbekend

Een fundamenteel bezwaar tegen de Ah-receptor hypothese is dat tot op heden nog geen natuurlijk ligand (een stof die zich aan de receptor bindt, bijvoorbeeld een hormoon of groeifactor) is gevonden. Sommige onderzoekers (Wil86, Den86) veronderstellen dat de Ah-receptor en de glucocorticoïde-receptor niet dezelfde entiteit vertegenwoordigen. Het bleek dat behandeling met alkalische fosfatase niet tot inactivatie van de Ah-receptor leidde, terwijl dit bij de glucocorticoïde-receptor wel het geval was. Met andere woorden, de glucocorticoïde-receptor moet gefosforyleerd zijn om biologische activiteit te kunnen vertonen, de Ah-receptor kennelijk niet. Behalve voor de Ah-receptor en/of glucocorticoïde-receptor zijn aanwijzingen gevonden voor een betrokkenheid van receptoren van onder meer, schildklierhormoon, retinoïden (vitamine A), oestrogeen, progesteron en, mogelijk, de 'epidermal growth factor' bij de toxische verschijnselen.

schildklier-
hormoon

Onderzoek inzake de schildklierhormoon-receptor toonde aan dat transthyretine (het plasma-transporteiwit voor het thyroxine en vitamine A), een 'doel-eiwit' is voor adipamide-derivaten van 2,3,7,8-TCDD en 2,3,7,8-TCDF en van het isostereische 3,4,3',4'-tetrachlorobifenyyl (McK85, Bro86b). Bovendien traden ook interacties op tussen PCB's, PCB-metabolieten en dioxine-metabolieten enerzijds en de nucleaire schildklierhormoon-receptor anderzijds (Ric86). De uit deze interacties resulterende sterk verlaagde plasma-spiegels van schildklierhormoon zijn waargenomen bij proefdieren na blootstelling aan PCDD's, PCDF's en aanverwante stoffen (Bas77, Gup83, Hen87, Bro89). Bovendien werden duidelijke aanwijzingen gevonden voor een direct verband van

te lage plasmaspiegels voor thyroxine en insuline met het door 2,3,7,8-TCDD veroorzaakte 'wasting syndrome' en de sterfte bij ratten (Gor87).

retinoïden

De veronderstelling van een betrokkenheid van retinoïden (vitamine A) en/of hun receptoren is vooral gebaseerd op de waarneming dat vele van de door PCDD's, PCDF's en aanverwante stoffen geïnduceerde effecten, waaronder carcinogeniteit en teratogeniteit, terug te voeren zijn op verstoringen in de differentiatie van bedekkingsweefsel (epitheel). Retinoïden vervullen een essentiële rol in de regulatie van de epitheliale differentiatie. Onlangs toonden Brouwer e.a. aan dat 2,3,7,8-TCDD een aanzienlijke reductie van de retinoïden-gehaltenes veroorzaakt, vooral in de lever, de longen, de dunne darm en enige andere 'doelwit-organen' voor retinoïden (Bro89). Flodström e.a. stelden vast dat het ontstaan van pre-neoplastische leverknobbels (een voorstadium van leverkanker) door 2,3,7,8-TCDD, kon worden gemoduleerd door de retinoïden-concentratie in het dieet (Flo89). Dit doet vermoeden dat een verstoring van de retinoïden-huishouding verband houdt met de niet-genotoxische carcinogeniteit van 2,3,7,8-TCDD.

Over een mogelijke relatie tussen retinoïden en 2,3,7,8-TCDD ten aanzien van teratogeniteit is onlangs gepublicerd door Birnbaum et al (Bir89). Zij onderzochten of de inductie van een gespleten verhemelte door een relatief hoge dosis retinylzuur, te vergelijken met hypervitaminose A, volgens een vergelijkbaar mechanisme verloopt als inductie van die afwijking door 2,3,7,8-TCDD bij een bepaalde muizenkloon (C57BL/6N). Gelijktijdige toediening van TCDD en retinylzuur op de

tiende en twaalfde dag van de embryonale rijping leidde tot een toename van het voorkomen van gespleten verhemeltes bij de pasgeboren dieren, die op synergisme wees. Verder beschreven Abbott en Birnbaum dat de geprogrammeerde celdood van de mediale cellen die de verhemelteplaten omsluiten (welk proces essentieel is voor de sluiting) op dezelfde wijze wordt geremd door 3,3,7,8-TCDD en retinylzuur (Abb89). Hun conclusie luidt dat retinylzuur en TCDD hun teratogene werking vermoedelijk uitoefenen via een identiek mechanisme, te weten ontregeling van de geprogrammeerde celdood van de mediale cellen.

voort-
planting

Oestrogeen, progesteron en hun receptoren zijn mogelijk betrokken bij de door PCDD's en PCDF's veroorzaakte voortplantingsproblemen, die onder andere tot uiting komen in lagere geboortecijfers. Romkes e.a. toonden aan dat 20µg/kg 2,3,7,8-TCDD significant verlaagde oestrogeen-receptor-niveaus induceerde in de lever en baarmoeder van ratten (Rom87). Bovendien bleken de door oestradiol geïnduceerde nucleaire oestrogeen- en progesteron-receptor-niveaus af te nemen onder invloed van 2,3,7,8-TCDD. Op deze wijze zou de normale respons van de voortplantingsorganen op oestrogeen door deze stof(fen) verstoord kunnen worden.

immuno-
toxiciteit

Men veronderstelt, zoals gezegd, dat de immunotoxische werking van PCDD's en PCDF's een Ah-receptor-gemedieerd proces is. De PCDD's en PCDF's hebben een toxische werking op zowel de organen van het immuunsysteem (thymus-atrofie) als de aantallen en functies van T- en B-cellen (Vos89). De PCDD's oefenen hun immunotoxische werking waarschijnlijk uit via het thymus-epi-

theel (TE). De ontwikkeling van TE-afhankelijke T-cellen wordt geremd door voorbehandeling van TE-cellen met 2,3,7,8-TCDD. Dit suggereert dat TE een 'doelwit-weefsel' is voor 2,3,7,8-TCDD (Vos89).

gevoeligheid van het zich ontwikkelend organisme
 Het is mogelijk dat een zich ontwikkelend organisme gevoeliger is voor toxische stoffen dan een volgroeid organisme. Speciaal de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel, het immuunsysteem en het hormonale systeem verdienen daarbij de aandacht.

Effecten van dioxinen op het zich ontwikkelende immuunsysteem zijn aangetoond. Of deze effecten blijvend zijn en (later) enige invloed op de gezondheid hebben, is onbekend.

gevoeligheid jonge ratten
 Vermeldenswaard is recent onderzoek, dat laat zien dat jonge ratten aanzienlijk gevoeliger voor TCDD zijn dan volwassen dieren. Lan e.a. gaven pasgeboren ratjes gecontamineerde moedermelk (50 to 500 ng TCDD/ kg lichaamsgewicht/ dag) (Lan90). Dit leidde tot een meer dan 90-voudige inductie van EROD-activiteit (maat voor cytochroom P450IA1-inductie) en een reductie van vitamine A-gehalten in de lever met 70 procent. Bij de moederdieren, blootgesteld aan 500 ng TCDD/ kg/ dag, gedurende 10 achtereenvolgende dagen, was er een 50-voudige inductie van EROD activiteit en 35 tot 40 procent daling van de vitamine A-gehalten in de lever. Ook Korte e.a. vonden dat jonge ratten aanzienlijk gevoeliger waren dan volwassen dieren voor inductie van mono-oxygenasen in hun lever door TCDD (Kor90). Deze informatie stemt de commissie zorgelijk ten aanzien van de risicoschatting voor de zuigeling. Zij signaleert dat er op korte termijn

.....

grote behoefte is aan meer informatie over de gevoeligheid van jonge zoogdieren en, vooral, van de menselijke zuigeling.

Het onderzoek naar de werkingsmechanismen van de bestudeerde verontreinigende stoffen geeft de commissie tot op heden geen aanleiding tot een bijstelling van de NOEL.

.....

.....

VI OVERZICHT VAN DE ZUIGELINGENVOEDING IN NEDERLAND

.....

Zuigelingenvoeding na kraamzorg thuis (1970-1987) in procent

	1970	1975	1977	1980	1982	1985	1987
borstvoeding	61	45	49	59	65	69	67
gemengde voeding	6	4	4	3	3	2	2
kunstvoeding	30	48	45	34	30	27	30
onbekend	3	3	2	4	2	2	1
totaal	100	100	100	100	100	100	100
percentage vrouwen met kraamzorg thuis:	51	44	48	55	66	72	73

Zuigelingenvoeding als meegedeeld op consultatiebureaus (1970-1987) op de leeftijd van 3 maanden in procent

	1970	1975	1977	1980	1982	1985	1987
borstvoeding	17	11	11	20	27	31	31
gemengde voeding	9	6	5	9	7	5	7
kunstvoeding	71	82	83	71	60	44	56
onbekend	3	1	1	1	7	20	6
totaal	100	100	100	100	100	100	100
percentage vrouwen dat consultatiebureau bezocht:	86	97	99	97	98	97	94

Bron: Geneeskundige Hoofdinspectie.

.....

(De commissie constateert met spijt dat voor ons land geen uitgebreidere en recentere gegevens ter beschikking staan; helaas worden deze sinds 1987 ook niet meer centraal verzameld).

.....
.....
VII LOPEND ONDERZOEK IN NEDERLAND

.....
1 Begin 1990 is een multidisciplinair onderzoek (preklinisch en klinisch) gestart naar de mogelijke schadelijke effecten van vroege (pre-natale en post-natale) belasting van de mens met PCB's en dioxinen. Het geïntegreerde project omvat de volgende deelgebieden van onderzoek:

- een klinisch onderzoek naar mogelijke neurologische en endocriene effecten bij pasgeborenen (borst- en flesvoeding)
- een dierexperimenteel onderzoek naar de kinetiek, mogelijke endocrinologische en neurologische effecten en effecten op de voortplanting
- een analytisch dierexperimenteel en klinisch onderzoek, met bepaling van PCB's en dioxinen in bloed en moedermelk.

Instituten die aan dit onderzoek deelnemen zijn onder meer: het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Sophia Kinderziekenhuis, afdeling Kindergeneeskunde (Erasmus Universiteit Rotterdam), het Academisch Ziekenhuis Groningen, afdeling Obstetrie en Gynaecologie (Rijksuniversiteit Groningen), de Vakgroep Toxicologie Landbouwniversiteit Wageningen, het Centraal instituut voor Voedingsonderzoek (CIVO-TNO) Zeist, het Medisch Biologisch Laboratorium (MBL-TNO) Rijswijk en het Rijks-Kwaliteitsinstituut voor Land- en Tuinbouwproducten (RIKILT) Wageningen.

.....

Het onderzoek wordt mede gesubsidieerd door het Stimuleringsprogramma Gezondheidsonderzoek en de Programma Commissie Toxicologisch Onderzoek.

-
- 2 Aan de Universiteit van Amsterdam, afdeling Neonatologie, wordt het volgende onderzoek verricht (zie ook paragraaf 5.2):
- effecten van dieet op het gehalte aan PCB's en dioxinen in moedermelk
 - klinisch onderzoek naar effecten van PCB's en dioxinen op de foetus en de pasgeborene
 - transplacentaire overdracht van dioxinen
 - oplosbaarheid PCB's en dioxinen in verschillende vetten
 - verband tussen PCB's en dioxinen en het vitamine K-gehalte.

.....

3 Door het RIVM wordt een groot onderzoek uitgevoerd naar de aanwezigheid van PCDD's, PCDF's en coplanaire PCB's in de diverse vetfracties uit het Nederlandse voedselpakket. De resultaten van dit onderzoek zullen worden gekoppeld aan de gegevens uit de voedselconsumptiepeiling 1987-1988. Hierdoor wordt voor diverse leeftijdscategorieën afhankelijk van het geslacht een goed inzicht verkregen in de hoeveelheid van deze stoffen die via de voeding wordt ingenomen.

.....

4 Door het RIVM wordt in samenwerking met de Rijkskeuringsdiensten van Waren een monitoringprogramma naar PCDD's en PCDF's in koemelk uitgevoerd.

.....

5 In een samenwerkingsverband tussen het Instituut voor Veevoederonderzoek (IVVO), RIKILT en RIVM wordt onderzoek verricht naar het gedrag van PCDD's en PCDF's in koeien en schapen. Het gaat daarbij onder andere om de uitscheidingsnelheid, de concentraties in vet bij lacterende en niet lacterende dieren en de verdeling over melk- en vleesvet.

-
-
- 6 Door TNO wordt in samenwerking met RIVM onderzoek gedaan naar potentiële bronnen van PCDD's en PCDF's. Hiervoor heeft eerst een inventarisatie plaatsgevonden van mogelijke bronnen en is vervolgens een meetprogramma vastgesteld.
-
- 7 Door RIVM is een onderzoekprogramma opgesteld voor achtergrondbepalingen in lucht en in bodem. Door Rijkswaterstaat wordt onderzoek verricht in waterbodem (sediment) en in de bodem van uiterwaarden.
-
- 8 Onderzoek naar de vormingswijze van PCDD's en PCDF's in AVI's wordt uitgevoerd door de universiteiten van Amsterdam en Leiden. In Leiden wordt ook de mogelijke rol van PVC op de vorming van PCDD's en PCDF's bestudeerd.
-
- 9 Door de universiteit van Amsterdam wordt onderzoek verricht naar het gedrag van gebromeerde brandvertragers in kunststoffen bij verhitting of brand.
-
- 9-10 Onderzoek naar een snelle screeningsmethode voor het bepalen van dioxinen, dibenzofuranen en PCB's in moedermelk (immuno-assay) door de afdeling Neonatologie (AMC) en de vakgroep Milieu- en Toxicologische Chemie (Universiteit van Amsterdam). Daarnaast worden bioassays ontwikkeld door het RIVM en de Landbouwuniversiteit Wageningen.

VIII AANBEVELINGEN VOOR ONDERZOEK

De commissie beveelt de volgende onderzoeken aan:

- Onderzoek naar verontreiniging met dioxinen door sigaretten, open haarden en allesbranders.
- Ontwikkeling c.q. toepassing van methoden ter bepaling van andere contaminanten in moedermelk en dierlijk vet (zoals PBBO's, PBDF's, broomdioxinen, chloornaftalenen, aflatoxinen, nitrosaminen).
- Onderzoek naar het werkingsmechanisme van dioxinen en dibenzofuranen om uit te vinden welke lichaamsfuncties door deze verontreinigingen worden beïnvloed en als karakteristieken kunnen dienen voor de klinische relevantie van de blootstelling.
- Onderzoek naar mogelijke interactie van dioxinen en dibenzofuranen met PCB's en het eventueel opnemen van 'dioxine-achtige' PCB's in de berekening van toxiciteitsequivalenten op grond van deze interactie.
- Onderzoek naar 'dioxine-achtige' PCB's in moedermelk en kunstvoeding.
- Onderzoek naar effecten op langere termijn van kortstondige blootstelling van dier en mens aan dioxinen tijdens hun ontwikkeling (overeenkomstig het onderzoek met PCB's).
- Onderzoek naar gehalten aan dioxinen in moedermelk in samenhang met de invloed van voeding op de vetmobilisatie.

.....
.....
IX SAMENVATTING, CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

van het eerste advies inzake de kwaliteit van moedermelk; verontreiniging van moedermelk met polygechloreerde biphenylen (PCB's), GR 1985/17

.....
De wenselijkheid van het gebruik van moedermelk is mede afhankelijk van de kwaliteit. De kwaliteit van moedermelk wordt onder meer bepaald door aard en hoeveelheid van alle aanwezige verontreinigingen.

Dit advies gaat uitsluitend over de verontreiniging van moedermelk met polygechloreerde biphenylen (PCB's). Deze verontreiniging heeft op het moment veel aandacht, mede door het feit dat onlangs gegevens beschikbaar zijn gekomen over de situatie in Nederland.

PCB's komen in het milieu door industrieel gebruik. Er is sinds 1979 een verbod op gebruik in open systemen. PCB's zijn technische mengsels van wisselende samenstelling, met wisselende verontreinigingen. Zowel de analyse als de toxicologische beoordeling van PCB's worden hierdoor moeilijk.

PCB's worden door de mens hoofdzakelijk opgenomen met de vetfractie van dierlijk voedsel. Ze stapelen zich in het menselijk vet. Door de buitengewoon slechte afbreekbaarheid van een groot aantal van deze verbindingen en de voortdurende -zij het geringe opname van PCB's via het voedsel, wordt ondanks vermindering van het PCB-gebruik geen afnemende trend van het PCB gehalte in menselijk vet waargenomen.

Bij het zogen worden de PCB's met het vet van de moedermelk uitgescheiden. Bij het passeren van de voedselketen veranderen PCB mengsels van samenstelling doordat een gedeelte van de verbindingen tijdens de stofwisseling selectief wordt uitgescheiden. Het, met moedermelk gevoede, kind ondervindt daardoor een relatief hoge blootstelling aan slecht afbreekba-

re PCB's. Dit gebeurt gedurende korte tijd, in een periode dat een aantal orgaanfuncties bij de zuigeling nog niet volledig is ontwikkeld. Er is nog onvoldoende inzicht in de gezondheidkundige betekenis hiervan. Na de periode van borstvoeding treedt aanvankelijk verdunning van de verontreiniging op door groei van het kind.

Resultaten van analyses van Nederlandse moedermelk (1985) geven een indicatie dat het PCB gehalte in vergelijking met dat in andere geïndustrialiseerde landen minder ongunstig is.

Koemelk bevat altijd minder PCB's dan moedermelk: dit geldt ook voor kunstmatige babyvoeding.

Toxicologisch onderzoek - bij dieren - heeft aangetoond dat de jongen slechts met een geringe PCB belasting ter wereld komen en dat deze snel oploopt tijdens het zogen.

Klinische verschijnselen bij de jongen, na het toedienen van hoge dosis PCB's aan moederdieren, verdwijnen na de zoogperiode. Over effecten op lange termijn bestaat geen duidelijkheid.

De dosis, waarbij de gevoeligste proefdiersoort nog een effect wordt gevonden, is ongeveer een factor 10 hoger dan de hoeveelheid PCB's die in de Nederlandse moedermelk wordt aangetroffen. De blootstelling via de moedermelk heeft plaats in een periode van ontwikkeling van het organisme; een periode die in het algemeen als een kwetsbare periode wordt beschouwd. Anderzijds zijn vanuit de bevolking nooit verschijnselen gerapporteerd die overeenkomen met de symptomen die zijn waargenomen bij proefdieren na blootstelling aan PCB's. Deze symptomen zijn ook niet gerapporteerd vanuit bevolkingen die aan een ongeveer vergelijkbare, en soms wellicht hogere hoeveelheid PCB's zijn blootgesteld dan de Nederlandse bevolking (Duitsland, Italië).

Onderzoek bij mensen geeft geen aangeboren afwijkingen te zien. Bij blootstelling van het kind aan PCB's in de baarmoeder kan enig effect op het geboortegewicht niet worden uitgesloten uitgesloten.

Het tot nu toe verrichte onderzoek laat op korte termijn geen schadelijke effecten zien van hoeveelheden PCB's

.....

zoals die gemiddeld in de Westerse samenleving in moedermelk zijn aangetroffen. Maar een uitspraak over mogelijke schadelijke effecten op langere termijn kan niet worden gedaan. Risicogroepen zijn niet aanwijsbaar. We beschikken op het moment niet over methoden die de selectie hiervan mogelijk maken. Individuele bepalingen van PCB-gehalten in moedermelk in Nederland zijn niet zinvol, behalve in accidentele gevallen.

20. Het besluit tot het geven van borstvoeding wordt genomen door het afwegen van een aantal factoren. De kwaliteit van de moedermelk, die mede afhankelijk is van de eventuele schadelijkheid van de aanwezige verontreinigingen, is in deze afweging belangrijk. In dit verband wil de commissie erop wijzen dat een andere groep van slecht afbreekbare organochloorverbindingen, namelijk de polychloordibenzodioxinen (PCDD's) en polychloordibenzofuranen (PCDF's), om aandacht vraagt. In het buitenland is in één onderzoek de aanwezigheid van deze verbindingen in moedermelk aangetoond; de analyse is echter buitengewoon gecompliceerd.

Verder onderzoek naar en evaluatie van de eventuele aanwezigheid van PCDD's en PCDF's in moedermelk zijn dringend gewenst.

21. Alhoewel de marge tussen de hoeveelheden PCB's die bij de gevoeligste proefdieren een effect laten zien en de, in de moedermelk in Nederland aangetroffen hoeveelheden, slechts relatief gering is, is er geen reden op grond van de in Nederland gevonden PCB gehalten, het geven van borstvoeding af te raden, of in duur te beperken.

De toekomstige ontwikkeling in het PCB-gehalte van moedermelk moet echter wel worden gevolgd. Metingen met betrekking tot de bronnen van blootstelling, bijvoorbeeld voedsel, moeten worden voortgezet.

PCB's behoren niet in moedermelk aanwezig te zijn en er is alle reden voor de overheid om de maatregelen ter voorkoming van verdere verspreiding van PCB's in het milieu krachtig te ondersteunen.

.....

.....

Conclusies

- Alhoewel de hoeveelheid PCB's in de moedermelk slechts een bescheiden veiligheidsmarge vertoont, is er geen reden om op grond van in Nederland gevonden PCB-gehalten - en het huidige inzicht in de consequenties daarvan - het geven van borstvoeding af te raden of de duur ervan te beperken.

Het is in dit verband echter noodzakelijk de trend in het PCB gehalte van moedermelk te blijven volgen; bij stijging van het PCB gehalte (hetgeen op grond van genomen maatregelen niet is te verwachten) moet opnieuw een afweging worden gemaakt.

- De overheid dient de maatregelen ter voorkoming van verder verspreiding van PCB's in het milieu krachtig te ondersteunen, bij voorkeur ook op internationaal niveau.

.....

Aanbevelingen

- Door periodiek onderzoek van het PCB gehalte van moedermelk dient de trend ten aanzien van deze verontreiniging te worden gevolgd.
- Het regelmatig meten van PCB gehalten, primair gericht op bronnen van blootstelling (voedsel, ed) is noodzakelijk.
- Onderzoek moet worden verricht naar de toxische effecten van PCB belasting in het stadium dat verschillende orgaanfuncties nog niet volledig zijn ontwikkeld: dierexperimenteel werk gericht op het endocriene systeem en op lever- en enzymfuncties wordt sterk aanbevolen.
- Onderzoek in Nederland naar het gehalte in moedermelk aan andere zeer persistente organochloorverbindingen met name van polychloordibenzodioxinen (PCDD's) en polychloordibenzofuranen (PCDF's) is dringend gewenst.*

.....

* Naar aanleiding van deze aanbeveling is een oriënterend onderzoek naar genoemde verbindingen in moedermelk in Nederland in gang gezet. De resultaten van dit onderzoek zijn binnenkort te verwachten.

.....

X SAMENVATTING, CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

van het tweede advies inzake de kwaliteit van moedermelk; verontreiniging van moedermelk met polychloordibenzodioxinen (PCDD's) en polychloordibenzofuranen (PCDF's), GR1986/34

.....

Borstvoeding is een natuurlijke gang van zaken, en vanuit dat standpunt gezien is het gebruik van moedermelk altijd wenselijk. Helaas echter is een aantal verontreinigingen die optreden in het milieu terug te vinden in de moedermelk. De aanwezigheid van deze verontreinigingen maken het nodig de kwaliteit van de moedermelk - zoals deze nu in Nederland is - kritisch te bezien.

Het eerste advies van de Gezondheidsraad inzake verontreiniging van moedermelk ging over PCB's (polychloorbifenylen).

Het onderhavige advies gaat uitsluitend over de verontreiniging van moedermelk met polychloordibenzodioxinen (PCDD's)* en polychloordibenzofuranen (PCDF's)*. Deze verontreiniging heeft op het moment de aandacht, mede door het feit dat onlangs gegevens beschikbaar zijn gekomen over de situatie in Nederland.

PCDD's en PCDF's zijn complexe mengsels van een aantal verschillende, verwante verbindingen, met eenzelfde - hoewel kwantitatief sterk verschillend - patroon van toxische effecten; zij worden daarom als groep behandeld. Omdat de methodieken voor het analyseren van deze verbindingen zeer gecompliceerd zijn en deze verbindingen in buitengewoon kleine hoeveelheden in ons milieu aanwezig zijn, zijn tot nog toe weinig gegevens over deze verbindingen beschikbaar. Ook in Nederland beschikken we slechts over een beperkte mogelijkheid tot analytisch onderzoek.

.....

* In dit advies ook wel kortweg aangeduid als dioxinen.

PCDD's en PCDF's zijn diffuus in het milieu verspreid; zij worden onder meer gevormd bij vuilverbranding; er wordt verondersteld dat dit ook in Nederland een belangrijke bijdrage aan de milieuverontreiniging levert. PCDD's en PCDF's zijn tevens ongewenste en onvermijdelijke bijprodukten bij de fabricage van een aantal stoffen, waaronder chloorfenolen. De verbindingen verspreiden zich in het milieu, gehecht aan stofdeeltjes, door de lucht en via het water. In de trend van het voorkomen van de verbindingen is nauwelijks inzicht omdat om eerder genoemde redenen de gegevens ontbreken.

PCDD's en PCDF's worden door de mens waarschijnlijk in hoofdzaak opgenomen met de vetfractie van dierlijk voedsel. Een beperkt aantal congenere hoopt zich op in het menselijk vet, totdat een evenwichtstoestand wordt bereikt. Zij worden slechts langzaam en in beperkte mate omgezet in stofwisselingsprodukten die kunnen worden uitgescheiden. PCDD's en PCDF's kunnen worden uitgescheiden met de moedermelk. Het 'profiel' van het in menselijk vet aangetroffen congenere mengsel en dat in moedermelk is gelijk.

Resultaten van een oriënterend onderzoek naar PCDD's en PCDF's in Nederlandse moedermelk verschaften op grond van de gecompliceerde en niet-gestandaardiseerde analysemethode slechts een globaal inzicht in het gehalte van de verontreiniging. Dit is ook het geval met de gegevens van de schaarse analyses die in het buitenland zijn verricht. De orde van grootte van de verontreiniging en het gevonden analyseprofiel zijn echter in alle gevallen vergelijkbaar.

Het met moedermelk gevoede kind ondervindt een relatief hoge blootstelling aan een beperkt aantal verwante verbindingen, die globaal bezien altijd in dezelfde verhouding aanwezig zijn. In de periode dat borstvoeding wordt gegeven zijn een aantal orgaanfuncties van de zuigeling nog niet volledig ontwikkeld. De zuigeling wordt in die periode blootgesteld aan een hoeveelheid PCDD/PCDF-verontreiniging die lager

.....

is dan de hoeveelheid waarbij voor proefdieren een schadelijk effect kan worden verwacht.

Over het voorkomen van PCDD's en PCDF's in koemelk en kunstmatige babyvoeding zijn geen gegevens beschikbaar. Naar verwachting zal het gehalte in koemelk en babyvoeding lager zijn dan dat van moedermelk.

Onderzoek heeft aangetoond dat de jongen van een aan dioxinen blootgesteld moederdier reeds met een dioxine-belasting ter wereld komen.

Toxicologisch onderzoek laat zien dat de verschillende verwante verbindingen grote verschillen in biologisch effect hebben. Dit geldt zowel voor het toepassen van dezelfde stof bij verschillende diersoorten, als voor het toedienen van verschillende congenere bij dezelfde diersoort.

Toxicologische evaluatie van het congenere mengsel waaraan blootstelling plaatsheeft, geschiedt onder meer door middel van een schatting van toxiciteits-equivalenten. Deze schatting is voor een groot deel gebaseerd op het vergelijken van effecten bij kortdurende in vivo- en in vitro-proeven van de verwante verbindingen. De schatting is aan kritiek onderhevig; zij houdt bovendien geen rekening met mogelijk optredend synergisme of antagonisme. Door gebruik te maken van deze schatting hanteert de commissie bewust een aantal onzekerheden bij haar toxicologische beoordeling.

Toxicologisch onderzoek toont aan dat de meest toxische verbinding (2,3,7,8-TCDD) carcinogeen is. Er is geconstateerd dat de stof geen interactie met DNA heeft. De stof blijkt bij toediening aan het proefdier boven een bepaalde dosis teratogeen en kan ook reproductiestoornissen te zien geven.

Toxicologisch onderzoek is in het algemeen uitgevoerd met 2,3,7,8-TCDD; over penta-verbindingen en combinatiewerking is weinig bekend.

Er zijn weinig gegevens over blootstelling aan PCDD's en PCDF's en de gevolgen daarvan bij de mens; enerzijds door-

dat blootstelling bij ongelukken vrijwel nooit alleen aan de in dit rapport besproken verbindingen plaatshad, anderzijds doordat men niet beschikte over een adequate analysemethode. Het opvallendste en ook het langdurigste symptoom bij accidentele blootstelling bleek chlooracne. Alle andere symptomen bleken, voor zover bekend, bij geringe blootstelling reversibel. Over de gezondheidkundige effecten op lange termijn van blootstelling aan lage dioxinegehalten bij de mens zijn slechts beperkte gegevens aanwezig. Eventuele chronische gevolgen van de blootstelling via de moedermelk onttrekken zich aan de waarneming.

Er zijn op dit moment te weinig gegevens beschikbaar om een afgerond oordeel over de blootstelling aan dioxinen bij het geven van moedermelk mogelijk te maken.

Volgens oriënterende onderzoeken - in Nederland, Duitsland en Zweden verricht - blijkt de blootstelling aan dioxinen in moedermelk zich gedurende de relatief korte periode dat borstvoeding wordt gegeven aanzienlijk boven het niveau te bevinden dat voor een geheel leven als dagelijkse dosis aanvaardbaar kan worden geacht (grenswaarde). Deze grenswaarde is gebaseerd op een chronische proef met 2,3,7,8-TCDD met ratten, waarbij een ruime veiligheidsfactor (250 in plaats van de gebruikelijke 100) is toegepast. Mede op grond van het grote aantal onzekerheden bij de toxicologische beoordeling (combinatiewerking, schatting van de toxiciteit door middel van toxiciteits-equivalenten, onzekerheid over de halfwaarde tijd) is de commissie van mening dat het hanteren van een ruime veiligheidsfactor (van 250) verantwoord is.

Bij het gebruik van moedermelk wordt het optreden van risicoverhoging voor ontwikkelingsstoornissen bij de mens bij aanwezigheid van de huidige hoeveelheid dioxinen op basis van het beschikbare dierexperimentele onderzoek niet waarschijnlijk geacht. Het is echter nooit mogelijk te stellen dat een risico totaal verwaarloosbaar is.

In zijn afweging concludeert de commissie dat de beschikbare gegevens geen aanleiding vormen om het geven van borstvoeding te ontraden.

Dioxinen zijn milieuvreemd; hun aanwezigheid in het milieu is ongewenst. Dioxinen behoren niet in moedermelk.

De commissie toont haar bezorgdheid over de situatie door te vragen om nader wetenschappelijk onderzoek naar de werking van dioxinen (combinatiewerking bij mens en dier, perinataal onderzoek bij de mens en onderzoek naar de werking van geringe hoeveelheden op lange termijn bij de mens) en krachtig aan te dringen op identificatie en kwantificering van bronnen waardoor gerichte maatregelen ter voorkoming van verdere verspreiding van deze stoffen in het milieu, kunnen worden getroffen.

De commissie beseft dat aan het gevraagde onderzoek niet geringe kosten zijn verbonden; zij dringt daarom aan op goede, systematische onderzoeksplannen, bij voorkeur in internationaal verband.

Conclusie

De commissie constateert dat er geen aanleiding is om het geven van borstvoeding te ontraden.

Aanbevelingen

De commissie is bezorgd over de huidige situatie: dioxinen behoren niet in het milieu en ook niet in de moedermelk.

De commissie dringt krachtig aan op een niet aflatende zorg van de overheid voor het milieu.

Identificatie en kwantificering van bronnen van PCDD's en PCDF's - met speciale aandacht voor de 'precursors' - zullen gerichte maatregelen ter voorkoming van verdere verspreiding van de stoffen in het milieu mogelijk moeten maken.

Aanvullend wetenschappelijk onderzoek naar de werking van dioxinen, zoals dierexperimenteel onderzoek naar combinatiewerking, onderzoek naar de werking in de

.....

perinatale periode bij de mens en onderzoek bij de mens naar de werking van geringe hoeveelheden op lange termijn zouden een betere inschatting van het risico betreffende de verontreiniging van het milieu (en moedermelk) met PCDD's en PCDF's mogelijk kunnen maken. De commissie realiseert zich echter dat dit buitengewoon kostbaar en voor een gedeelte onderzoektechnisch moeilijk uitvoerbaar is; het accent zal daarom moeten liggen op onderzoek gericht op het terugdringen van PCDD's en PCDF's in het milieu.

Teneinde de niet geringe kosten die aan de genoemde onderzoeken zijn verbonden te beperken dringt de commissie aan op goede systematische onderzoekplannen, bij voorkeur in internationaal verband.

LITERATUUR

- Abb89 Abbott BD, Birnbaum LS. Cellular alterations and enhanced induction of cleft palate after co-administration of retinoic acid and TCDD. Toxicol Appl Pharmacol 1989; 99: 287-301.
- Ass89 Assimakopoulos PA, Ioannides KG, Pakou AA, et al. Radiocesium levels measured in breast milk one year after the reactor accident at Chernobyl. Health Phys 1989; 56: 103-6.
- Ayr85 Ayres SM, Webb KB, Evans RG, Mikes J. Is 2,3,7,8-TCDD (dioxin) a carcinogen for humans? Environ Health Perspect 1985; 62: 329-35.
- Bal90 Ball M, Pöpke O, Lis A. Polychlordibenzodioxine und Polychlordibenzofurane in Cigarettenrauch. Beiträge zur Tabakforschung International 1990; 14: 393-402.
- Bai91 Bailar III JC. How dangerous is dioxin? New Engl J Med 1991; 324: 260-2.
- Bas77 Bastomsky CH. Enhanced thyroxine metabolism and high uptake goiters in rats after a single dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Endocrinology 1977; 101: 292-96.
- Bau86 Bauchner H, Leventhal JM, Shapiro ED. Studies of breastfeeding and infections. How good is the evidence? JAMA 1986; 256: 887-92.
- Bec89 Beck H, Drob A, Mathar W. 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl in human fat and milk samples. Chemosphere 1989; 19: 1805-10.
- Bie89 Biegel L, Harris M, Davis D, et al. 2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl as a 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin antagonist in C57BL/6J mice. Toxicol Appl Pharmacol 1989; 97: 561-71.
- Bir89a Birnbaum LS, Harris MW, Crawford DP, Morrissey RE. Teratogenic effects of polychlorinated dibenzofurans in combination in C57BL/6N mice. Toxicol Appl

-
- Pharmacol 1987; 91: 246-55.
- Bir89b Birnbaum LS, Harris MW, Stocking LM, et al. Retinoic acid and 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin selectively enhance teratogenesis in C57BL/6N mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989; 98: 487-500.
- Boe89 de Boer J. Organochlorine compounds and bromodiphenyl-ethers in livers of Atlantic cod (*Gadus morhua*) from the North Sea 1977-1987. *Chemosphere* 1989; 18: 2131-40.
- Bog89 van den Bogaard CJM. Beschermt borstvoeding tegen ziekte? Een onderzoek in vier huisartspraktijken naar beschermende effecten van borstvoeding. (Proefschrift). Nijmegen: KUN, 1989.
- Bol89 Bol J, van den Berg M, Seinen W. Interactive effects of PCDD's, PCDF's and PCB's as assessed by the E.L.S.-bioassay. *Chemosphere* 1989; 19: 899-906.
- Bou90 Bouwman CA, Seinen W, Koppe JG, van den Berg M. Effects of 2,3,7,8-TCDD or 2,2',4,4',5,5'-HxCB on vitamin K dependent blood coagulation factors in male and female germfree WAG/RIJ-rats. Organohalogen compounds, Vol. 1: Dioxin '90-EPRI-SEMINAH. Toxicology, Environment, Food exposure-risk (Hutzinger O and Fiedler H eds). Bayreuth: Ecoinforma Press 1990: 59-62.
- Bow87 Bowman RE, Schantz SL, Ferguson SA. Controlled exposure of female rhesus monkeys to 2,3,7,8-TCDD; cognitive behavioral effects in their offspring. *Chemosphere* 1990; 20: 1103-8.
- Bre91 Bremmer HJ. Bronnen van dioxines in Nederland. Bilthoven: RIVM 1991. (RIVM-rapport; nr 730501014).
- Bro86a Broomhall J, Kovar IZ. Environmental pollutants in breast milk. Vol. VI. London: 1986; no. 1-4: 311-37.
- Bro86b Brouwer A, van den Berg KJ. Binding of a metabolite of 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl to transthyretin reduces serum vitamin A transport by inhibiting the formation of the protein complex carrying both retinol and thyroxin. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986; 85: 301-12.
- Bro89a Brouwer A. Inhibition of thyroid hormone transport in plasma of rats by polychlorinated biphenyls. *Arch Toxicol Suppl* 1989; 13: 440-5.
- Bro89b Brouwer A, Hakansson H, Kukler A, et al. Marked alterations in retinoid homeostasis of Sprague-Dawley rats induced by a single i.p. dose of 10 µg/kg of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol* 1989; 58: 267-83.

-
- Bru89 Bruckmann P, Hackhe K, Ball M, et al. Degassing of PBDD/PBDF's from a television set, and PBDD/PBDF levels after a fire in a stock house - two case studies. Workshop on brominated aromatic flame retardants. Skokloster, Sweden, 24-26 October 1989.
- Cha89 Chandra RK, Puri S, Hamed A. Influence of maternal diet during lactation and use of formula feeds on development of atopic eczema in high risk infants. Br Med J 1989; 299: 228-30.
- Che90 Chlorinated dioxins and related compounds. Proceedings of the ninth International Symposium held in Toronto, Ontario, Canada 17-22 September 1989 (Birmingham B, Gilman A, Clement R, Tashiro C, eds). Chemosphere 1990; 20: nos. 7-9.
- Cla83 Clark DA, Sweeney G, Safe S, et al. Cellular and genetic basis for suppression of cytotoxic T-cell generation by halo-aromatic hydrocarbons. Immunopharmacology 1983; 6: 143-53.
- Czu86 Czuczwa JM, Hites RA. Airborne dioxins and dibenzofurans: sources and fates. Environ Sci Technol 1986; 20: 195-200.
- Dad89 Dadak CH, Kosian K, Rauscher G, Hefner A, Steger F. Radioaktive Belastung in der Perinatalperiode nach dem Reaktorunfall in Tschernobyl. Geburtshilfe Frauenheilk 1989; 49: 169-71.
- Dag.. Dagnelie PC, Staveren WA. Diet, smoking, and contaminant levels in breast-milk. Aangeboden ter publicatie.
- Dav87 Davies D, Mes J. Comparison of the residue levels of some organochlorine compounds in breast milk of the general and indigenous Canadian population. Bull Environ Contam Toxicol 1987; 39: 743-9.
- Da89 Davis D, Safe S. Dose-response immunotoxicities of commercial polychlorinated biphenyls (PCBs) and their interaction with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Toxicol Lett 1989; 48: 35-43.
- Den86 Denison MS, Vella LM, Okey AB. Structure and function of the Ah receptor for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. J Biol Chem 1986; 261: 3987-95.
- Den89 Denison MS, Vella LM, Okey AB. Ah receptor for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rat liver: lack of sensitivity to alkaline phosphatase when compared with that of glucocorticoid receptor. Arch Biochem Biophys 1989; 273: 458-65.

-
- DGA89 Directoraat Generaal van de Arbeid, (SOZA). Schadelijke effecten van stoffen op voortplanting en nageslacht, anders dan via de inwerking op het erfelijk materiaal indien deze bekend is. Een literatuurstudie. Voorburg: SOZA Directoraat Generaal van de Arbeid, 1989. (Rapport S73-1).
- Dum89 Dumler R, Thoma H, Lenoir D, Hutzinger O. PBDF and PBDD from the combustion of bromine containing flame retarded polymers: a survey. Chemosphere 1989; 19: 2023-31 (en hierin geciteerde referenties).
- Egm89 van Egmond HP, van Top HJ. RIVM; persoonlijke mededeling, juni 1989.
- Fin91 Fingerhut MA, Halperin WE, Marlow DA, et al. Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-TCDD. New Engl J Med 1991; 324: 212-8.
- Flo89 Flodström S. Thesis. Stockholm: Repro Print AB 1989; ISBN 91-7900-903-4.
- Gas84 Gasiewicz TA, Rucci G. International journal of experimental and clinical pharmacology. Mol Pharmacol 1984; 26: 90-8.
- GB82 Anoniem. Geneesmiddelen in de moedermelk. Geneesmiddelenbull 1982; 16 (7).
- GHI87 Geneeskundige Hoofdinspectie van de Volksgezondheid (GHI). Borstvoeding. Rijswijk: GHI 1987. (GHI Bulletin, juni 1987).
- Gla90 Gladen BC, Taylor JS, Wu YC, et al. Dermatological findings in children exposed transplacentally to heat-degraded polychlorinated biphenyls in Taiwan. Br J Dermatol 1990; 122: 799-808.
- Gol89 Goldstein JA, Safe S. Mechanism of action and structure-activity relationships for the chlorinated dibenzo-p-dioxins and related compounds. In: Kimbrough RD, Jensen AA, red. Halogenated biphenyls, terphenyls, naphthalenes, dibenzodioxins and related products. Amsterdam: Elsevier Sci Publ, 1989; 239-93.
- Gor87 Gorski JR, Rozman K. Dose-response and time course of hypothyroxinemia and hypoinsulinemia and characterization of insulin hypersensitivity in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-treated rats. Toxicology 1987; 44: 297-307.
- GR85 Gezondheidsraad. Commissie Moedermelk. Eerste advies inzake de kwaliteit van moedermelk. Den Haag: Gezondheidsraad 1985; publikatie nr 1985/17.

- GR86 Gezondheidsraad. Commissie Moedermelk. Tweede advies inzake de kwaliteit van moedermelk. Den Haag: Gezondheidsraad 1986; publikatie nr 1986/34.
- Gro88 Groopman JD, Cain LG, Kensler TW. Aflatoxin exposure in human populations: measurements and relationship to cancer. *CRC Crit Rev Toxicol* 1988; 19: 113-45.
- Gup83 Gupta BN, McConell EE, Goldstein JA, et al. Effects of a polybrominated biphenyl mixture in the rat and mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983; 68: 1-18.
- Hab86 Habicht JP, DaVanzo J, Butz WP. Does breastfeeding really save lives, or are apparent benefits due to biases? *Am J Epidemiol* 1986; 123: 279-90.
- Han88 Hanawa Y, Maki M, Murata B, et al. The second nation wide survey in Japan of vitamin K deficiency in infancy. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 472-7.
- Hat89 Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, et al. Effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation upon allergic manifestations in infants. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 27-32.
- Hee84 Heeschen W. Schadstoffe (Rückstände und Verunreinigungen) in Frauenmilch. *Gynäkol Geburtshilfe* 1985; 132: 811-3.
- Hei82 van der Heijden CA, Knaap AGAC, Kramers PGN, Logten
1980 MJ. Evaluatie van de carcinogeniteit en mutageniteit van 2,3,7,8-tetrachloordibenzo-p-dioxine (TCDD); classificatie en normstelling. Bilthoven: RIVM 1982.
- Hen86 Henry EC, Gasiewicz TA. Effects of thyroidectomy on
1986 the Ah receptor and enzyme inducibility by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat liver. *Chem Biol Interact* 1986; 59: 29-42.
- Hof86 Hoffman RE, Stehr-Green PA, Webb KB, et al. Health
1986 effects of long-term exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *JAMA* 1986; 255: 2031-8.
- Hol89 Holder JW, Menzel HM. Analysis of 2,3,7,8-TCDD tumor
1989 promotion activity and its relationship to cancer. *Chemosphere* 1989; 19: 861-8.
- Hoo90a Hoogerbrugge R, Liem AKD, Jong APJM de, et al.
1990 Proceedings EEC-Cost 641 Workshop, Umweltbundesamt, Berlin, november 1990.
- Hoo90b Hoogerbrugge R, de Jong APJM, Liem AKD, et al. Pattern
1990 recognition on relative amounts of polychlorinated dioxines and furans found in cow's milk in the Netherlands. In: *Multivariate statistical techniques for*

-
- environmental sciences (CEC Water Pollution Research Report 22; K Seip and B Vigerust, Eds). Brussels: E Guyot SA 1990: 170-8.
- Hoo91 Hoogerbrugge R, de Jong APJM, Liem AKD, et al. Sampling and measurement strategies to investigate levels of dioxins emitted by waste incinerators. In: Analytical approaches and strategies for dealing with environmental accidents (CEC Water Pollution Research Report 26; P Henschel, Ed). Brussels: E Guyot SA 1991: 90-6.
- Hou90 Houk VN. Effects: Humans. Chapter 7. WHO consultation on Tolerable Daily Intake from food of PCDDs and PCDFs. Bilthoven, the Netherlands, 4-7 December 1990.
- How90 Howie PW, Forsyth JS, Ogston SA, et al. Protective effect of breast feeding against infection. Br Med J 1990; 300: 11-6.
- Jaa89 van Jaarsveld JA, Onderdelinden D. Verspreiding en depositie van dioxinen, dibenzofuranen en zware metalen geëmitteerd door een afvalverbrandingsinstallatie. Bilthoven: RIVM 1989. (RIVM-rapport nr 738473007).
- Jac85 Jacobson SW, Fein GG, Jacobson JL, et al. The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. Child Develop, 1985; 56: 853-60.
- Jac89 Jacobson JL, Humphrey HEB, Jacobson SW, et al. Determinants of polychlorinated biphenyls (PCBs), polybrominated biphenyls (PBBs) and dichlorodiphenyl trichloro-ethane (DDT) levels in the sera of young children. Am J Publ Health 1989; 79: 1401-4.
- Jac90a Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HEB. Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. J Pediatr 1990; 116: 38-45.
- Jac90b Jacobson JL, Jacobson SW. Effects of exposure to PCBs and related compounds on growth and activity in children. Neurotoxicol Teratol 1990; 12: 319-26.
- Jon89a de Jong APJM, Liem AKD, Boer AC den, et al. Vervolgonderzoek dioxinen in koemelk van melkveebedrijven bij Vlaardingen (Lickebaertgebied). Bilthoven: RIVM 1989 (RIVM-rapport nr 748704027).
- Jon89b de Jong APJM, Liem AKD, Rijnveld R, et al. Dioxinegehalten in koemelk afkomstig van melkveebedrijven in de omgeving van kabelafbranderijen te Culemborg. Bilthoven: RIVM 1989. (RIVM-rapport nr 748704029).

-
- Jon89c de Jong APJM, Kootstra PR, Buuren H van, et al. Vervolgonderzoek dioxinen in koemelk van melkveebedrijven in het Lickebaertgebied, binnen- en buitenblokkers. Bilthoven: RIVM 1989. (RIVM-rapport nr 748704030).
- Jon90a de Jong APJM, Liem AKD, Marsman JA, et al. Dioxinen in koemelk afkomstig van melkveebedrijven in de nabijheid van de afvalverbrandingsinstallaties te Zaandam en Alkmaar. Vervolgonderzoek. Bilthoven: RIVM 1990. (RIVM-rapport nr 730501001).
- Jon90b de Jong APJM, Liem AKD, Kootstra PR, et al. Dioxinen in uit België geïmporteerde verpakte melk en melkprodukten. Bilthoven: RIVM 1990. (RIVM-rapport nr 730501002).
- Jon90c de Jong APJM, Liem AKD, Theelen RMC. Verslag van Dioxin 89. Ninth International Symposium on Chlorinated Dioxins and Related Compounds, 17-22 september 1989, Toronto, Canada. Bilthoven: RIVM 1990.
- Jon90d de Jong APJM, Liem AKD, Kootstra PR, et al. Dioxinen in vlees en slachtprodukten van slachtdieren uit het Lickebaertgebied en de omgeving van kabelbranderijen te Culemborg. Bilthoven: RIVM 1990. (RIVM-rapport nr 730501004).
- Jon91 de Jong APJM, Liem AKD, Hoogerbrugge R, van 't Klooster HA. Analyse van dioxinen in koemelk. Chemisch Magazine 1991: 307-17.
- Kaa91 van Kaam AHLC, Esseboom-Koopman C, Sulkers EJ, et al. Polychloorbifenylen (PCB's) in moedermelk, vetweefsel, plasma en navelstrengbloed; gehalten en correlaties. Ned Tijdschr Geneesk 1991; 135: ter perse.
- Kim89 Kimbrough RD, Grandjean P. Occupational exposure. In: Kimbrough RD, Jensen AA, red. Halogenated biphenyls, terphenyls, naphthalenes, dibenzodioxin and related products. Amsterdam: Elsevier Sci Publ 1989: 485-507.
- Kim90 Kimbrough RD. How toxic is 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin to humans? J Toxicol Environ Health 1990; 30: 261-71.
- Klo89a Klooster HA van 't, Sein AA, Liem AKD, et al. Dioxinen in koemelk afkomstig van melkveebedrijven in de nabijheid van de gemeentelijke afvalverwerkingsinrichting Amsterdam-Noord. Bilthoven: RIVM 1989. (RIVM-rapport nr 748704025).
- Klo89b Klooster HA van 't, Liem AKD, Jong APJM de, et al. Dioxinen in koemelk afkomstig van melkveebedrijven in de nabijheid van negen afvalverbrandingsinstallaties in Nederland. Bilthoven: RIVM 1989. (RIVM-rapport nr 748704026).

-
- Koc78 Kociba RJ, Keyes DG, Beyer JE, et al. Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978; 46: 279-303.
- Koo90a Kootstra PR, de Jong APJM, Liem AKD, et al. Monitoring van dioxinen in koemelk in risicogebieden. Deelrapport. Bilthoven: RIVM 1990. (RIVM-rapport nr 730501012).
- Koo90b Kootstra PR, de Jong APJM, Liem AKD, et al. Monitoring van dioxinen in koemelk in risicogebieden. Deelrapport II. Bilthoven: RIVM 1990. (RIVM-rapport nr 730501023).
- Koo90c Kootstra PR, de Jong APJM, Liem AKD, et al. Dioxinegehalten in melk afkomstig van koeien uit de Bommelerwaard. Bilthoven: RIVM 1990. (RIVM-rapport nr 730501019).
- Koo91a Kootstra PR, Liem AKD, Hoogerbrugge R, de Jong APJM. Monitoring van dioxinen in koemelk in risicogebieden. Deelrapport III. Bilthoven: RIVM 1991. (RIVM-rapport nr 730501030).
- Koo91b Kootstra PR, Liem AKD, Hoogerbrugge R, de Jong APJM. Monitoring van dioxinen in koemelk in risicogebieden. Deelrapport IV. Bilthoven: RIVM 1991. (RIVM-rapport nr 730501033).
- Kop89a Koppe JG. Dioxins and furans in the mother and possible effects on the fetus and newborn breast-fed baby. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989; 360: 146-53.
- Kop89b Koppe JG, Pluim P, Olie K. Breastmilk, PCBs, dioxins and vitamin K deficiency: discussion paper. *J Royal Soc Med* 1989; 82: 416-9.
- Kop91 Koppe JG, Pluim HJ, Olie K, van Wijnen J. Borstvoeding, PCB's en dioxinen. *Tijdschr Kindergeneeskde* 1991; 59: 9-15.
- Kov84 Kovar MG, Serdula MK, Marks JS, Fraser DW. Review of the epidemiologic evidence for an association between infant feeding and infant health. *Pediatrics Suppl* 1984: 615-38.
- LAC89 Landbouwadviscommissie (LAC). Jaarverslag 1988. Milieukritische stoffen, Samenvatting; bijlage 1.1. Den Haag: Ministerie van Landbouw en Visserij 1989.
- Lan90 Lan SJ, Yen YY, Lan JL, et al. Immunity of PCB transplacental Yu-Cheng children in Taiwan. *Bull Environ Contam Toxicol* 1990; 44:224-9.

- Lar88 Larsen JChr. Scientific Advisory Committee to examine the toxicity and ecotoxicity of chemicals; Toxicology Section. A critical summary of information available on dioxin toxic equivalency. Luxembourg: Scientific Advisory Committee 1988.
- Lie89a Liem AKD, de Jong APJM, Marsman JA, et al. Bestrijdingsmiddelen en industriële contaminanten in moedermelk - deelrapport 1: polygechloreerde bifenylen, dibenzo-p-dioxinen en dibenzofuranen. Bilthoven: RIVM 1989. (RIVM-rapport nr 638815001).
- Lie89b Liem AKD, Olie K, de Jong APJM, et al. Dioxinen en dibenzofuranen in koemelk afkomstig van melkveebedrijven in het Rijnmondgebied en enkele andere locaties in Nederland. Bilthoven: RIVM 1989. (RIVM-rapport nr 748762001).
- Lie89c Liem AKD, de Jong APJM, Jennissen JWM, et al. Dioxinen in koemelk afkomstig van melkveebedrijven in de nabijheid van een afvalverbrandingsinstallatie te Duiven. Bilthoven: RIVM 1989. (RIVM-rapport nr 748704031).
- Lie90a Liem AKD, de Jong APJM, Marsman JA, et al. A rapid clean-up procedure for the analysis of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in milk samples. Chemosphere 1990; 20 (nos 7-9): 843-50.
- Lie90b Liem AKD, Hoogerbrugge R, Kootstra PR, et al. Levels and patterns of dioxins in cow's milk in the vicinity of municipal waste incinerators and metal reclamation plants in the Netherlands. Proceedings Dioxin '90, Organohalogen Compounds 1990; 1: 567-70.
- Lie91 Liem AKD, Theelen RMC, Slob W, et al. Dioxinen en planaire PCB's in voeding. Gehalten in voedingsproducten en inname door de Nederlandse bevolking. Bilthoven: RIVM 1991. (RIVM-rapport nr 730501034).
- Lin88 Lindström GUM, Sjöström M, Swanson SE et al. Multivariate statistical approach to a data set of dioxin and furan contaminations in human milk. Bull Environ Contam Toxicol 1988; 40: 641-6.
- LT89 Anoniem. Symposium over zware metalen in de landbouw. Landbouwkundig Tijdschr 1989; 101: 26-48
- McK86 McKinney JD, Chae K, Oatley SJ, Blake CCF. Molecular interactions of toxic chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans with thyroxine binding prealbumin. J Med Chem 1985; 28: 375-81.
- Mes89 Mes J, Newsome WH, Conacher HBS. Determination of some specific isomers of polychlorinated biphenyl congeners in fatty foods of the Canadian diet. Food Addit Contam 1989; 6: 365-75.

-
- Mie88 Miethke H, Heffter A, Hörtig W. Humanmilch - Untersuchungen 1980-1986. Dtsch Lebensmittel Rundsch 1988; 84: 137-43.
- Moc86 Mocarelli P, Marocchi A, Brambilla P, et al. Clinical laboratory manifestations of exposure to dioxin in children. JAMA 1986; 256: 2687-95.
- Moc89 Mocarelli P. The Seveso, Italy, 2,3,7,8-TCDD incident. Paper presented at the Fourth Environmental Health Conference; San Antonio, Texas, June 23 1989.
- Mon90 Monnens LAH, Cornelissen EAM. Vitamine K-profylaxe noodzakelijk bij de jonge zuigeling. Ned Tijdschr Geneeskd 1990; 134: 1630-2.
- Mül88 Müller R, Lach G, Parlar H. Vergleichende Untersuchungen über das Vorkommen von Toxaphenrückständen. Chemosphere 1988; 17: 2289-98.
- Mus88 Mussalo-Rauhamaa H, Pyysalo H, Antervo K. Relation between the content of organochlorine compounds in finnish human milk and characteristics of the mothers. J Toxicol Environ Health 1988; 25: 1-19.
- Mut89 Muto H, Takizawa Y. Dioxins in cigarette smoke. Arch Environ Health 1989; 44: 171-74.
- NAT88 North Atlantic Treaty Organization (NATO), Committee on the Challenges of Modern Society. Pilot study on international information exchange on dioxins and related compounds. Brussels: NATO 1988. (Report nr 176).
- NDB89 Het rapport van de Nordic Countries: Nordisk Dioxin-risk Bedömning. 1988 (zie Engelse samenvatting). De belangrijkste conclusies staan ook in: Chemosphere 1989; 19: 603-8.
- Nie86 Niessen KH. Die toxikologische Situation auf dem Gebiet der Säuglings- und Kinderernährung. Monatsschr Kinderheilkd 1986; 134: 403-8.
- Nor83 Norén K. Levels of organochlorine contaminants in human milk in relation to the dietary habits of the mothers. Acta Paediatr Scand 1983; 72: 811-6.
- Nor88 Norén K. Changes in the levels of organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls, dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in human milk from Stockholm, 1972-1985. Chemosphere 1988; 17: 39-49.
- Nor90 Norén K. Coplanar polychlorinated biphenyls in Swedish human milk. Chemosphere 1990; 20: 935-41.

- PEG89 Economisch en Sociaal Comité. Advies over het voorstel voor een richtlijn van de Raad betreffende de verwijdering van polychloorbifenylen (PCB) en polychloorterfenylen (PCT). Publikatiebl Eur Gemeenschappen 1989. (nr C 139/1).
- Pie85 Pieters JJL. Notitie over metalen in moedermelk. Persoonlijke mededeling. 18 oktober 1985.
- Ple90 Ples T, Karmaus W. Decreased growth of children due to nutritional intake of polychlorinated dibenzo-dioxins and dibenzo-furans in Germany (FRG). Paper presented at the XIIth scientific meeting of IEA, Los Angeles, USA, August 1990. (IEA Abstract nr 448).
- Poi88 Poitras BJ, Keller WC, Elves RG. Estimation of chemical hazards in breast milk. Aviat Space Environ Med 1988; 59: A87-92.
- Pol79 Poland A, Greenlee WF, Kende AS. Studies on the mechanism of action of the chlorinated dibenzo-p-dioxins and related compounds. Ann NY Acad Sci 1979; 320: 214-30.
- Pol80 Poland A, Glover E. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: segregation of toxicity with the Ah locus. Mol Pharmacol 1980; 17: 86-94.
- Pol82 Poland A, Knutson JC. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzop-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons: examination of the mechanism of toxicity. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1982; 22: 517-54.
- Ric86 Rickenbacher U, McKinney JD, Oatley SJ, Blake CCF. Structurally specific binding of halogenated biphenyls to thyroxine transport protein. J Med Chem 1986; 29: 641-8.
- RIV89 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Onderzoek emissies afvalverbrandingsinstallaties. Eindrapport. Bilthoven: RIVM 1989. (RIVM-rapport nr 738473006).
- Rog89a Rogan WJ, Miller RW. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls. Lancet 1989; ii: 1216.
- Rog89b Rogan WJ et al. Yu-Cheng. In: Kimbrough RD, Jensen AA, red. Halogenated biphenyls, terphenyls, naphthalenes, dibenzodioxin and related products. Amsterdam: Elsevier Sci Publ 1989: 401-15.
- Rog90 Rogan WJ, Gladen BC. Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and child development at 18 & 24 months. Society Pediatric Research, abstract 569, Ped Res 27, 97A, 1990.

- Rog91 Rog WJ, Blanton PJ, Portier CJ, Stallard E. Should the presence of carcinogens in breast milk discourage breast feeding? Regul Toxicol Pharmacol 1991; 13: 228-40.
- Rom87 Romkes M. Effects of 2,3, 7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on hepatic and uterine estrogen receptor levels in rats. Toxicol Appl Pharmacol 1987; 87: 306-14.
- SAC88 Scientific Advisory Committee, Toxicology Section. TCDD-equivalents. Brussels, Scientific Advisory Committee, 26 October 1988.
- Saf84 Safe S. Polychlorinated biphenyls (PCB's) and polybrominated biphenyls (PBB's): biochemistry, toxicology, and mechanism of action. Crit Rev Toxicol 1984; 13: 319-96.
- Sch86 Schantz SL, Laughlin NK, van Valkenberg HC, Bowman RE. Maternal care by rhesus monkeys of infant monkeys exposed to either lead or 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Neurotoxicology 1986; 7: 637-50.
- Sch88 Schramel P, Lill G, Hasse S, Klose B-J. Mineral- and trace element concentrations in human breast milk, placenta, maternal blood, and the blood of the newborn. Biol Trace Elem Research 1988; 16: 67-75
- Sch90 Schmidt E, Bergmann KE, Grüttner R, et al. Dioxin in der Muttermilch. Kinderarzt 1990; 11: 1633.
- Sei89a Sein AA, Sluijmers JJ, Verhagen EJH. Onderzoek emissies afvalverbrandingsinstallaties - bijlagen bij het eindrapport. Bilthoven: RIVM 1989. Addendum bij RIVM-rapport nr 738473006.
- Sei89b Sein AA, Sluijmers JJ, Verhagen EJH. Onderzoek emissies afvalverbrandingsinstallaties - eindrapport. Bilthoven: RIVM 1989. (RIVM-rapport nr 738473006).
- Sel89 Sellström U, Andersson R, Asplund L, et al. Anthropogenic brominated aromatics in the Swedish environment. Workshop on brominated aromatic flame retardants, Skokloster, Sweden, 24-26 October 1989.
- Sie87 Sielken RL. Quantitative cancer risk assessments for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). Fed Chem Toxic 1987; 25: 257-67.
- Sik89 Sikorski R, Paszkowski T, Radomanski T, Szkoda J. Cadmium contamination of early human milk. Gynecol Obstet Invest 1989; 27: 91-3.
- Sin88 Singh PP, Chawla RP. Insecticide residues in total diet samples in Punjab, India. Sci Total Environ 1988; 76: 139-46.

- Ske88 Skerfving S. Mercury in women exposed to methylmercury through fish consumption, and in their newborn babies and breast milk. Bull Environ Contam Toxicol 1988; 41: 475-82.
- Ske89 Skene SA, Dewhurst IC, Greenberg M. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans: the risks to human health; a review. Human Toxicol 1989; 8: 173-203.
- Smi87 Smith AH. Infant exposure assessment for breastmilk dioxins and furans derived from waste incineration emissions. Risk Anal 1987; 7: 347-53.
- Sta85 Stacey C, Tatum T. House treatment with organochlorine pesticides and their levels in human milk -Perth, Western Australia. Bull Environ Contam Toxicol 1985; 35: 202-8.
- Tar88 Tarkowski S, Yrjänheikki E. WHO Coordinated intercountry studies on levels of PCB's, PCDD's and PCDF's in mothers' milk. WHO Regional Office for Europe. Extended abstract submitted to Dioxin '88. Copenhagen: WHO Regional Office 1988.
- The89 Theelen RMC. Humane blootstelling aan dioxinen en furanen en bijdrage van afvalverbrandingsinstallaties aan deze blootstelling door depositie van vliegstof. Bilthoven: RIVM 1989. (RIVM-rapport nr 738473009).
- Tho88 Thoma H. PCDD/F-concentrations in chimney soot from house heating system. Chemosphere 1988; 17: 1369-79.
- Til90a Tilson HA. Polychlorinated biphenyls and the developing nervous system: cross-species comparisons. Neurotoxicol Teratol 1990; 12: 239-48.
- Til90b Tilson HA. Neurotoxicology in the 1990's. Neurotoxicol Teratol 1990; 12: 293-300.
- Tra88 Travis CC, Hattemer-Frey HA, Arms AD. Relationship between dietary intake of organic chemicals and their concentrations in human adipose tissue and breastmilk. Arch Environ Contam Toxicol 1988; 17: 473-8.
- UK89 Department of the environment, Central Directorate of Environmental Protection. Dioxins in the Environment. Report of an Interdepartmental Working group on polychlorinated dibenzo-para-dioxins (PCDDs) and polychlorinated dibenzofurans (PCDFs). London: HMSO 1989. (Pollution Paper nr 27).
- Vos73 Vos JG, Moore JA, Zink JG. Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the immune system of laboratory animals. Environ Health Perspect 1973; 5: 149-62.

-
- Vos87 Vos JG, Penninks AH. Dioxin and organotin compounds as model immunotoxic chemicals. In: de Matteis F, Lock EA, red). Selectivity and molecular mechanisms of toxicity. London: MacMillan Press 1987: 85-102.
- Vos89 Vos JG, Luster MI. Immune alterations. In: Kimbrough RD, Jensen AA, red. Halogenated biphenyls, terphenyls, naphthalenes, dibenzodioxins and related products. Amsterdam: Elsevier Sci Publ 1989: 295-322.
- VRO89 VROM. Richtlijn Afvalverbrandingsinrichtingen voor huishoudelijke afvalstoffen, het daarmee gelijkgestelde grof afval, alsmede voor de van bedrijven afkomstige afvalstoffen, welke tezamen met de verzamelde huishoudelijke afvalstoffen zullen worden verbrand. Leidschendam: Ministerie VROM 1989.
- Waa89 de Waard H. Persoonlijke mededeling, 18 december 1989.
- War89 Ward GM. Recent research involving the transfer of radionuclides to milk. J Dairy Sci 1989; 72: 284-7.
- Wat89 Watanabe I, Tatsukawa R. Anthropogenic brominated aromatics in the Japanese environment. Proceedings of the Workshop on brominated aromatic flame retardants. Skokloster, Sweden, 24-26 october 1989: 63-71.
- WHO87 WHO, Regional Office for Europe. PCB's, PCDD's and PCDF's: Prevention and control of accidental and environmental exposures. Copenhagen: FADL Publishers 1987 (Environmental Health Series nr 23).
- WHO88 WHO, Regional Office for Europe. PCB's, PCDD's and PCDF's in breast milk: assessment of health risks. Copenhagen: FADL Publishers 1988 (Environmental Health Series nr 29).
- WHO89 WHO, Regional Office for Europe. Levels of PCB's, PCDD's and PCDF's in breast milk. Results of WHO-coordinated interlaboratory quality control studies and analytical field studies (EJ Yrjänheikki, Ed). Copenhagen: FADL Publishers 1989 (Environmental Health Series nr 34).
- WHO90 WHO. Consultation on tolerable daily intake from food of PCDDs and PCDFs. Bilthoven, the Netherlands, 4-7 december 1990.
- Wil86 Wilhelmsson A, Wikström AC, Poellinger L. Polyanionic-binding properties of the receptor for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. J Biol Chem 1986; 261: 13456-63.
- Wri89 Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, et al. Breast feeding and lower respiratory tract illness in the first year of life. Br Med J 1989; 299: 946-9.

-
- WTF88 Werkgroep Toxiciteitsequivalentiefactoren. Voorstel tot een methode voor de beoordeling van de toxiciteit van mengsels van gehalogeneerde dibenzo-p-dioxinen en dibenzofuranen. Leidschendam: Werkgroep Toxiciteits-equivalentiefactoren 1988.
- Zob90 Thirty-four-year mortality follow-up of BASF employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after the 1953 accident. Int Arch Occup Environ Health 1990; 62: 139-57.
- Zor89a van Zorge JA. Toxiciteitsequivalentiefactoren PCB's. Persoonlijke mededeling, 12 september 1990.
- Zor89b van Zorge JA. Dioxines en roken. Persoonlijke mededeling, 1989.
- Zor89c van Zorge JA. Het gedrag van polybroombifenylen (PBB's) en polybroombifenyloxides (PBBO's) bij verbranding in AVI's van kunststoffen die deze brandvertragers bevatten. Persoonlijke mededeling 1989.
- Zor89d van Zorge JA, van Wijnen JH, Theelen RMC, et al. Assessment of the toxicity of mixtures of halogenated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans by use of toxicity equivalency factors (TEF). Chemosphere 1989; 19: 1881-95.
- Zor89e van Zorge JA. Borstvoeding een best begin. 2e Nationale conferentie van de La Leche League. Utrecht, 19 september 1989. Heerlen: La Leche League 1989.