
Dioxinen

Polygechloreerde dibenzo-*p*-dioxinen, dibenzofuranen en dioxine-achtige polychloorbifenylen

Aanbiedingsbrief

Dioxinen

Polygechloreerde dibenzo-*p*-dioxinen, dibenzofuranen en dioxine-achtige polychloorbifenylen

Gezondheidsraad: Commissie Risico-evaluatie van stoffen/dioxinen

aan:

de Minister en de Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

de Minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer

de Minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij

Nr 1996/10, Rijswijk, 6 augustus 1996

Deze publikatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad: Commissie Risico-evaluatie van stoffen/dioxinen. Dioxinen. Polygechloreerde dibenzo-*p*-dioxinen, dibenzofuranen en dioxine-achtige polychloorbifenylen. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1996; publikatie nr 1996/10

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands: Committee on Risk Evaluation of Substances/Dioxins. Dioxins. Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins, dibenzofurans and dioxin-like polychlorinated biphenyls. Rijswijk: Health Council of the Netherlands, 1996; publication no. 1996/10

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-116-0

Inhoud

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen 9

Executive summary 15

1 Inleiding 21

1.1 Stoffenbeleid in Nederland 21

1.2 Werkwijze van de commissie 22

1.3 Opzet 23

2 Algemene gegevens 25

2.1 PCDD's, PCDF's en PCB's: chemische structuur 25

2.2 Toxische-equivalentiefactoren (TEF's) en additiviteit 26

2.3 Werkingsmechanisme 30

2.4 Soortverschillen in gevoeligheid 31

2.5 Persistentie en accumulatie 32

3 Risico-evaluatie voor de mens 35

3.1 Inleiding 35

3.2 Gezondheidseffecten 36

3.3 Gezondheidskundige advieswaarde 46

3.4 Blootstelling 50

3.5 Conclusies en aanbevelingen 54

4 Risico-evaluatie voor ecosystemen en landbouwhuisdieren 55

4.1 Inleiding 55

4.2 Partiticoëfficiënten en accumulatie 57

4.3 Toxische effecten 59

4.4 Ecotoxicologische advieswaarden 63

4.5 Concentraties in het milieu 67

4.6 Risico's voor ecosystemen 68

4.7 Risico-evaluatie voor landbouwhuisdieren 68

5 Antwoord op de vragen van de ministers 73

5.1 Gezondheidskundige en ecotoxicologische advieswaarden en evaluatie van gezondheidsrisico's 73

5.2 2,3,7,8-TCDD niet-genotoxisch carcinogeen? 75

5.3 Perinatale blootstelling 76

5.4 Risicobeoordeling dioxinen en PCB's in samenhang? 77

Literatuur 79

Bijlagen 91

A Oordeel van de Commissie 'Beoordeling carcinogeniteit van stoffen' 93

B De aanvraag 103

C De commissies 105

D Wijze van literatuurverzameling 109

E Eerder door de Gezondheidsraad uitgebrachte adviezen over criteria- en basisdocumenten 111

F Begrippenlijst 113

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

Kader

Het Kernprogramma prioritaire stoffen van het Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer (VROM) is onderdeel van het regeringsbeleid ten aanzien van de 'meest milieubedreigende stoffen'. Het doel van dat beleid is het risico dat dergelijke stoffen opleveren voor de gezondheid en voor de structuur en functies van ecosystemen in elk geval te beperken tot een door de overheid gesteld maximaal 'toelaatbaar' niveau en zo mogelijk verder terug te dringen tot een 'verwaarloosbaar' niveau.

De minister van VROM vraagt sinds 1985 de Gezondheidsraad om door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) voorgestelde advieswaarden die overeenkomen met het genoemde maximaal toegestaan risiconiveau, te toetsen aan de stand der wetenschap. Voor de dioxine-achtige stoffen ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad een dergelijk verzoek van de ministers van VROM en van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) te zamen. Hij legde dit verzoek voor aan de Commissie 'Risico-evaluatie van stoffen', die ter beantwoording van de gestelde vragen werd uitgebreid met deskundigen op het gebied van de eigenschappen en de werking van dioxinen. De commissie heeft in overeenstemming met het verzoek van de bewindslieden ook de wetenschappelijke literatuur die ná publikatie van het RIVM-Basisdocument Dioxinen is verschenen (1992) in haar beschouwingen betrokken.

Over de vraag of dioxine-achtige stoffen kankerverwekkende eigenschappen hebben, heeft de Commissie 'Beoordeling carcinogeniteit van stoffen' van de Gezondheidsraad zich gebogen; de bevindingen van die commissie zijn in het voorliggende rapport verwerkt.

Effecten en advieswaarden

Dioxine-achtige stoffen zijn vrijwel altijd in het milieu aanwezig als mengsels van tal van polygechloroerde dibenzo-*p*-dioxinen (PCDD's), dibenzofuranen (PCDF's) en dioxine-achtige polychloorbifenylen (PCB's). Blootstelling aan deze verbindingen kan, afhankelijk van de dosis, op verscheidene manieren de gezondheid nadelig beïnvloeden. Veel onderzoek is verricht naar de kankerverwekkende eigenschappen van de stoffen en naar hun invloed op de voortplanting en de ontwikkeling voor en na de geboorte. Beïnvloeding van de ontwikkeling is blijkens deze onderzoeksgegevens het effect dat bij toenemende blootstelling, in het bijzonder bij jonge kinderen, als eerste wordt waargenomen. Neemt de blootstelling nog verder toe dan kan, vanaf een zekere waarde, ook het teweegbrengen van kanker niet meer worden uitgesloten.

Toxisch equivalent van een mengsel

De werkzaamheid van de diverse dioxine-achtige stoffen loopt nogal uiteen, maar wel staat vast dat zij op overeenkomstige wijze op lichaamcellen aangrijpen. Deze bevinding, gevoegd bij het feit dat de stoffen veelal in mengsels met uiteenlopende samenstelling voorkomen, heeft geleid tot een groepsgerichte benadering. Onderdeel van die benadering, waarbij de commissie zich aansluit, is het toekennen van een toxische-equivalentiefactor (TEF) aan elke dioxine-achtige stof. De TEF-waarde brengt de giftigheid ten opzichte van de giftigste verbinding van de groep, 2,3,7,8-tetrachloor-dibenzo-*p*-dioxine (2,3,7,8-TCDD), tot uitdrukking. Het toxische equivalent (TEQ_{TOTAAL}) van een mengsel van PCDD's, PCDF's en dioxine-achtige PCB's wordt bepaald door per individuele verbinding de aangetroffen concentratie te vermenigvuldigen met de betreffende TEF-waarde en de zo verkregen produkten te sommeren.

De commissie acht het TEF-concept toepasbaar bij het beoordelen en beteugelen van de risico's verbonden aan blootstelling van de mens en van dieren en ecosystemen. Experimentele gegevens geven aan dat de TEF's voor mensen, vissen en vogels aanzienlijk kunnen verschillen. De commissie meent daarom dat bij de ecotoxicologische risicoschatting andere TEF's moeten worden gebruikt dan bij de humaan-toxicologische. Zij onderschrijft de internationaal overeengekomen

TEF-waarden voor de mens. Om ecotoxicologische TEF's te kunnen gebruiken acht de commissie nader onderzoek nodig.

Mens

De overheid vindt dat een blootstelling gelijk aan de gezondheidkundige advieswaarde voor een bepaalde stof met redelijke zekerheid moet garanderen dat zich geen ongewenst effect voordoet op de gezondheid van de mens of diens nageslacht. In het geval van dioxine-achtige stoffen ziet de commissie als 'ongewenst effect' elke waargenomen verandering die direct of op langere termijn schadelijk is voor een organisme, alsmede elke, niet met zekerheid onschadelijke aanpassing of reactie van het organisme op de blootstelling aan deze stoffen. Voor de dioxine-achtige verbindingen leidt de commissie uit proefdiergegevens een gezondheidkundige advieswaarde voor de mens af van 1 picogram toxische equivalenten per kilogram lichaamsgewicht per dag. Deze waarde is een factor 10 lager dan het door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) aanbevolen en door het RIVM onderschreven getal. De commissie onderbouwt haar voorstel met de resultaten van ander, deels recenter, proefdieronderzoek dan waarop dat van de WHO berust. De commissie kwam op de volgende wijze tot de door haar voorgestelde waarde. Blootstelling aan dioxine-achtige stoffen leidt bij lage niveaus niet tot kanker. Bij die niveaus kan wel sprake zijn van andere ongewenste effecten. Zo zijn veranderingen gevonden in de cognitieve ontwikkeling van Rhesus-aper bij blootstelling van de moeder aan ongeveer 100 picogram per kilogram lichaamsgewicht per dag of meer. De moederaper ontwikkelden endometriose. In ander onderzoek nam men bij Marmoset-aper veranderingen in witte bloedcellen waar bij een overeenkomend blootstellingsniveau. De commissie beschouwt de waarde van 100 picogram per kilogram als het laagste niveau waarbij ongewenst geachte effecten zijn waargenomen.

Om uit de vermelde proefdiergegevens een gezondheidkundige advieswaarde voor de mens af te leiden, past de commissie extrapolatie- en veiligheidsfactoren toe. Uit dosis-responsrelaties voor effecten die bij ratten in het lage-dosisgebied zijn waargenomen, leidt zij een extrapolatiefactor van 'laagst waargenomen ongewenst effect' naar 'geen ongewenst effect' bij proefdieren af van 2. Toepassing van dit getal op de genoemde gegevens over apen leidt dan tot een 'geen ongewenst effect'-niveau van 50 picogram per kilogram lichaamsgewicht per dag. De commissie kiest vervolgens een factor 5 voor de extrapolatie van aap naar mens. De aap lijkt namelijk wat betreft de verdeling van PCDD's en PCDF's tussen lever en vetweefsel meer op de mens dan bijvoorbeeld de rat. Daarom gebruikt de commissie hier niet de gebruikelijke factor 10 voor extrapolatie vanuit gegevens over ratten. Verschillen in gevoeligheid

tussen mensen onderling (intraspeciesvariatie) brengt zij in rekening met de gebruikelijke veiligheidsfactor van 10.

Deze redenering leidt tot 1 picogram per kilogram lichaamsgewicht per dag als gezondheidkundige advieswaarde voor de mens.

Ecosystemen

Het overheidsbeleid is erop gericht de blootstelling zodanig te beperken dat met redelijke zekerheid minimaal 95% van de soorten in een ecosysteem geen schade zal ondervinden van de stof. Ecotoxicologische advieswaarden zijn hiervoor de basis. De commissie maakt bij de afleiding van ecotoxicologische advieswaarden gebruik van vaste extrapolatiefactoren, uitgaande van gegevens voor 2,3,7,8-TCDD bij een gevoelige soort.

De commissie heeft voor 2,3,7,8-TCDD in aquatische ecosystemen een ecotoxicologische advieswaarde afgeleid van 0,1 picogram per liter water en van 13 000 picogram per kilogram droge stof in het sediment. Bij het afleiden van deze waarden heeft zij rekening gehouden met de mogelijkheid van accumulatie van de stof in de voedselketens en de gevolgen daarvan voor vogels en zoogdieren.

Voor terrestrische ecosystemen stelt de commissie een ecotoxicologische advieswaarde voor van 2000 picogram 2,3,7,8-TCDD per kilogram droge stof. Ook in dit geval heeft de commissie rekening gehouden met accumulatie in de voedselketen.

Een belangrijk verschil tussen de hier afgeleide advieswaarden voor ecosystemen en de in het Basisdocument Dioxinen voorgestelde waarden is het feit dat de commissie zich beperkt tot 2,3,7,8-TCDD. Alleen voor deze stof zijn voldoende gegevens. Overigens is in aquatische ecosystemen de blootstelling aan bepaalde dioxine-achtige PCB's van groter belang.

Vergelijking van de blootstelling in Nederland met de advieswaarden

Mens

De blootstelling van de meeste volwassenen in Nederland bedraagt ongeveer 2 picogram aan toxische equivalenten van dioxine-achtige stoffen per kilogram lichaamsgewicht per dag. In het algemeen kan men stellen dat meer dan 90 procent van de blootstelling van de mens aan PCDD's, PCDF's en dioxine-achtige PCB's voortvloeit uit de consumptie van dierlijke vetten, waarvan de helft uit melk en melkprodukten. Baby's worden al vóór de geboorte en via de moedermelk blootgesteld aan deze stoffen. Hun blootstelling via de moedermelk, uitgedrukt per kilogram lichaamsgewicht per dag, kan aanmerkelijk hoger zijn dan die van volwassenen.

Deze blootstellingsgegevens kan men afzetten tegen de door de commissie voorgestelde gezondheidkundige advieswaarde. Dit leidt tot de slotsom dat gezondheidseffecten binnen de Nederlandse bevolking door blootstelling aan dioxine-achtige verbindingen niet met redelijke zekerheid zijn uit te sluiten. De commissie meent in deze conclusie te worden gesteund door de verbanden tussen de mate van pre- en postnatale blootstelling aan dioxine-achtige stoffen en verschillen in ontwikkeling die zijn gevonden bij zuigelingen tot een leeftijd van 18 maanden. Overigens was er bij deze bevindingen uit Nederlands onderzoek geen sprake van een ontwikkeling van de zuigelingen die buiten het normaal te achten bereik viel.

Volgens de commissie kan men de blootstelling van kinderen voor de geboorte en tijdens de zoogperiode het best beperken door het handhaven van een blootstellingsnorm voor de moeder, en daarmee voor de hele bevolking. Beperking van borstvoeding is naar haar mening niet de aangewezen weg. Uit Nederlands onderzoek onder zuigelingen blijkt namelijk dat borstvoeding nog altijd positief bijdraagt aan de ontwikkeling van zuigelingen in vergelijking tot het alternatief: flesvoeding. Er is geen reden de vrijheid van ouders te beperken in de keuze tussen borstvoeding en flesvoeding voor hun kind.

Ecosystemen

In aquatische ecosystemen wordt de advieswaarde voor 2,3,7,8-TCDD in waterbodems lokaal overschreden. Vooral bij predatoren die afhankelijk zijn van het aquatisch milieu, zijn effecten te verwachten bij het huidige niveau van blootstelling op bepaalde lokaties. Het proces van bio-accumulatie in het aquatisch ecosysteem dat hierbij een rol speelt, laat zich echter niet goed voorspellen vanwege de aanwezigheid van gesuspendeerde en opgeloste organische stof en van sediment dat de beschikbaarheid van PCDD's, PCDF's en dioxine-achtige PCB's beïnvloedt door deze stoffen te binden en weer vrij te geven. De commissie wijst er ook op dat de biobeschikbaarheid van dioxine-achtige stoffen afneemt na een lange contacttijd tussen deze stoffen en sediment. Door dit verschijnsel van 'aging' is in het veld de biobeschikbaarheid vrijwel altijd lager dan bij laboratoriumexperimenten.

Voor het terrestrisch ecosysteem zijn slechts TEQ-gehalten in de bodem beschikbaar en geen concentraties 2,3,7,8-TCDD. Daardoor is het niet mogelijk een uitspraak te doen over het al dan niet lokaal overschrijden van de advieswaarden voor bodemdieren en voor vogels en zoogdieren.

Tot slot

Gegeven de huidige concentraties van dioxine-achtige stoffen in het Nederlandse milieu worden de advieswaarden, zowel die voor de mens als in een aantal gevallen die voor ecosystemen, overschreden. De commissie acht dit een reden tot zorg en een argument om de concentraties, die vrijwel geheel door menselijk handelen zijn veroorzaakt, verder terug te dringen.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Committee on Risk Evaluation of Substances/Dioxins. Dioxins. Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins, dibenzofurans and dioxin-like polychlorinated biphenyls. Rijswijk: Health Council of the Netherlands, 1996; publication no. 1996/10.

Background

The Core Programme on Priority Substances run by the Ministry of Housing, Spatial Planning and the Environment (VROM) is an essential element of government policy in dealing with the “most environment threatening substances”. The aim of the policy is to limit the risk posed by these substances to public health and the structure and functions of ecosystems, at least to a maximum permitted level set by the government, and if possible to the “negligible” level.

The Minister of VROM has requested since 1985 that exposure limits proposed by the National Institute for Public Health and Environmental Protection (RIVM) be assessed by the Health Council. In the case of dioxin-like chemicals, the President of the Health Council of the Netherlands received a joint request to this effect from the Ministers of VROM and of Health, Welfare and Sport. He placed the request before the Committee on the Risk Evaluation of Substances, which was expanded for the study of this question to include experts on the properties and effect of dioxins. In accordance with the Ministers’ request, the Committee also studied the relevant scientific literature which had appeared after the publication of the RIVM Criteria Document on Dioxins in 1992.

The question whether dioxin-like substances have carcinogenic properties was investigated by the Health Council’s Committee on Carcinogenic Risk Assessment, whose findings are included in the present report.

Effects and recommended exposure limits

Dioxin-like substances are frequently present in the environment in the form of mixtures of many polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs) and the dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCBs). Exposure to these compounds may have various adverse health effects, depending on the dose. A great deal of research has been done on the carcinogenic properties of these substances and their effects on reproduction and prenatal and postnatal development. These studies show that developmental effects are the first to be observed as a result of increased exposure, especially in the case of young infants. If exposure increases any further, the promotion of cancer can - after a certain level - no longer be excluded.

The toxic equivalent of a mixture

The effect of the various substances is rather diverse, but it is certain that the many dioxin-like substances act in a similar way on body cells. This finding, together with the fact that the chemicals in question frequently appear in mixtures of highly diverse composition, has led to the adoption of a group approach. One aspect of this approach, supported by the Committee, is the assignment of a toxic equivalency factor (TEF) to each dioxin-like substance. The TEF value expresses toxicity in relation to the most toxic substance of the group, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (2,3,7,8-TCDD). The toxic equivalent (TEQ_{TOTAL}) of a mixture of PCDDs, PCDFs and dioxin-like PCBs is determined by multiplying the concentration found for each individual compound by the relevant TEF value and adding up the resulting products.

The Committee deems the TEF concept to be applicable to the assessment and limitation of the risks associated with exposure to these substances by humans and by animals and ecosystems. Experimental data show that the TEFs for man, fish and birds can differ substantially. The Committee therefore believes that in estimating the ecotoxicological risk, TEFs other than those used for the toxicological evaluation for humans should be employed. The Committee supports the internationally agreed TEF values for humans; however, it believes that further research is needed before ecotoxicological TEFs can be used.

Humans

It is government policy to guarantee with reasonable certainty that an intake equal to the health based recommended exposure limit for a particular substance will have no adverse effect on the health of the exposed persons or their offspring. Concerning

dioxin-like substances the Committee judges an “adverse effect” to be each observable change which immediately or in the longer term is harmful to an organism, as well as each adaptation or response by the organism to exposure to these chemicals which may not with reasonable certainty be regarded to be harmless.

On the basis of animal data, the Committee derives a recommended limit of human exposure to dioxin-like compounds of 1 picogramme of toxic equivalents per kilogramme of body weight per day. This value is lower by a factor of 10 than the figure recommended by the World Health Organization (WHO), and the RIVM. The Committee underpins its proposal with the results of other animal studies, some of which are more recent than those used by the WHO.

The Committee arrived at its proposed health based recommended exposure limit in the following way. Exposure to dioxin-like substances at low dose levels does not cause cancer, but at these intake levels there may be other adverse effects. For instance, changes have been observed in the cognitive development of Rhesus monkeys when the mother was exposed to approximately 100 picogrammes per kilogramme of body weight per day or more. The mothers developed endometriosis. In another study changes in the white blood cells of Marmoset monkeys were observed at a similar level of exposure. The Committee takes the 100 picogramme level per kilogramme to be the lowest level at which adverse effects have been observed.

In order to derive a recommended level for humans from the reported animal studies, the Committee made use of extrapolation and safety factors. Using dose-response ratios for effects on rats in the lower intake range, it derived an extrapolation factor from “lowest observed adverse effect level” to “no adverse effect level” of 2 for experimental animals. Application of this figure to the above data for monkeys thus gives a “no adverse effect level” of 50 picogrammes per kg. of body weight per day. The Committee then selected a factor of 5 for extrapolation from monkey to man. Monkeys appear to be closer to man with regard to the distribution of PCDDs and PCDFs between the liver and fatty tissue than, for instance, rats. Thus, the Committee does not employ the usual factor of 10 for extrapolation from rat data. Differences in sensitivity between humans (intraspecies variation) are accounted for by applying the usual safety factor of 10.

This reasoning leads to a figure of 1 picogramme per kg. of body weight per day as a public health based exposure limit for humans.

Ecosystems

Government policy is to limit the exposure at a level at which with reasonable certainty at least 95% of the species in an ecosystem will not experience adverse effects from the substance. Ecotoxicology based recommended exposure limits are the

basis for that. The Committee uses fixed extrapolation factors in deriving these limits, taking the data on 2,3,7,8-TCDD for a sensitive species as the basis.

For 2,3,7,8-TCDD in aquatic ecosystems, the Committee has derived a recommended exposure limit of 0.1 picogrammes per litre of water and 13 000 picogrammes per 1 kilogramme of dry matter in the sediment. In establishing these concentrations it took into account the possibility of accumulation of the chemical in the food chains and the consequences of that on birds and mammals.

The Committee proposes using an ecotoxicology based recommended exposure limit of 2000 picogrammes of 2,3,7,8-TCDD per kilogramme of dry material for terrestrial ecosystems. Here, too, it has taken accumulation in the food chain into account.

An important difference between the exposure limits in this report and those in the RIVM Criteria document on Dioxins is the fact that the committee derives ecotoxicological exposure limits for 2,3,7,8-TCDD. Only for this substance there are enough data. In some aquatic ecosystems however the exposure to dioxin-like PCBs is of greater importance.

Comparison of exposure in the Netherlands with the recommended exposure limits

Humans

Most adults in the Netherlands are exposed to approximately 2 picogrammes of toxic equivalents of dioxin-like substances per kilogramme of body weight per day. In general, it may be stated that in excess of 90% of human exposure to PCDDs, PCDFs and dioxin-like PCBs derives from the consumption of animal fats, of which 50% are contained in milk and milk products. Infants are exposed to these substances before birth as well as through the maternal milk. Their exposure through the maternal milk, expressed per kilogramme of body weight, may thus be substantially higher than that of adults.

These exposure figures may be compared to the recommended exposure limit proposed by the Committee. This leads to the conclusion that the possibility that the ingestion of dioxin-like compounds causes adverse health effects in the Dutch population cannot be excluded with reasonable certainty. The Committee believes that it is supported in this conclusion by the correspondences between the degree of prenatal and postnatal exposure to dioxin-like substances and differences in development found in studies of infants up to the age of 18 months. However, the findings of these Dutch studies gave no indication of development in infants outside what is considered to be the normal range. According to the committee the best way to

reduce the exposure of infants is to reduce the life-time exposure of mothers, in fact the exposure of the whole population. Limitation of breastfeeding is not the right way. It was already known and recent studies confirmed that breast feeding has a positive effect on the development of infants compared to formulafeeding. There is no reason to limit the freedom of parents to choose between breastfeeding and formulafeeding for their infant.

Ecosystems

The recommended exposure limit for the sediment in aquatic ecosystems is exceeded locally. Particularly in the case of predators dependent on the aquatic environment, effects can be anticipated at current levels of exposure at certain locations. The process of bioaccumulation in the aquatic ecosystem which plays a role in this cannot be predicted with accuracy because of the presence of suspended and dissolved organic material and sediment which affect the availability of PCDDs, PCDFs and dioxin-like PCBs by binding them and releasing them again. The Committee also points out that increased binding causes the availability of dioxin-like substances to organisms to decline if dioxins and sediment are in contact with each other for long periods. Owing to this “ageing” phenomenon, bioavailability in nature is in most cases lower than in laboratory experiments.

For terrestrial ecosystems only TEQ values are available and not 2,3,7,8-TCDD concentrations. Therefore it is not possible for the Committee to compare concentrations in soil with the recommended ecotoxicological exposure limits.

Conclusion

Given current concentrations of dioxin-like substances in the Dutch environment, the recommended levels for humans and in some cases for ecosystems are being exceeded. The Committee deems this to be a matter for concern and believes that it constitutes an argument for further reducing existing concentrations, which are caused largely by human activities.

Inleiding

1.1 Stoffenbeleid in Nederland

Het Kernprogramma prioritaire stoffen van het Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer (VROM) is onderdeel van het regeringsbeleid ten aanzien van de “meest milieubedreigende stoffen” (SVS94). Het doel van dat beleid is het risico van dergelijke stoffen voor de gezondheid en voor de structuur en functies van ecosystemen in elk geval terug te brengen tot een door de overheid gesteld maximaal ‘toelaatbaar’ niveau. Onder dat niveau dient het vóórkomen van deze stoffen in het milieu zoveel als redelijkerwijs mogelijk is te worden beperkt, zo mogelijk tot een vastgesteld ‘verwaarloosbaar’ niveau (TK89).

Aan het formuleren van beleid en het vaststellen van de genoemde normniveaus voor dit soort stoffen gaan experimenteel onderzoek en literatuurstudie vooraf. De resultaten daarvan verschijnen in basisdocumenten, opgesteld onder auspiciën van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). De Minister van VROM vraagt sinds 1985 de Gezondheidsraad om de in dergelijke documenten voorgestelde advieswaarden voor mensen en de maximaal toegestane concentraties voor ecosystemen te toetsen aan de stand der wetenschap.

1.2 Werkwijze van de commissie

1.2.1 De Commissie 'Risico-evaluatie van stoffen'

De Commissie 'Risico-evaluatie van stoffen' van de Gezondheidsraad is door de Raadsvoorzitter ingesteld op 22 mei 1991. Zij kent vaste leden en, voor de duur van de behandeling van een bepaalde stof of groep van stoffen, ook enkele tijdelijke leden. De samenstelling van de commissie die het voorliggende document over dioxinen heeft opgesteld, is vermeld in bijlage C.

1.2.2 De aanvraag

Op 11 januari 1995 vroeg de minister van VWS, mede namens de minister van VROM, de Gezondheidsraad schriftelijk om een oordeel over het Basisdocument Dioxinen. De bewindsvrouwen legden de Raad daarbij de volgende vragen voor:

- 1 Wordt de mogelijkheid van doorvergiftiging voldoende ondervangen in de huidige advieswaarden voor maximaal toegestane blootstelling van mens en ecosystemen?
- 2 Deelt de Gezondheidsraad de mening dat 2,3,7,8-TCDD als een niet-genotoxisch werkend carcinogeen moet worden beschouwd?
- 3 Wat is de mening van de Gezondheidsraad over het belang van mogelijke ontwikkelingsstoornissen als gevolg van perinatale blootstelling bij de risicobeoordeling van dioxinen? Is de prenatale of de postnatale blootstelling hierbij het belangrijkste?
- 4 Is de Gezondheidsraad van oordeel dat een risicobeoordeling van dioxinen en polychloorbifenylen met een dioxine-achtige werking in samenhang dient te gebeuren? Zo ja, hoe kan dit dan in de normstelling tot uiting worden gebracht?

1.2.3 De beantwoording

De commissie heeft, in overeenstemming met het verzoek van de ministers van VROM en VWS, ook wetenschappelijke literatuur in haar beschouwingen betrokken die ná het basisdocument is verschenen. Belangrijke rapporten die zijn uitgekomen ná publicatie van het basisdocument, zijn onder meer

- de concept-versies van het EPA-document 'Estimating exposure to dioxin-like compounds' (EPA94a) en het 'Health assessment document for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (2,3,7,8-TCDD) and related compounds' (EPA94b)
 - Nederlandse proefschriften en op deze dissertaties gebaseerde artikelen over de toxische werking van polygehalogeneerde aromatische koolwaterstoffen op de
-

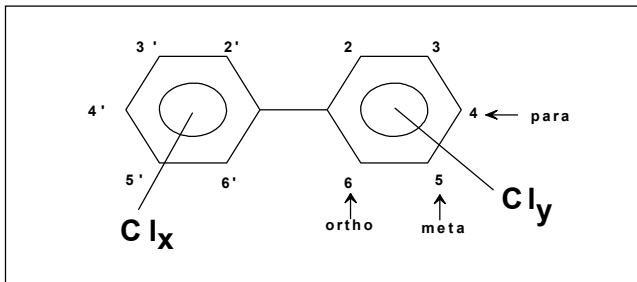
ontwikkeling van zuigelingen (Bro94, Hui95a, Hui95b, Koo94a, Koo94b, Plu93a, Sau94, Wei95), over de effecten van deze stoffen op visetende vogels (Bos92, Bos94, Bos95) en zoogdieren (Ros95, Swa95), over toxische en biochemische effecten van PCB's in vergelijking en in combinatie met 2,3,7,8-TCDD in ratten (Bir95) en de over biobeschikbaarheid van PCDD's en PCDF's in het aquatische ecosysteem (Loo93, Loo94a, Loo94b).

Overeenkomstig de bij het beoordelen van basisdocumenten gebruikelijke gang van zaken, heeft de Commissie 'Beoordeling van de carcinogeniteit van stoffen' zich gebogen over de vraag: kunnen dioxinen kanker veroorzaken en, zo ja, in welke mate? De bevindingen van die commissie zijn opgenomen in bijlage A. Ze worden door de huidige commissie onderschreven en zijn in het voorliggende rapport verwerkt.

De Gezondheidsraad heeft eerder dioxine-achtige stoffen beoordeeld. De resulterende rapporten richtten zich op de verontreiniging van moedermelk met polychloorbifenylen (PCB's), polychloordibenzo-*p*-dioxinen (PCDD's) en polychloordibenzofuranen (PCDF's) (GR85a, GR86a, GR91a). Ze zijn door de commissie in haar beschouwing betrokken.

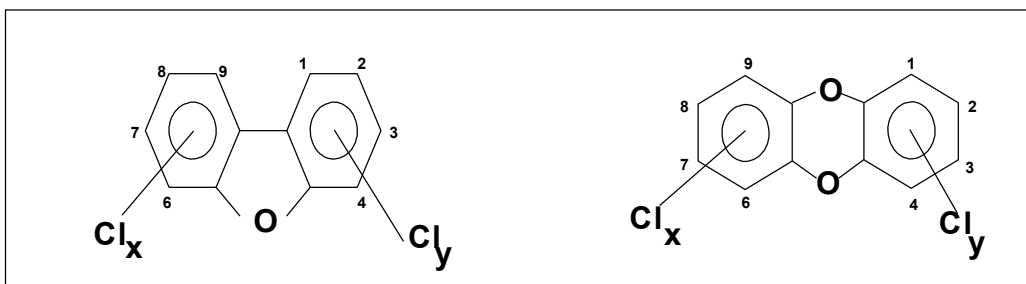
1.3 Opzet

In hoofdstuk 2 maakt de commissie algemene opmerkingen over PCDD's, PCDF's en dioxine-achtige PCB's. Deze dienen als kader voor het beantwoorden van de vragen van de ministers. In hoofdstuk 3 gaat de commissie in op het afleiden van een advieswaarde voor de blootstelling aan dioxine-achtige stoffen van de mens. Ze baseert zich op proefdiergegevens en bespreekt ook de resultaten van het Nederlandse zuigelingenonderzoek. Hoofdstuk 4 is gericht op het afleiden van advieswaarden voor terrestrische en aquatische ecosystemen. Ook worden de gegevens over landbouwhuisdieren besproken. Hoofdstuk 5 bevat de antwoorden van de commissie op de door de ministers gestelde vragen.



Algemene gegevens

2.1 PCDD's, PCDF's en PCB's: chemische structuur



Figuur 1 Structuur van furanen (links) en dioxinen (rechts). $x = 0$ tot 4 , $y = 0$ tot 4 , $x+y$ zijn ten minste 1 .

Figuur 2 Structuur van PCB's. $x = 0$ tot 5 , $y = 0$ tot 5 , $x+y$ is ten minste 1 .

Gechloroerde dibenzo-*p*-dioxinen (PCDD's) en dibenzofuranen (PCDF's) zijn tricyclische aromatische koolwaterstoffen met overeenkomstige fysische en chemische eigenschappen (figuur 1)*. De beide klassen van stoffen komen overeen qua structuur en worden vaak kortweg aangeduid als 'dioxinen'. Bepaalde polychloorbifenylen (PCB's), de zogeheten non-ortho-, mono-ortho- en di-ortho-congeneren**, komen qua

* Er zijn overeenkomstige groepen stoffen waarbij de chlooratomen zijn vervangen door broomatomen. Deze worden afgekort als respectievelijk PBDD's en PBDF's. Daarnaast zijn er soortgelijke verbindingen met zowel chloor- als broomatomen.

** De commissie verwijst voor de betekenis van het begrip 'congeneren' en van andere begrippen en afkortingen naar

Tabel 1 Toxische equivalentiefactoren (TEF's) voor PCDD's en PCDF's (NATO88a,b).

| aanduiding stof | | |
|---------------------|----------|------------------------|
| formule | IUPAC no | TEF _{DOXINEN} |
| <i>PCDD's</i> | | |
| 2,3,7,8-TCDD | 48 | 1 |
| 1,2,3,7,8-PeCDD | 54 | 0,5 |
| 1,2,3,4,7,8-HxCDD | 66 | 0,1 |
| 1,2,3,6,7,8-HxCDD | 67 | 0,1 |
| 1,2,3,7,8,9-HxCDD | 70 | 0,1 |
| 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD | 73 | 0,01 |
| OCDD | 75 | 0,001 |
| overige PCDD's | | 0 |
| <i>PCDF's</i> | | |
| 2,3,7,8-TCDF | 83 | 0,1 |
| 1,2,3,7,8-PeCDF | 94 | 0,05 |
| 2,3,4,7,8-PeCDF | 114 | 0,5 |
| 1,2,3,4,7,8-HxCDF | 118 | 0,1 |
| 1,2,3,6,7,8-HxCDF | 121 | 0,1 |
| 1,2,3,7,8,9-HxCDF | 124 | 0,1 |
| 2,3,4,6,7,8-HxCDF | 130 | 0,1 |
| 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF | 131 | 0,01 |
| 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF | 134 | 0,01 |
| OCDF | 135 | 0,001 |
| overige PCDF's | | 0 |

ruimtelijke structuur overeen met de dioxinen (figuur 2). Deze overeenkomst in structuur (en werking, zie 2.2) is voor de commissie een reden geweest om een aantal PCB's bij de beoordeling van dioxinen te betrekken. De familie van de chloordibenzo-*p*-dioxinen bevat 75 congenen, die van de chloordibenzofuranen 135. De PCB's vormen een groep van in totaal 209 congenen.

2.2 Toxische-equivalentiefactoren (TEF's) en additiviteit

Gehalogeneerde aromatische koolwaterstoffen zijn vrijwel altijd in het milieu aanwezig als mengsels van isomeren* en congenen. Dit fenomeen, gevoegd bij een overeenkomend werkingsmechanisme, heeft bij de risicobeoordeling geleid tot het benaderen van deze stoffen als groep.

* bijlage F.
Zie bijlage F.

Humaan

Het 2,3,7,8-tetrachloordibenzo-*p*-dioxine (2,3,7,8-TCDD) dient als referentie bij het beoordelen van de toxische werking van gehalogeneerde aromatische koolwaterstoffen met een met deze stof overeenkomende werking. Het is de meest bestudeerde en de meest toxische van deze klasse van verbindingen met een dioxine-achtige werking.

Slechts 7 van de 75 congenen van de chloordibenzo-*p*-dioxinen hebben een met 2,3,7,8-TCDD overeenkomende werking. Slechts 10 van de 135 mogelijke congenen van de chloorbenzofuranen hebben een werking als 2,3,7,8-TCDD. Te zamen gaat het dus om 17 verschillende PCDD's en PCDF's met een dergelijke werking (EPA94b, Saf90).^{*} Het vermogen van de 209 PCB-congenen om een dioxine-achtige werking uit te oefenen loopt uiteen; van 13 PCB's is deze potentie aanmerkelijk groter dan van de overige (Ahl94). Alle PCDD's, PCDF's en PCB's met een dioxine-achtige werking hebben chlooratomen op de 2,3,7,8-posities (zie figuren 1 en 2).

Aan alle gechloroerde dibenzo-*p*-dioxinen en gechloroerde dibenzofuranen met chlooratomen op de 2-, 3-, 7- en 8-posities zijn zogeheten TEF-waarden toegekend. Deze toxische-equivalentiefactoren geven de toxische werkzaamheid van dioxine-achtige verbindingen aan ten opzichte van die van de referentie-verbinding 2,3,7,8-TCDD; de TEF van deze laatste verbinding is per definitie 1. De TEF-waarden voor PCDD's en PCDF's zijn afgeleid uit gegevens afkomstig van *in vitro*- en *in vivo*-onderzoek naar acute toxiciteit, subchronische en chronische toxiciteit, en naar carcinogene en teratogene werking; ze zijn vastgesteld na internationaal overleg (NATO88a, NATO88b; zie tabel 1). De commissie neemt deze TEF-waarden, in de literatuur aangeduid als I-TEF, over; ze duidt ze in het vervolg aan als TEF_{DIOXINEN} . De waarden liggen naar haar mening overigens niet onwrikbaar vast, maar dienen, als nieuwe toxicologische gegevens daartoe aanleiding geven, te worden aangepast.

Tijdens een bijeenkomst onder auspiciën van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) - in het kader van het International Programme on Chemical Safety (IPCS) - is nagegaan of het mogelijk was om ook internationaal geaccepteerde TEF-waarden voor de dioxine-achtige PCB's vast te stellen. De deelnemers aan die bijeenkomst hebben interim-TEF-waarden (TEF_{PCB}^*) voorgesteld (Ahl94; zie tabel 2). De criteria voor opnemning van een PCB in het TEF_{PCB}^* -schema waren:

- de structuur van de desbetreffende PCB lijkt op die van PCDD's en PCDF's
- de PCB bindt aan de Ah-receptor (zie 2.3)
- de PCB veroorzaakt dioxine-achtige biochemische en toxische effecten

* Voor de PBDD's en de PBDF's geldt hetzelfde. Over het voorkomen en de toxiciteit van de gebromeerde dioxinen zijn weinig gegevens voorhanden. Dat is eveneens het geval voor gemengd gechloroerde en gebromeerde verbindingen. Wel is bekend dat hun concentraties in het milieu klein zijn ten opzichte van de gechloroerde verbindingen. De commissie laat ze hier verder buiten beschouwing.

Tabel 2 Toxische equivalentiefactoren voor blootstelling van de mens aan dioxine-achtige PCB's. TEF*_{PCB}: door WHO/IPCS voorgestelde 'interim'-waarden (Ah194); TEF**_{PCB}: door Safe voorgestelde waarden (Saf90, Saf94).

| aanduiding stof | | TEF* _{PCB} | TEF** _{PCB} |
|-------------------------|----------|-----------------------|----------------------|
| formule | IUPAC no | | |
| <i>non-ortho-PCB's</i> | | | |
| 3,3',4,4'-TCB | 77 | 0,0005 | 0,01 |
| 3,3',4,4',5-PeCB | 126 | 0,1 | 0,1 |
| 3,3',4,4',5,5'-HxCB | 169 | 0,01 | 0,05 |
| <i>mono-ortho-PCB's</i> | | | |
| 2,3,3',4,4',-PeCB | 105 | 0,0001 | 0,001 |
| 2,3,4,4',5-PeCB | 114 | 0,0005 ^{a b} | 0,0002 |
| 2,3',4,4',5-PeCB | 118 | 0,0001 | 0,0001 |
| 2',3,4,4',5-PeCB | 123 | 0,0001 | 0,0005 |
| 2,3,3',4,4',5-HxCB | 156 | 0,0005 ^b | 0,0004 |
| 2,3,3',4,4',5'-HxCB | 157 | 0,0005 ^b | 0,0003 |
| 2,3',4,4',5,5'-HxCB | 167 | 0,00001 ^a | 0,001 |
| 2,3,3',4,4',5,5'-HpCB | 189 | 0,0001 ^a | 0,001 |
| <i>di-ortho-PCB's</i> | | | |
| 2,2',3,3',4,4',5-HpCB | 170 | 0,0001 ^a | 0,00002 |
| 2,2',3,4,4',5,5'-HpCB | 180 | 0,00001 ^a | 0,00002 |

^a Gebaseerd op zeer summere gegevens.

^b Aan de verbindingen met de IUPAC-nummers 114, 156, en 157 zijn dezelfde TEF-waarden toegekend vanwege de overeenkomende respons. Dit vindt steun in de overeenkomst in structuur.

- de PCB wordt niet snel afgebroken in het milieu (is persistent) en accumuleert in de voedselketen.

De TEF*_{PCB}'s zijn afgeleid uit resultaten van onderzoek met proefdieren die de bestudeerde verbinding bij herhaling of eenmalig kregen toegediend, of met behulp van structuur-activiteitsrelaties en gegevens uit *in vitro*-onderzoek. Volgens de deelnemers aan de WHO-bijeenkomst biedt het hanteren van de TEF*_{PCB}'s bij het afleiden van advieswaarden en normstelling een ruime mate van bescherming van de volksgezondheid.

Een door Safe (Saf94) beschouwde lijst bevat dezelfde PCB's als die van de WHO/IPCS, maar verschilt in enkele TEF-waarden (Ah194); zie tabel 2, waar de TEF-waarden van Safe zijn aangeduid als TEF**_{PCB}. Safe stelde dat de potentie van een PCB sterk afhangt van het soort organisme en van het beschouwde effect. Van de non-ortho-PCB's in tabel 2 is 3,3',4,4',5-PentaCB de meest toxische. Op basis van een vergelijking van verlies aan lichaamsgewicht, thymus-atrofie, foetale thymus-lymfoïd-ontwikkeling en enzym-inductie bij PCB- en 2,3,7,8-TCDD-toediening kende Safe aan 3,3',4,4',5-PentaCB een TEF van 0,1 toe;

deze waarde komt met die van de WHO/IPCS overeen. De TEF_{PCB} -waarden op beide lijsten lopen een factor 2 tot 100 uiteen.

De commissie acht beide voorstellen op grond van de stand der wetenschap verdedigbaar. Zij wijst er bovendien op dat de onzekerheid in de blootstelling aan PCB's veel groter is dan het verschil in berekende dosis bij gebruik van de ene of de andere TEF_{PCB} -lijst.

Met behulp van de TEF-waarden kan men de blootstelling aan mengsels van PCDD's, PCDF's en dioxine-achtige PCB's uitdrukken in het zogeheten toxische equivalent (TEQ). De TEQ-waarde wordt verkregen door de concentratie van elke component in het mengsel te vermenigvuldigen met de bijbehorende $TEF_{DIOXINEN}$ - of TEF_{PCB} -waarde en de berekende produkten vervolgens te sommeren. Uitgangspunten bij deze toepassing van het TEF-concept zijn dat de individuele verbindingen een overeenkomstig werkingsmechanisme hebben en dat ze additief bijdragen tot de toxiciteit van het mengsel. Bij deze laatstgenoemde veronderstelling plaatst de commissie de volgende kanttekening. Bepaalde PCB's blijken in relatie tot dioxinen een antagonistische of synergistische, dus een niet-additieve werking te vertonen (Ahl92a, Ahl94, Ber94a, Saf90). Dit fenomeen staat overigens los van mogelijke carcinogene en gedragseffecten die niet door de Ah-receptor worden gemedieerd (zie paragraaf 2.3; Ahl92a, Saf90).

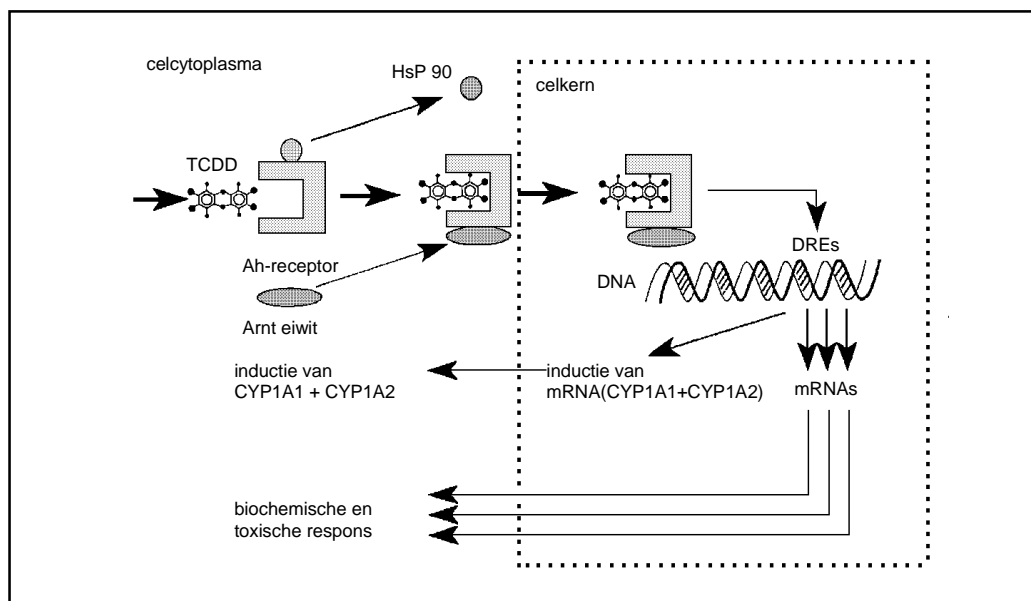
De commissie is van oordeel dat het TEF-concept een bruikbaar, uniform instrument is bij het schatten van de risico's verbonden met blootstelling aan PCDD's, PCDF's en dioxine-achtige PCB's.

Ecologisch

Experimentele gegevens over vissen en vogels geven aan dat het TEF-concept ook bruikbaar is voor het beoordelen van de ecotoxicologische werking van dioxine-achtige stoffen (Ahl92a). De TEF's voor verschillende dieren kunnen aanzienlijk verschillen (Ahl94, Bos95). De commissie is daarom van mening dat bij de ecotoxicologische risicoschatting aparte TEF's (ECOTEF's) moeten worden toegepast voor zoogdieren, vogels, vissen en ongewervelde dieren.

2.3 Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van dioxine-achtige verbindingen is de afgelopen decennia uitgebreid bestudeerd via biochemisch en moleculair-biologisch onderzoek (Whi89). Zowel in proefdieren als bij de mens blijkt 2,3,7,8-TCDD effecten te kunnen veroorzaken via binding aan een intracellulaire receptor, de 'aromatic hydrocarbon



Figuur 3 Schema van het Ah-receptormechanisme. Een nadere toelichting is gegeven in de tekst. Ah: aromatic hydrocarbon, DRE: dioxin responsive element, HsP: heat shock protein, Arnt: Ah-receptor nuclear translocator, CYP1A1/CYP1A2: cytochrom P450-enzym of daarvoor coderend messenger-RNA. Naar Bou94.

receptor' of Ah-receptor (RIVM93). Over dit mechanisme bestaat in de wetenschappelijke wereld overeenstemming.

In figuur 3 is het Ah-receptor-mechanisme schematisch weergegeven. Na binding van 2,3,7,8-TCDD aan de Ah-receptor komt het zogeheten heat shock protein vrij. Het Arnt-eiwit zorgt voor transport van het Ah-receptorcomplex naar de celkern (Arnt staat voor 'Ah-receptor nucleaire translocator'). Hier kan het complex een binding aangaan met zogeheten dioxine-responsieve elementen op het DNA. Daardoor worden verschillende genen tot expressie gebracht. Dat induceert vervolgens de aanmaak van eiwitten, zoals het cytochrom P4501A1. De aanwezigheid van dit CYP1A1-eiwit is gebruikt als maat voor de dioxine-achtige werking van stoffen. In ratten blijkt het CYP1A1-eiwit reeds bij blootstelling aan zeer lage doses 2,3,7,8-TCDD te worden gevormd, evenals het verwante CYP1A2-eiwit (Bir94a, Koh93).

Uit de gegevens over 2,3,7,8-gesubstitueerde PCDD's en PCDF's kan worden geconcludeerd dat de verbindingen zelf en niet hun metabolieten het Ah-receptor-mechanisme in werking stellen (Mas86, Mas88, Web82). Resultaten van onderzoek naar de binding van PCDD's en PCDF's en van hun hydroxy-metabolieten ondersteunen deze conclusie (Den85, Den86). Wel vertonen de genoemde metabolieten *in vitro* en *in vivo* affiniteit voor binding met het eiwitcomplex transthyretine (dat zorgt voor het transport van schildklierhormoon en vitamine A; Bro94, Lan94). Voor PCDD's en PCDF's heeft dat vermoedelijk overigens maar een

bepaalde betekenis, omdat in alle diersoorten de hydroxylering van vrijwel alle 2,3,7,8-gesubstitueerde PCDD's en PCDF's uitermate traag verloopt door de aanwezigheid van chlooratomen op de 2-, 3-, 7-, en 8-posities (Ber94a).

Hydroxymetabolieten van PCB's kunnen bij dieren en mensen wel een duidelijk biologisch en mogelijk toxisch effect veroorzaken. Daar het hier vooral PCB's met een niet-dioxine-achtige werking betreft, blijven ze verder buiten beschouwing.* In zeezoogdieren en in mensen zijn naast hydroxy-metabolieten ook andere omzettingsprodukten van PCB's, te weten methylsulfon-metabolieten, waargenomen (Bra94). Het is niet duidelijk of deze verbindingen een dioxine-achtige werking hebben. De commissie schenkt ook aan deze stoffen verder geen aandacht.

2.4 Soortverschillen in gevoeligheid

Uit waarnemingen bij vissen, vogels en zoogdieren blijkt dat de gevoeligheid voor een 2,3,7,8-gesubstitueerde PCDD of PCDF van diersoort tot diersoort sterk uiteen kan lopen. Bij de zoogdieren verschilt de acute toxiciteit van 2,3,7,8-TCDD tussen bijvoorbeeld de cavia en hamster meer dan een factor 1000 (Koc85). Deze verschillen in soortgevoeligheid hangen af van het beschouwde effect. Zo nemen de mens en de Rhesus-aap onder de soorten een intermediaire positie in wat de gevoeligheid voor acuut-toxische effecten aangaat (Gey90). Wordt echter naar neurotoxische effecten en ontwikkelingsstoornissen gekeken, dan lijken primaten, inclusief de mens, tot de gevoeligste soorten te behoren (Bow89a, Pet93, Til90).

Het uitgebreide onderzoek heeft niet geresulteerd in gegevens ter verklaring van de grote verschillen in soortgevoeligheid (Tuo91). Dit geldt zowel voor de binding van PCDD's, PCDF's en PCB's aan de Ah-receptor als voor de binding van het geactiveerde receptor-complex aan het DNA in de cel (Den90, Mas88, Pol82, Saf86, Saf90, Wil90). Wel blijken zoogdiersoorten met een hogere metabole capaciteit over het algemeen wat minder gevoelig te zijn voor de toxiciteit van deze verbindingen (Ber94a). Daarnaast blijkt de verdeling van de stof over het lichaam een rol te spelen; de verklaring hiervoor is gelegen in de grootte van het vetgehalte en in het vermogen van de lever bepaalde eiwitten te induceren. De lichaamsdistributie bij de mens verschilt opvallend van die bij veelgebruikte proefdieren zoals rat en muis. Bij ratten en muizen wordt een belangrijk deel van 2,3,7,8-gesubstitueerde PCDD's en PCDF's

* Deze hydroxy-metabolieten van PCB's kunnen selectief aanwezig blijven in het bloedplasma van ratten, muizen, zeehonden en mensen (Ber94b) en accumuleren in de foetus (Mor95) door binding aan het plasma-eiwit transthyretine (Lan94). Hun aanwezigheid kan leiden tot verstoring van de communicatie tussen cellen en van de concentraties van schildklierhormoon en vitamine A in bloed. De metabolieten vertonen een oestrogene en anti-oestrogene werking en kunnen bijdragen tot het optreden van functionele-ontwikkelingsstoornissen (Bro94). Bij de toxische werking van de metabolieten speelt het Ah-receptor-mechanisme vermoedelijk geen rol omdat de bindingsaffiniteit van de metabolieten voor de Ah-receptor lager is dan die van de uitgangsstoffen (Saf92).

in de lever opgeslagen, terwijl dat bij mensen in het vet gebeurt. Apen nemen wat dit betreft een tussenpositie in (Ber94a). De implicaties hiervan zijn niet op voorhand duidelijk. Enerzijds is bij zoogdieren met een toenemend vetgehalte een afnemende gevoeligheid voor acute toxiciteit geconstateerd (Gey90). Anderzijds leidt de opslag in de vetreserves tot een accumulatie van de stoffen in het lichaam in vetweefsel en bloed totdat een evenwichtstoestand is bereikt. De mens is dus relatief in het voordeel door de opslag in het vetweefsel, maar in het nadeel door de resulterende hogere concentraties in het bloed ten gevolge van de accumulatie. Of uiteindelijk schadelijke effecten zullen optreden, hangt behalve van de mate van blootstelling ook af van de weefsel-specifieke gevoeligheid. Over de soortverschillen in lichaamsdistributie van PCB's is weinig bekend.

De soortspecifieke gevoeligheid speelt eveneens een rol bij de beoordeling van de ecotoxicologische effecten. Ten dele kwam dit al in paragraaf 2.2 aan de orde, waar de commissie wees op de verschillen in TEF-waarden voor groepen diersoorten. Vooral bij de PCB's zijn grote verschillen in gevoeligheid tussen zoogdieren, vissen en vogels geconstateerd (Bos92, Saf90, Saf94, Wei94).

2.5 Persistentie en accumulatie

De PCDD- en PCDF-congeneren met chlooratomen op de 2-, 3-, 7- en 8-posities en de hoog-gechloreerde PCB's zijn het meest persistent in het milieu. Dioxinen en furanen met vier of minder chlooratomen worden via de lucht vooral in gasvorm verspreid. De hoger gechloreerden treft men in de lucht voornamelijk gebonden aan deeltjes aan, afhankelijk van de temperatuur en als er tenminste dragerdeeltjes zijn. Gasvormige dioxinen en furanen verdwijnen relatief snel door oxydatie en ontleding onder invloed van zonlicht. De halveringstijd van dit oxydatieproces bedraagt tien tot vijftig dagen en van de fotolyse één tot tientallen dagen. Aan deeltjes gebonden dioxinen worden echter niet of nauwelijks omgezet en slaan neer op de bodem, vegetatie en het oppervlaktewater. Dioxinen en furanen adsorberen sterk aan organische stof in de bodem en in de waterbodem. In de diepere bodem- en waterlagen zetten bacteriën en schimmels dioxinen en furanen om. Hogere chloorsubstitutie leidt in het algemeen tot een lagere omzettingssnelheid. In de bodem varieert de omzettingssnelheid van één tot meer dan tien jaar en in het water van enkele tot honderden dagen (RIVM93).

Over het transport en het lot van de dioxine-achtige PCB's in het milieu is weinig bekend. Ze zijn vooral geassocieerd met (water)bodems en zijn thermisch en chemisch stabiel. Omzetting onder invloed van zonlicht, gevolgd door langzame anaërobe en aërobe biodegradatie, lijkt de belangrijkste afbraakroute voor PCB's, in elk geval voor de laaggechloreerde congeneren (EPA94a).

Van de door organismen opgenomen PCDD's, PCDF's en PCB's wordt slechts een deel gemetaboliseerd. Zoogdieren metaboliseren PCDD's, PCDF's en PCB's met behulp van cytochroom-P4501A-enzymen door hydroxylatie van koolstofatomen. Bij de persistente PCDD-, PCDF- en PCB-congeneren wordt dit proces bemoeilijkt doordat de desbetreffende koolstofatomen zijn afgeschermd door de eraan gebonden chlooratomen. Dit verklaart dat 2,3,7,8-gesubstitueerde PCDD- en PCDF-congeneren selectief accumuleren in weefsels met een hoog vetgehalte en in de lever van hogere organismen zoals zoogdieren (inclusief de mens), (viesende) vogels en vis. De halveringstijd van 2,3,7,8-TCDD in de mens is ongeveer zeven jaar (Ber94a). Ook bij PCB's gaat toenemende chlorering gepaard met een minder snelle omzetting in het lichaam. Dat kan leiden tot accumulatie van hoog-gechloreerde PCB's in de voedselketen (Bar94, Bos95).

Via bioaccumulatie komen de meer persistente PCDD's, PCDF's en PCB's terecht in de organismen die aan de top van voedselketens staan, zoals de mens en predatoren in aquatische en terrestrische ecosystemen. Met beide zaken, bioaccumulatie en persistentie, dient volgens de commissie rekening te worden gehouden bij het afleiden van advieswaarden.

Risico-evaluatie voor de mens

3.1 Inleiding

In het voorgaande hoofdstuk is reeds aangegeven dat blootstelling aan dioxine-achtige stoffen iemands gezondheid onder omstandigheden kan schaden. In de navolgende paragrafen zal de commissie die mogelijke schade nader onder de loep nemen. De bedoelde analyse heet ook wel risico-evaluatie.

Om te beginnen moet de kennis over de nadelige effecten van blootstelling aan dioxinen in kaart worden gebracht. Een sleutelbegrip hierbij is de 'dosis', de ingenomen hoeveelheid per eenheid van lichaamsgewicht (meestal uitgedrukt in ng of pg per kg). Gaat het om mengsels van dioxine-achtige stoffen, dan wordt op de in hoofdstuk 2 beschreven wijze het toxisch equivalent (TEQ) ervan berekend. Proeven met knaagdieren en apen en epidemiologische onderzoeken laten zien dat allerlei fysiologische veranderingen en uiteenlopende vormen van orgaanschade in verband staan met een dergelijke blootstelling, althans vanaf een zekere dosis. De commissie geeft in paragraaf 3.2 een overzicht van de diverse effecten. Voorzover gegevens beschikbaar zijn over de doses waarbij die effecten wel of niet zijn waargenomen, krijgt men een beeld van de betrokken dosis-effectrelaties.

In paragraaf 3.3 wordt stapsgewijze een zogeheten gezondheidskundige advieswaarde bepaald (GR78, GR85b, GR86b). Uit gegevens over dosis-effectrelaties leidt men het hoogste blootstellingsniveau (dosis) af waarbij geen nadelig effect is waargenomen; men duidt dat niveau doorgaans aan met het Engelse acroniem NOAEL, het No Observed Adverse Effect Level. Vervolgens wordt het gevonden NOAEL

gedeeld door veiligheidsfactoren, met behulp waarvan men rekening wil houden met diverse onzekerheden bij het toepassen van de oorspronkelijke gegevens op de te beschermen bevolking. Dit quotiënt is de gezondheidkundige advieswaarde. Er zijn overigens ook agentia waarvoor zich, gezien hun werkingsmechanisme, geen NOAEL laat bepalen. Voor zulke agentia wordt een advieswaarde afgeleid op basis van een door de overheid gesteld risico-niveau (GR81).

Van kardinaal belang is hoe de uitdrukking ‘adverse effect’ uit het concept NOAEL moet worden geïnterpreteerd. In het geval van dioxine-achtige stoffen ziet de commissie als ‘ongewenst effect’ elke waargenomen verandering die direct of op langere termijn schadelijk is voor een organisme óf een niet met zekerheid onschadelijke aanpassing of reactie van het organisme, ook al blijft die verandering vooralsnog binnen de variatie van de homeostase (homeostase is het vermogen van organismen om invloeden die hun functioneren belemmeren, binnen bepaalde grenzen te compenseren). Deze tweeledigheid - dat het gaat om schadelijke of niet met zekerheid onschadelijke veranderingen - vormt het uitgangspunt voor de afleiding van een gezondheidkundige advieswaarde voor dioxine-achtige verbindingen in paragraaf 3.3.1. De commissie vergelijkt die waarde in paragraaf 3.3.2 met epidemiologische gegevens. Paragraaf 3.4 verschaft informatie over bronnen van blootstelling aan dioxinen, over de geschatte (dagelijkse) dosis van de gemiddelde Nederlander, over groepen personen binnen de bevolking met een hogere geschatte blootstelling en over trends in de blootstelling. De commissie beoordeelt in paragraaf 3.5 de gezondheidkundige advieswaarde in het licht van die blootstellingsgegevens en doet in het verlengde daarvan enkele aanbevelingen.

3.2 Gezondheidseffecten

In deze paragraaf komt de vraag aan de orde: welke effecten zijn met blootstelling aan dioxine-achtige verbindingen geassocieerd? Hierna volgt een beknopte uiteenzetting over een reeks verbanden die volgens de commissie de kern van de ‘stand der wetenschap’ op dit gebied weergeven en die bijgevolg ten grondslag moeten liggen aan de afleiding van gezondheidkundige advieswaarden. Het gaat om zeer uiteenlopende effecten, die meestal zijn waargenomen in dierproeven, maar soms ook langs epidemiologische weg zijn vastgesteld. De commissie geeft, waar mogelijk, aan welke verbindingen in het geding zijn en wat het blootstellingspatroon is geweest (zie ook tabel 3).

3.2.1 Sterfte

Chronische blootstelling aan 12 tot 50 ng TCDD per kg per dag in het voedsel van Rhesus-apen leidde tot sterfte (All77, McN77).

3.2.2 Veranderingen in metabolisme

Enzyminductie

Voor 2,3,7,8-TCDD is enzyminductie het effect dat bij toenemende dosis als eerste wordt waargenomen; het gaat in het bijzonder om de inductie van leverenzymen (CYP1A1, CYP1A2). Bij Marmoset-apen die eenmalig werden blootgesteld aan 2,3,7,8-TCDD, is een duidelijke verband gevonden tussen de toegediende dosis en de inductie van cytochroom P4501A2-activiteit (Kru90). Ook onderzoek met Sprague Dawley-ratten leverde een relatie op tussen een eenmalige orale blootstelling aan 2,3,7,8-TCDD en cytochroom P4501A1-enzymactiviteit (Kit79). Een soortgelijk verband vond men tussen blootstelling via het voer en cytochroom P4501A1/2-activiteit (Bir95). Uit de resultaten van het laatstbedoelde onderzoek kan een NOAEL voor de dagelijkse dosis worden afgeleid van 0,3 ng per kg per dag.

De inductie van de P450-isoenzymen CYP1A1 en CYP1A2 door blootstelling aan dioxine-achtige verbindingen is veelvuldig aangetoond in het laboratorium en in het veld; dit verschijnsel kan als biomarker voor de blootstelling aan deze stoffen worden gebruikt. De fysiologische betekenis ervan is echter niet duidelijk. Beide enzymen zouden een rol kunnen spelen bij de steroidhormoon-huishouding (Cha95, Koh93). CYP1A1 blijkt bij zoogdieren een functie te hebben in het metabolisme en de bijbehorende detoxificatie van dioxine-achtige stoffen (Ber94a). Bij zwangere vrouwen komt CYP1A1 voor in de placenta en blijkt daar geïnduceerd te worden door dioxine-achtige stoffen en polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK). Als biomarker voor de blootstelling lijkt CYP1A2 overigens geschikter te zijn, omdat dit iso-enzym voorkomt en geïnduceerd wordt in de lever van de mens.

Schildklierhormoon

Blootstelling van ratten in de baarmoeder (*in utero*) en door zogen (via lactatie) aan Aroclor 1254, een mengsel dat uit zowel dioxine-achtige als niet-dioxine-achtige PCB's bestaat, resulteerde in sterke dalingen van de schildklierhormoon-niveaus in het plasma en de hersenen van foetussen en pasgeborenen (Bro95). Deze effecten traden ook op bij blootstelling aan individuele non-ortho-PCB's (Mor93). Ook uit de

gerapporteerde gegevens van een groot Nederlands zuigelingenonderzoek bleken zowel bij zuigelingen als bij hun moeders hogere concentraties aan PCDD's, PCDF's en PCB's in moedermelk dosis-afhankelijk gecorreleerd te zijn met lagere schildklierhormoongehalten in het plasma (Koo94a). Bovendien werden bij de zuigelingen van moeders met hoger dan gemiddelde PCDD, PCDF en PCB-gehalten in moedermelk, licht verhoogde concentraties thyroid-stimulerend hormoon in het plasma waargenomen ten opzichte van de zuigelingen van moeders met lager dan gemiddelde gehalten PCDD, PCDF en PCB in hun melk. Alle waargenomen veranderingen in schildklierhormoonspiegels bleven binnen de klinisch normale grenswaarden. In tegenstelling tot de resultaten van dit onderzoek werd in een eerder onderzoek onder een kleinere groep zuigelingen een licht verhoogde totaal-thyroxine-concentratie (TT4) in het bloed gevonden bij de hoger blootgestelde kinderen (Plu93b). De redenen voor deze verschillen zijn onduidelijk. Het kan te maken hebben met statistische toevalligheden, gezien de geringe absolute verschillen in TT4-concentraties. Ook kan het te maken hebben met het feit dat hormoonspiegels in plasma een ritmische toe- en afname vertonen, zowel per etmaal als over langere perioden. Het feit dat in het grootste zuigelingenonderzoek dosis-afhankelijke veranderingen zijn waargenomen suggereert dat dioxine-achtige stoffen ten minste gedeeltelijk voor de waargenomen effecten verantwoordelijk zijn.

Vitamine K

De aanwezigheid in moedermelk van PCDD's, PCDF's en dioxine-achtige PCB's zou een vitamine K-tekort en daardoor een verhoogde kans op bloedingen bij zuigelingen tot gevolg kunnen hebben (Plu93a). Uit experimenteel onderzoek (Bou94) blijkt dat 2,3,7,8-TCDD in voornamelijk vrouwelijke ratten negatieve effecten heeft op de vitamine K-afhankelijke stollingstijd van stollingsfactoren in bloed, en de vitamine K-concentraties in de lever. De laagste dosis 2,3,7,8-TCDD waarbij in vrouwelijke ratten nog effecten werden gevonden op een stollingsfactor, was echter 10 tot 35 keer hoger dan de geschatte totale dosis bij een zuigeling die gedurende acht maanden borstvoeding krijgt. De effecten zouden direct (via de Ah-receptor) of indirect, door hormonale verstoringen, veroorzaakt kunnen worden. Ook niet-dioxine-achtige PCB's hebben een sterk vitamine K-remmende werking bij proefdieren.

Vitamine A

Verlagingen van lever-retinoïdenghalten (retinoïden zijn bepaalde omzettingsprodukten van vitamine A) zijn waargenomen in Sprague Dawley-ratten die via het dieet werden blootgesteld aan 14 ng 2,3,7,8-TCDD per kg lichaamsgewicht per

dag gedurende 13 weken (Bir94a). Deze dosis kan worden opgevat als een LOAEL. De daling vindt waarschijnlijk haar oorzaak in een verandering in het retinoïden-metabolisme. In het plasma zijn verhogingen van retinolconcentraties gevonden (retinol is vitamine A in alcoholvorm). Blootstelling van ratten aan dioxine-achtige PCB's kan daarentegen aanleiding geven tot verlagingen van plasma-retinolgehalten via een ander mechanisme, namelijk verstoring van het plasma-transport van retinol door PCB-metabolieten (Ahl92a, Bro91).

3.2.3 *Huidtoxiciteit*

Blijkens epidemiologische onderzoeken staat chlooracne consistent in verband met - hoge - blootstelling aan de verbindingen trichloorfenol en polychloorfenoxy-azijnzuur die met 2,3,7,8-TCDD waren verontreinigd. Chlooracne wordt als een systemisch (over het gehele lichaam verspreid) effect beschouwd van acute en chronische - hoge - blootstelling. In een onderzoek naar de details van het industriële ongeval in Seveso kon men geen dosis-effectrelatie vaststellen (Moc91). De doses van mensen uit de hoogst blootgestelde groep met ernstige chlooracne, vooral kinderen, varieerden van 828 tot 56 000 ng per kg lichaamsgewicht. Die van personen uit de hoogst blootgestelde groep zónder chlooracne, vooral volwassenen, varieerden van 1770 tot 10 400 ng per kg.

Ook na blootstelling aan PCDF's, PCB's en gechloreerde quarterfenylen (PCQ's) in verontreinigde consumptie-olie (de zogeheten Yusho- en Yu-cheng-incidenten) traden klinische symptomen op als acne, abnormale huidpigmentatie, hypersecretie van huidsmeer door de talgklieren en storingen in de gebitvorming, zoals vervroegde tanddoorbraak. De blootstelling aan 2,3,7,8-gesubstitueerde PCDF's was naar schatting 100-200 ng per kg lichaamsgewicht.

In een retrospectief onderzoek naar de gevolgen van beroepsmatige blootstelling aan PCDD's is een correlatie gevonden tussen de mate van en de leeftijd op het tijdstip van blootstelling en het optreden van chlooracne (Bon89). Blootstelling aan 2,3,7,8-TCDD tijdens de foetale ontwikkeling veroorzaakte effecten op ectodermale weefsels, zoals huid, nagels en tanden.

In experimenteel onderzoek zijn effecten van 2,3,7,8-TCDD-blootstelling op huid en gebit gevonden bij volwassen apen, bij muizen blootgesteld tijdens de lactatie, en in celproeven met humane keratinocyten (bepaalde opperhuidcellen) (Pe192, Pet93). Haarverlies trad op bij apen (Sch78).

Alleen hoge blootstelling aan dioxine-achtige stoffen heeft chlooracne tot gevolg; chlooracne kan dus dienen als biomarker voor dit type blootstellingen, maar is niet geschikt als gevoelig toxicologisch eindpunt voor de risicoschatting.

3.2.4 Reproductietoxiciteit

Onder reproductietoxiciteit of reprotoxiciteit verstaat men het optreden van schadelijke invloeden van agentia op het voortplantingssysteem en de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen, of op de ontwikkeling van hun nageslacht. Als uitgangspunt voor de bepaling van reprotoxische effecten van PCDD's en PCDF's geldt het drie-generatie-rattenexperiment van Murray en collega's (Mur79). Uit dit experiment valt een NOAEL af te leiden van 1 ng 2,3,7,8-TCDD per kg lichaamsgewicht per dag (RIVM93).

Mannelijke geslachtsorganen en sperma

Experimentele blootstelling van mannelijke ratten en hamsters aan 2,3,7,8-TCDD *in utero* en via lactatie, resulteerde in een vermindering van de dagelijkse spermaproductie, van aantallen epididymale en geëjaculeerde spermacellen, en in diverse effecten op het mannelijk geslachtsorgaan, zoals verlate testesindaling en een geringer gewicht van de dorsolaterale prostaat (Bro95). Verlagen van aantallen epididymale spermacellen waren er al bij perinatale blootstelling aan 64 ng 2,3,7,8-TCDD per kg lichaamsgewicht (Mab92a, Mab92b). Blootstelling *in utero* en via lactatie van mannelijke nakomelingen aan 2,3,7,8-TCDD kan gedeeltelijke feminisering en demasculinisering veroorzaken. Het precieze effect verschilt echter per diersoort en daarbinnen per stam (Bro95). Blootstelling van ratten aan een eenmalige dosis 2,3,7,8-TCDD van 12,5 - 50 µg/kg verlaagde het volume van Leydig-cellen in de testes op een van de dosis afhankelijke wijze (Joh94); daarmee laten de veranderingen in de geslachtshormoon-huishouding zich waarschijnlijk verklaren. Aan dioxine gerelateerde effecten op het hypothalamus-hypofyse-Leydigcelsysteem en op de testosteronsynthese zijn beschreven in publikaties over experimenteel onderzoek (Pet93).

Bij de mens lijken trends in veranderingen in mannelijke geslachtshormoon-concentraties in het bloed eveneens geassocieerd te zijn met blootstelling aan dioxinen (Ege94). Bij 11-14-jarige kinderen die tijdens het Yu-cheng-incident *in utero* aan hoge concentraties PCB's en PCDF's waren blootgesteld is een vertraagde ontwikkeling van het mannelijk geslachtsorgaan beschreven (Guo93).

Bij vrouwen van Vietnam-veteranen die waren blootgesteld aan hoge doses van het ontbladeringsmiddel Agent Orange (waarin 2,3,7,8-TCDD als verontreiniging voorkwam), is een verhoogde, en met de dosis van de man samenhangende, kans op een miskraam gemeld (Ste88).

Vrouwelijke geslachtsorganen en eicellen

Vrouwelijke ratten en hamsters die *in utero* en via lactatie werden blootgesteld aan 2,3,7,8-TCDD, vertoonden urogenitale afwijkingen (Bro95, Pet93). Over het algemeen heeft blootstelling aan 2,3,7,8-TCDD anti-oestrogene effecten tot gevolg. Hoge doses 2,3,7,8-TCDD veroorzaken dosis-afhankelijke toxische effecten in humane choriocarcinoma-cellen, te zamen met een verlaagde produktie van oestradiol en progesteron: een aanwijzing dat het functioneren van de placenta verstoord kan worden (Han93).

Volwassen vrouwelijke Rhesus-apen die gedurende vier jaar dagelijks aan 5 en 25 ppt (part per trillion) 2,3,7,8-TCDD in hun voedsel werden blootgesteld, ontwikkelden endometriose tijdens de daaropvolgende tien jaar (Rie93); 5 en 25 ppt komen bij benadering overeen met doses van respectievelijk 0,13 en 0,64 ng per kg lichaamsgewicht per dag. De incidentie en ernst van de endometriose hingen af van de dosis.

Tijdens het ongeval in Seveso ontvingen vrouwen een hogere dosis 2,3,7,8-TCDD dan die in de net genoemde dierproef (Boi94, Bow89a). Over endometriose onder hen zijn totnogtoe geen epidemiologische gegevens beschikbaar. Wel is een daling waargenomen van de prevalentie van borst- en endometriumkanker (Ber93), mogelijk vanwege de anti-oestrogene werking van 2,3,7,8-TCDD (DEN94); maar uit die gegevens kan geen dosis-effectrelatie worden afgeleid (Ber93).

De verschillende reprotoxische effecten na perinatale blootstelling aan 2,3,7,8-TCDD lijken op twee manieren te kunnen worden veroorzaakt: direct via het Ah-receptor-mechanisme of indirect via veranderingen in geslachtshormonen zoals oestrogenen, androgenen en andere hormonen. De effecten van PCDD's, PCDF's en dioxine-achtige PCB's op de geslachtsorganen, de reproductie en het voortplantingsgedrag vinden waarschijnlijk hun oorzaak in een oestrogene of anti-oestrogene werking, of indirect in veranderingen in de huishouding van oestrogenen, testosteron of het schildklierhormoon.

In een aantal recent verschenen artikelen wordt aandacht gevraagd voor effecten van hormoon-verstorende stoffen in het milieu op de ontwikkeling en voortplanting van dieren en van de mens (Bir94b, Col93, Dav93, Dod93, McK94, Sto94). De anti-oestrogene werking van 2,3,7,8-TCDD en de oestrogene activiteit van sommige PCB's en PCB-metabolieten zouden hierbij een rol kunnen spelen. Ook zou blootstelling aan 2,3,7,8-TCDD en PCB's de spermakproductie en de testesgrootte indirect kunnen beïnvloeden via veranderingen in de schildklierhormoon-huishouding (Sto95).

3.2.5 Ontwikkelingstoxiciteit

Gegevens over proefdieren

In experimenteel onderzoek zijn veranderingen vastgesteld in cognitief en seksueel gedrag en in de motoriek bij ratten, muizen en apen na perinatale blootstelling aan 2,3,7,8-TCDD of PCB's (Bow89b, Bro95, Til90). Cognitieve veranderingen en motorische effecten zijn in het algemeen langdurig en blijven aanwezig tijdens de volwassenheid. Zij zouden veroorzaakt kunnen worden door veranderingen in neurotransmitter-niveaus in het centraal zenuwstelsel. Rhesus-apeen waarvan de moederdieren chronisch werden blootgesteld aan 2,3,7,8-TCDD in het voedsel, en wel aan een dosis van 0,13 en 0,64 ng per kg per dag (dat komt overeen met 0,3 en 1,5 ng per kg lichaamsgewicht per dag voor de jonge aap), bleken in hun cognitief vermogen te zijn beïnvloed. Het ging om een verminderd leergedrag en om effecten op sociale interacties tussen moeders en nakomelingen (Bow89b). Blootstelling van ratten *in utero* en via lactatie aan het PCB-mengsel Aroclor 1254, resulteerde in veranderingen in synaptophysine en calcineurine, biomarkers voor structurele en functionele hersenontwikkeling. Tevens werden na blootstelling hieraan sterke dalingen waargenomen van de schildklierhormoon-niveaus in foetaal en neonataal plasma en in de hersenen van de dieren (Bro95); hetzelfde deed zich voor na blootstelling aan individuele non-ortho- en mono-ortho-PCB's (Mor93).

Blootstelling van drachtige apen, cavia's, konijnen, ratten, hamsters en muizen aan 2,3,7,8-TCDD (Pet93) of dioxine-achtige PCB's (Til90) blijkt te kunnen leiden tot prenatale sterfte. Dit effect hangt af van de dosis en van het tijdstip van blootstelling. Bovendien lijkt de gevoeligheid af te nemen van aap en cavia naar konijn, rat en hamster, met de muis als minst gevoelige species. Over het algemeen is de door 2,3,7,8-TCDD geïnduceerde prenatale sterfte geassocieerd met toxische verschijnselen bij het moederdier, onder meer tot uiting komend in een verlaagde maternale gewichtstoename. Maar bij apen kan blootstelling aan 2,3,7,8-TCDD prenatale sterfte veroorzaken zonder dat zich vergiftigingsverschijnselen bij het moederdier voordoen (Pet93). Dit bleek bijvoorbeeld uit onderzoek met Rhesus-apeen die 4 jaar lang blootstonden aan 0,64 ng 2,3,7,8-TCDD per kg per dag in het voedsel (Bow89a, Hon89); bij drachtige Rhesus-apeen die meermalen werden blootgesteld aan een dosis van 22 of 111 ng per kg, trad prenatale sterfte alleen in de hogere dosisgroep op (McN84). In een experiment met ratten is geen prenatale sterfte aangetoond na blootstelling van de moederdieren aan 30 ng 2,3,7,8-TCDD per kg per dag tussen dag 6 en 15 van de dracht, terwijl hogere doseringen een toename van prenatale sterfte, resorpties, oedeem en darmbloedingen veroorzaakten (Spa71).

Epidemiologische gegevens

Na een hoge blootstelling aan PCB's, PCDF's en PCDQ's van zuigelingen via de moeders, zoals bij de Yusho- en Yu-cheng-incidenten in respectievelijk Japan en Taiwan, zijn diverse effecten waargenomen: een laag geboortegewicht, hyperpigmentatie, een verhoogde frequentie van bronchitis en een langdurige achterstand in ontwikkeling (Rog88). Deze effecten deden zich vooral voor bij eerste en tweede kinderen.

Uit meer recent gepubliceerd Nederlands onderzoek bleek dat de belangrijkste effecten op de ontwikkeling van zuigelingen na een relatief lage blootstelling aan PCB's, PCDD's en PCDF's *in utero* en via lactatie - soms tijdelijke - verschillen zijn in schildklierhormoon-spiegels (in het bloed) en in neurologische, psychomotorische en immunologische scores (Hui95a, Hui95b, Jac85, Koo94a, Koo95a, Plu93a, Rog87, Wei95). In het grootste Nederlandse onderzoek bestond de onderzochte populatie uit 200 kinderen met borstvoeding en hun moeders en 200 kinderen met flesvoeding en hun moeders. De ene helft van elke groep was afkomstig uit de regio Rotterdam, de andere helft uit de regio Groningen. De gemiddelde blootstelling van de borstgevoede kinderen bedroeg 0,265 ng TEQ_{TOTAAL} per kg lichaamsgewicht per dag. Bij het interpreteren van de onderzoekgegevens heeft men gecorrigeerd voor diverse versturende variabelen, waaronder die welke samenhangen met de sociaal-economische status van de moeder.

De neurologische ontwikkeling van de zuigelingen (gemeten met behulp van de Prechtl/Touwen-test) had zowel 2 weken als 18 maanden na de geboorte in beide groepen een overeenkomstig verloop. De neurologische optimaliteitscore was 2 weken na geboorte lager in de groep die werd blootgesteld aan grotere hoeveelheden PCB's, PCDD's en PCDF's in moedermelk. Op een leeftijd van 18 maanden had alleen de prenatale blootstelling aan PCB's een negatief verband met de neurologische conditie (Hui95a, Hui95b).

Bij een visuele herkenningstest (Fagan Infantest) werd geen effect van perinatale blootstelling aan PCB's, PCDD's en PCDF's waargenomen. Op een leeftijd van 7 maanden vertoonde de visuele herkenning een positieve correlatie met de duur van de borstvoeding. Deze positieve beïnvloeding is waarschijnlijk toe te schrijven aan natuurlijke hormonen en andere hydrofobe componenten van moedermelk (Koo95a).

In een subgroep werden de psychomotorische en mentale ontwikkeling gemeten op verschillende leeftijden (met behulp van de Bayley-schaal). Op een leeftijd van 3 maanden was een hogere prenatale blootstelling aan PCB's gecorreleerd met een lagere psychomotorische score; op een leeftijd van 7 maanden scoorden zuigelingen met borstvoeding hoger op de psychomotorische schaal dan die met flesvoeding. Maar de score van de 66% hoogst blootgestelde borstgevoede kinderen (blootstelling meer

dan 0,8 ng TEQ_{TOTAAL}) kwam overeen met die van kinderen met flesvoeding; uit die bevinding valt af te leiden dat de postnatale blootstelling een negatieve invloed had. Bij kinderen van 18 maanden was noch de mentale, noch de psychomotorische score gerelateerd aan perinatale PCB-, PCDD- en PCDF-niveaus of aan de duur van de borstvoeding. Op deze leeftijd zijn sociaal-economische factoren bepalend voor de score (Koo95b).

Er werd geen significante relatie waargenomen tussen de perinatale blootstelling van kinderen aan PCB's, PCDD's en PCDF's en het voorkomen van infecties van de bovenste en onderste luchtwegen (rhinitis, bronchitis, tonsillitis en otitis) of humorale afweer (antistoffen tegen bof, mazelen en rode hond). Tellingen en biochemische analyse van witte bloedcellen (monocyten, granulocyten en lymfocyten) lieten wel een relatie zien met blootstelling. Een hogere prenatale blootstelling was geassocieerd met een toename van bepaalde T-lymfocyten bij de geboorte en op een leeftijd van 18 maanden. Een hogere perinatale blootstelling ging samen met minder monocyten en granulocyten (gemeten op een leeftijd van 3 maanden; Wei95).

Men heeft bij de zuigelingen ook gekeken naar het verband tussen de onderhavige blootstelling en het gehalte aan schildklierhormonen in het plasma. Zoals de commissie in paragraaf 3.2.2 opmerkte, was een hogere belasting met dioxinen en PCB's gecorreleerd met lagere plasmaniveaus van TT3 (tri-iodothyronine) en TT4 (totaal thyroxine) en met hogere niveaus van TSH (thyroid stimulating hormone). Bij de moeders waren de plasmaniveaus van TT3 en TT4 gedurende de meetperiode (2 maanden) eveneens verlaagd (Koo94b, Sau94).

3.2.6 *Immunotoxiciteit*

Onder immunotoxiciteit verstaat men het optreden van schadelijke invloeden op het afweersysteem (immuunsysteem) van mens of dier ten gevolge van blootstelling aan agentia. Die beïnvloeding kan de gevoeligheid voor infecties vergroten. Ook kan blootstelling aan immunotoxische stoffen de kans op bepaalde soorten kanker verhogen, en het optreden van allergie en auto-immuunziekten in de hand werken (GR91b).

De effecten van 2,3,7,8-TCDD op het immuunsysteem variëren per diersoort en proefdierstam. Directe immunotoxische effecten van 2,3,7,8-TCDD zijn atrofie van de thymus en de milt en van de perifere lymfeklieren. De ernst van de gevolgen is mede afhankelijk van de leeftijd. De functie van de thymus neemt namelijk af met de leeftijd.

Chronische blootstelling van vrouwelijke Rhesus-aperen aan 0,64 2,3,7,8-TCDD ng per kg per dag in het voedsel veroorzaakte veranderingen in T-celsubpopulaties; die gaven echter geen aanleiding tot een verhoogde incidentie van sterfte, infecties of

kanker. In het nageslacht van deze blootstellingsgroep werd een verhoogde antigeen-respons gevonden die correleerde met 2,3,7,8-TCDD-gehalten in weefsels (Hon89). In Marmoset-aper is een toename in perifere lymfocyt-subpopulaties geconstateerd na blootstelling aan 2,3,7,8-TCDD in doseringen van 0,3 ng per kg per week gedurende 24 weken, gevolgd door 1,5 ng per kg per week gedurende 6 weken. Deze blootstelling komt overeen met een chronische 2,3,7,8-TCDD-inname van 0,14 ng per kg per dag. Na eenmalige doseringen werd voornamelijk een teruggang van de lymfocytenuitpopulaties gevonden (Neu92).

In muizen en ratten werden pas bij hogere doses, vanaf 100 tot 3000 ng 2,3,7,8-TCDD per kg, effecten op het immuunsysteem gevonden. Bij doses van 10 tot 300 ng per kg per week deed zich geen immunosuppressie voor; in muizen eenmalig gedoseerd met 10000 ng per kg wel (Han94).

Bij beroepsmatig blootgestelde mannen en andere populaties met een verhoogde 2,3,7,8-TCDD-blootstelling vond men geen veranderingen in perifere witte-bloedcelpopulaties (Neu92, Neu93). Bij mensen die per ongeluk werden blootgesteld aan relatief hoge doses 2,3,7,8-TCDD, zoals in Seveso en Missouri, zijn geen of tegenstrijdige effecten op het immuunsysteem waargenomen (Hee95).

3.2.7 Neurotoxiciteit

Dioxine-achtige PCB's veroorzaken effecten op neurochemische parameters in ratten na blootstelling *in utero* en via lactatie, zoals veranderingen in biogene amines en dopaminerge neurotransmitter-niveaus (Bro95, Til90). Deze effecten deden zich niet voor na blootstelling van volwassen ratten en niet-mensapen (See94).* In paragraaf 3.2.5 werd er al op gewezen dat blootstelling aan Aroclor 1254 de structurele en functionele hersenontwikkeling kan beïnvloeden (Bro95).

3.2.8 Carcinogeniteit en mutageniteit

In vivo- en *in vitro*-onderzoek met proefdieren en cellen heeft geen aanwijzingen opgeleverd voor een directe interactie van dioxine-achtige verbindingen met DNA (RIVM93). Epidemiologisch onderzoek lijkt tegenstrijdige resultaten te geven. Bij werknemers die aan met 2,3,7,8-TCDD verontreinigd 2,4,5-trichloorfenoxyethanol werden blootgesteld, is een toename gezien van chromosoomafwijkingen in perifere lymfocyten. Dergelijke afwijkingen trof men niet aan bij personen die waren blootgesteld aan met 2,3,7,8-TCDD verontreinigde herbiciden in Vietnam en Seveso (RIVM93). Blijkens zogeheten initiatie/promotie-onderzoek heeft 2,3,7,8-TCDD

* De niet-dioxine-achtige di-ortho-PCB's brengen eveneens veranderingen teweeg in neurotransmitter-niveaus na blootstelling van ratten *in utero* en via lactatie, en tevens in volwassen ratten en apen (See92).

Tabel 3 NOAEL's en LOAEL's ('no-' en 'lowest-observed adverse effect levels') van 2,3,7,8-TCDD voor een aantal zoogdiersoorten in verschillende experimentele opzet met doses tussen 1 en 100 ng/kg per dag. m: moederdier. Zie ook EPA94b.

| soort | experimentele opzet | NOAEL | LOAEL | effect | referentie |
|-----------------|--|--|---------------------------------|--|---------------|
| Rhesus-aap | 0,5 ppb voedsel, 9 mnd | | 12 ng/kg/d | sterfte | All77 |
| Rhesus-aap | 2 ppb voedsel, 61 d | | 50 ng/kg/d | sterfte | McN77 |
| Rhesus-aap | 0,05 ppb voedsel, 20 mnd | | 1,5 ng/kg/d | haarverlies | Sch78 |
| Rhesus-aap | 9x22 ng/kg m, 20-40e d dracht | 9x22 ng/kg m | | prenatale sterfte | McN84 |
| Rhesus-aap | 5 en 25 ppt voedsel m, 4 jaar | | 0,126 ng/kg/d | object-herkenning, juveniel | Bow89b |
| Rhesus-aap | 5 en 25 ppt voedsel m, 4 jaar | | 0,642 ng/kg/d | prenatale sterfte | Bow89a, Hon89 |
| Rhesus-aap | 9 x 111 ng/kg m, 20-40ste dag van de dracht | | 9x111 ng/kg m | prenatale sterfte | McN84 |
| Rhesus-aap | 25 ppt voedsel m, 4 jaar | | 0,642 ng/kg/d m | verandering lymfocyten | Hon89 |
| Rhesus-aap | 5 ppt voedsel m, 4 jaar | | 0,126 ng/kg/d m | endometriose | Rie93 |
| Marmoset-aap | 3 ng/kg, 1 x oraal | | 3 ng/kg | inductie CYPIA2 | Kru90 |
| Marmoset -aap | 0,3 +1,5 ng/kg/wk x 24 + 6 wk | | 0,135 ng/kg/d | verandering lymfocyten | Neu92 |
| Spr. Dawley-rat | 2 ng/kg, 1 x oraal | 0,6 ng/kg | 2 ng/kg | inductie CYPIA1 | Kit79 |
| Spr. Dawley-rat | 1,10 ng/kg/d, oraal, 2 jr | 1 ng/kg/d | 10 ng/kg/d | porfyrie | Koc78 |
| Spr. Dawley-rat | 14-1024 ng/kg/d, oraal, 3 mnd | < 14 ng/kg/d | 14 ng/kg/d | minder vit. A | Bir95 |
| Spr. Dawley-rat | 14-1024 ng/kg/d, oraal, 3 mnd | 0,3 ng/kg/d ^a | 14 ng/kg/d | inductie CYPIA1 | Bir95 |
| Spr. Dawley-rat | 14-1024 ng/kg/d, oraal, 3 mnd | 0,5 ng/kg/d ^a | 14 ng/kg/d | inductie CYPIA2 | Bir95 |
| Spr. Dawley-rat | 27 ng/kg m, chronisch | 1 ng/kg/d | | prenatale sterfte | Mur79 |
| Spr. Dawley-rat | 30 ng/kg/d m, 6-15e d dracht | 30 ng/kg/d m | | prenatale sterfte | Spa71 |
| Holtzmann-rat | 64 ng/kg/d m, 15e d dracht | | 64ng/kg/d m | afname mannelijke reproductie | Mab92a,b |
| C57B1-muis | 1 ng/k/wk, 4 wk i.p. | | 1 ng/kg/wk | immunosuppr., lage CTL- gener. | Cla83 |
| B6C3F1-muis | 10 ng/kg, 7 d na bevruchting | | 10 ng/kg, d 7 | toen. virale inf. | Leb94 |
| cavia | 1 ng/kg/d, 8 wk | | 1 ng/kg/d | immunosuppressie, lagere resp. tetanus toxine | Vos73 |
| Spr. Dawley-rat | 100-10000 ng/kg/d, 30 d | | 100 ng/kg/d | lager serumglucose | Zin73 |
| Spr. Dawley-rat | berekend met gegevens van Tri92 en Sew93; 3,5-10,7-35,7-125 ng/kg/d, 30 wk | 0,01 ng/kg/d 0,1 0,1 0,1 0,1 | 0,1 ng/kg/d 1 1 1 1 | CYPIA1-inductie CYPIA2-inductie Ah-receptorind. EGF-receptorind. oestrogeen-receptorinductie | Koh93 |

^a berekend

sterke promotor-eigenschappen in de lever van ratten; een initiërende werking is niet aangetoond (RIVM93).

Proefdieronderzoek heeft laten zien dat oraal toegediend 2,3,7,8-TCDD bij muizen en ratten lever- en schildkliertumoren teweegbrengt. Bij ratten worden ook carcinomen in de neus- en mondholte en in de longen waargenomen. De Commissie 'Beoordeling carcinogeniteit van stoffen', van wie het oordeel over het basisdocument Dioxinen als bijlage A in dit rapport is opgenomen, meent dat het onderzoek van Kociba en medewerkers (Koc78) geschikt is als grondslag voor de risicoschatting voor de carcinogene werking van 2,3,7,8-TCDD (zie bijlage A).

3.3 Gezondheidskundige advieswaarde

De in de voorgaande paragraaf vermelde gegevens vormen de empirische bron waaruit moet worden geput voor de afleiding van een gezondheidskundige advieswaarde voor een chronische blootstelling aan dioxine-achtige verbindingen. Zoals in de inleiding van dit hoofdstuk werd opgemerkt, dienen we daartoe de NOAEL's voor de diverse gerapporteerde nadelige effecten te kennen. Vele van de beschreven proefdieronderzoeken kunnen gebruikt worden voor de bepaling van zulke NOAEL's of, waar dat niet mogelijk bleek, van zogeheten LOAEL's (Lowest Observed Adverse Effect Levels). Tabel 3 geeft een overzicht van de betreffende onderzoeken (een selectie dus van de in 3.2 besproken gegevens). De commissie leidt uit de resultaten van die onderzoeken in paragraaf 3.3.1 de gezochte gezondheidskundige advieswaarde af. In paragraaf 3.3.2 geeft zij een interpretatie van de gevonden waarde in het licht van de, eveneens in 3.2 verstrekte, epidemiologische informatie.

3.3.1 Gezondheidskundige advieswaarde op basis van proefdiergegevens

De aanvankelijke gezondheidskundige advieswaarde voor inname van dioxine en dioxine-achtige verbindingen in Nederland, te weten 4 pg per kg per dag, is gebaseerd op een LOAEL-waarde uit het onderzoek van Kociba en collega's (Koc78); het gevonden LOAEL van 1 ng per kg per dag werd gedeeld door de gebruikelijke veiligheidsfactoren 10 voor de inter- en intraspeciesvariatie en door een extra factor 2,5, omdat het om een LOAEL in plaats van een NOAEL ging. Later heeft de WHO 10 pg per kg per dag als advieswaarde aanbevolen (Ah192b, WHO91). Die waarde had een uit farmacokinetische beschouwingen afgeleid NOAEL van 100 pg per kg per dag voor de mens als basis; bij gebrek aan gegevens over reproductietoxiciteit en over variatie in gevoeligheid tussen mensen, werd 10 als veiligheidsfactor gekozen (The91b).

Sinds de publikatie van Kociba (Koc78) zijn andere effecten dan kanker nader in ogenschouw genomen. De gegevens in tabel 3 tonen aan dat voor ettelijke van die effecten - in de door de commissie opgevatte betekenis van 'adverse effect' (zie 3.1) - NOAEL's of LOAEL's zijn gevonden kleiner dan 1 ng per kg per dag. De inductie van de enzymen CYP1A1 en CYP1A2 en een duidelijker nadelig effect als de toename van endometriose illustreren dat.

Van de in tabel 3 vermelde experimenten acht de commissie die waarover is gerapporteerd in Bow89a, Bow89b, Neu92 en Rie93 het meest relevant als grondslag voor de afleiding van een gezondheidskundige advieswaarde. Zij heeft daarvoor twee redenen: de proefdieren waren primaten (en staan dus relatief dicht bij de mens) en de waargenomen effecten zijn in haar ogen verdacht. De commissie weet dat deze opvatting niet algemeen wordt gehuldigd, maar wil er wel op wijzen dat ook in een opdracht van de Environmental Protection Agency in de Verenigde Staten uitgevoerde evaluatie belang wordt gehecht aan de betreffende onderzoeksgegevens (EPA94b).

Op basis van de zojuist bedoelde dierproeven kan een LOAEL worden bepaald. In het ene onderzoek was er sprake van een verandering in cognitieve ontwikkeling bij Rhesus-aap-zuigelingen; het effect trad op bij een 2,3,7,8-TCDD-dosis van 0,13 ng per kg per dag bij de moederdieren (die zelf endometriose kregen; Bow89a, Bow89b, Rie93, Sch89). Het andere onderzoek gaf bij Marmoset-apeen een verandering in lymfocyten te zien bij een dosis van 0,14 ng per kg per dag (Hon89, Neu92).

Hoe komen we nu van een LOAEL tot een NOAEL, de grootte waaruit de advieswaarde moet worden afgeleid? Daarvoor is het zaak, zo meent de commissie, om het verloop van de dosis-effectrelaties voor allerlei effecten in het dosistraject tussen ruwweg 0,1 en 10 ng per kg per dag te bestuderen. Vele experimenten wijzen uit dat de helling van de curves in dat traject klein is (EPA94b). Op basis van modelleringen van de dosis-effectcurves voor de verschillende effecten die bij ratten in het lage dosisgebied zijn waargenomen, meent de commissie dat de betrokken NOAEL's voor proefdieren - maximaal - een factor 2 lager uitvallen dan de bijbehorende LOAEL's. Het hierboven genoemde LOAEL van 0,1 ng per kg per dag voor primaten correspondeert dus met een NOAEL van 0,05 ng per kg per dag (50 pg per kg per dag).

Bij het kiezen van veiligheidsfactoren laat de commissie zich door de volgende overwegingen leiden. Met gegevens over ratten als uitgangspunt is 10 de gangbare veiligheidsfactor voor de interspeciesvariatie (het mogelijke verschil in gevoeligheid tussen soorten). Farmacokinetische eigenschappen van PCDD's en PCDF's duiden er echter op dat de aap in bepaalde opzichten (bijvoorbeeld bij de verdeling van deze stoffen tussen lever en vetweefsel) een positie inneemt tussen rat en mens (Ber94a; zie ook paragraaf 2.4). Om die reden stelt de commissie hier een veiligheidsfactor 5 voor. Met de intraspeciesvariatie (het mogelijke verschil in gevoeligheid binnen een soort,

Tabel 4 Lichaamsbelasting in ng TEQ per kg lichaamsgewicht en effecten bij mensen (zie ook EPA94b).

| blootstelling somstandigheden | lichaamsbelasting | effect | referentie |
|--|-----------------------------|--|---|
| Yusho en Yu-Cheng incidenten | 45-3000 ng/kg | chlooracne | Rya90, Bec89 |
| Yu-Cheng incident | 1460 ng/kg ^a | lager geboortegewicht minder groei vertraagde ontwikkeling lagere EGFR-activiteit in placenta hogere CYP1A1-activiteit in placenta | Luc91 Guo94 Rog88 Luc91 Luc91 |
| Seveso incident | 109-7000 ng/kg ^b | toename kanker | Ber93, Fin91 |
| Chemische industrie | 83 ng/kg ^c | lagere testosteronconcentratie | Ege94 |
| US Air Force Vietnam | 14 ng/kg | afname testesgrootte | Roe91 |
| Achtergrondblootstelling Nederlandse moeders: 3×10^{-3} ng/kg/d TEQ _{TOTAAL} (P50) | | suboptimale neurologische ontwikkeling vertraagde psychomotorische ontwikkeling | Hui95a, Hui95b |
| Achtergrondblootstelling Nederlandse zuigelingen: 265×10^{-3} ng/kg/d TEQ _{TOTAAL} (gemiddeld) | | verandering immuunsysteem verandering schildklier- stofwisseling | Koo95a Wei95, Koo94b, Sau94 |
| Achtergrondblootstelling Nederlandse zuigelingen: 257×10^{-3} ng/kg/d TEQ _{TOTAAL} (gemiddeld) | | verhoogd totaal-thyroxine | Plu93a |

^a Lichaamsbelasting gebaseerd op hoeveelheid 2,3,4,7,8-pentachloor-dibenzofuraan (TEF=0,1) en 1,2,3,4,7,8-hexachloordibenzofuraan in de placenta. Hierbij wordt uitgegaan van een vetgehalte van de placenta van 1% (Bec94). 21% van het lichaamsgewicht van vrouwen komt voor rekening van vet.

^b Berekeningen gebaseerd op TCDD-hoeveelheden in serum, uitgaande van een eerste-orde eliminatie-kinetiek en een halfwaardetijd van 7,1 jaar. Lichaamsgewicht 70 kg, 22% vet.

^c Extrapolatie door Ege94, op basis van een halfwaardetijd van 7,1 jaar en een achtergrondniveau van 60 ng/kg TEQ. De gemiddelde werknemer woog 70 kg, waarvan 15% lichaamsvet.

hier dus: tussen mensen) wordt volgens haar adequaat rekening gehouden, wanneer de standaard-veiligheidsfactor 10 wordt toegepast.

Als gezondheidkundige advieswaarde voor de mens leidt de commissie dus af: 0,1 ng 2,3,7,8-TCDD per kg per dag (de LOAEL uit experimenten met apen), gedeeld door 2 (van LOAEL naar NOAEL), gedeeld door 5 (met het oog op de interspeciesvariatie) gedeeld door 10 (met het oog op de intraspeciesvariatie), dat wil zeggen 0,001 ng per kg per dag (of 1 picogram 2,3,7,8-TCDD per kg per dag). Gezien de overeenkomstige werking acht zij deze advieswaarde ook van toepassing op inname van mengsels van diverse dioxineachtige verbindingen uitgedrukt in het TEQ_{TOTAAL}.

3.3.2 *Gezondheidskundige advieswaarde in het licht van epidemiologische gegevens*

Tabel 4 geeft een overzicht van de resultaten van de, volgens de commissie, belangrijkste epidemiologische onderzoeken naar de gevolgen van blootstelling aan PCDD's, PCDF's en dioxine-achtige PCB's. De commissie hecht vooral waarde aan de uitkomsten van het onderzoek onder zuigelingen in Rotterdam en Groningen, dat in paragraaf 3.2.5 is beschreven (Hui95a, Hui95b, Koo94a, Koo95a, Plu93a, Plu93b, Wei95). Ten eerste omdat het daarbij gaat om de gevolgen van langdurige blootstelling aan lage doses - de situatie waarop de gezondheidskundige advieswaarde betrekking heeft -. Ten tweede vanwege de, naar algemeen wordt aangenomen, verhoogde gevoeligheid van zuigelingen (en foetussen) voor schadelijke stoffen; effecten die te maken hebben met de aanleg en ontwikkeling van orgaansystemen - en daarvan is in dat onderzoek sprake - behoren bovendien tot de snelst optredende gevolgen en zijn dus een gevoelige graadmeter.

Onder verwijzing naar paragraaf 3.2.5 zet de commissie hier de voornaamste resultaten van het bedoelde onderzoek nog eens op een rij. Voorop staat dat er geen verband is gevonden tussen ernstige, klinisch relevante afwijkingen in de ontwikkeling van de pasgeborenen en hun mate van blootstelling aan PCDD's, PCDF's en PCB's. Wel hadden de zuigelingen met de hoogste prenatale blootstelling gedurende enige tijd een lagere neurologische optimaliteitscore, een lagere psychomotorische score en een veranderde immuunfunctieparameter; bij de zuigelingen met de hoogste postnatale blootstelling vielen subtiele signalen van een suboptimale neurologische ontwikkeling waar te nemen, evenals een geringe vertraging in de psychomotorische ontwikkeling en veranderingen in de schildklierhormoonstatus en in immunologische functies. Hoewel voor alle genoemde verschillen geldt dat ze binnen het bereik van de klinische referentiewaarden vallen, meent de commissie dat hun onschadelijkheid voor de gezondheid op langere termijn niet vaststaat. Conform de in paragraaf 3.1 gegeven omschrijving van 'adverse effect' zijn ze dus volgens de commissie, voorzichtigheidshalve, ongewenst.

In tabel 4 is aangegeven dat de mediane dagelijkse dosis, uitgedrukt in het $TEQ_{TOTAAAL}$, bij de moeders van de hoogst blootgestelde zuigelingen 0,003 ng per kg per dag bedraagt. Dat bij die dosis nog effecten optreden in zuigelingen geeft naar het oordeel van de commissie een verdere onderbouwing voor de gezondheidskundige advieswaarde van 0,001 ng per kg per dag. Ook bij de moeders zelf zijn, met de blootstelling aan dioxine-achtige PCB's samenhangende, fysiologische effecten waargenomen, namelijk veranderingen in schildklierhormoonspiegels. De gezondheidskundige betekenis daarvan is volgens de commissie nog onduidelijk.

3.4 Blootstelling

3.4.1 Algemene bevolking

Kleine hoeveelheden dioxinen kunnen ontstaan bij verbranding van organisch materiaal; deze verbindingen zijn dus waarschijnlijk altijd al in het milieu aanwezig geweest. Maar moderne industriële activiteiten en verbrandingspraktijken hebben de concentraties sterk doen toenemen (EPA94a).

De consumptie van dierlijke vetten is voor de mens de belangrijkste bron van blootstelling aan PCDD's, PCDF's en PCB's (RIVM91a, RIVM93). Het gaat vooral om vetten in melk en kaas, om visolie in industrieel vervaardigde voedingsmiddelen en om overige dierlijke vetten in vleesprodukten.

Volgens onderzoek van Theelen (The89, The91a) is in Nederland de geschatte mediane dagelijkse dosis van PCDD's en PCDF's, uitgedrukt in het $TEQ_{DIOXINEN}$, 0,002 ng per kg lichaamsgewicht per dag (het TEQ is berekend met de $TEF_{DIOXINEN}$ -waarden van tabel 1). Van deze hoeveelheid wordt 98% via de voeding ingenomen en de overige 2% via inhalatie, via de huid en via ingestie van verontreinigde lucht- en bodemstofdeeltjes. Het onderzoek van Liem, dat is gebaseerd op de Nederlandse Voedselconsumptiepeiling van 1988, verschaft ook blootstellingsgegevens (RIVM91a). Voor 20- tot 70-jarigen is volgens dit onderzoek de mediane dagelijkse dosis, uitgedrukt in $TEQ_{DIOXINEN}$, 0,001 ng per kg per dag; voor personen jonger dan 20 jaar ligt die hoger.

De dagelijkse dosis van (non-ortho) PCB's bij volwassenen, uitgedrukt in TEQ_{PCB}^{***} * bedraagt 0,001 ng per kg per dag. Ook voor deze verbindingen is de dagelijkse dosis in de leeftijdsgroep tot 20 jaar hoger.

Sommeert men de toxische-equivalentwaarden van alle dioxine-achtige verbindingen tot een TEQ_{TOTAAL}^{**} , dan bedraagt de mediane TEQ_{TOTAAL} -dosis voor de bevolking vanaf 20 jaar 0,002 ng per kg per dag; het 95-percentiel is 0,004 ng per kg per dag. Blijkens hetzelfde onderzoek bedraagt bij 1% van de kinderen van 1 tot 6 jaar de ' TEQ_{TOTAAL} -dosis' meer dan 0,01 ng per kg per dag (RIVM91a). Andere groepen personen met een hogere dan gemiddelde blootstelling zijn: betrokkenen bij de productie of verwerking van fenoxo-azijnzuurherbiciden, omwonenden van een puntbron die plaatselijk geteeld voedsel consumeren, en recreatievissers met een grote consumptie van zelfgevangen vis, vooral zoetwatervis.

* De auteurs van RIVM91 kennen aan de non-ortho-PCB's de volgende TEF_{PCB}^{***} -waarden toe: 3,3',4,4'-TCB (77) 0,01; 3,3',4,4',5-PentaCB (126) 0,1; 3,3',4,4',5,5'-HexaCB (169) 0,005.

** De TEQ_{TOTAAL} -waarden zijn hier berekend als $TEQ_{DIOXINEN} + TEQ_{PCB}^{***}$.

3.4.2 Zuigelingen

Hiervoor werd al aangestipt dat sommige groepen uit de bevolking een relatief grote dagelijkse dosis ontvangen. In het bijzonder geldt dat voor borstgevoede zuigelingen. Hun blootstelling wordt vrijwel geheel bepaald door gehalten aan dioxine-achtige stoffen bij de moeder. Nederlandse onderzoekers beschouwen in onlangs verschenen publikaties de bij moeders gemeten PCB-concentraties in perifeer bloed en navelstrengbloed als maat voor de blootstelling van de zuigelingen vóór de geboorte (Hui95a, Hui95b, Koo94a, Koo95b, Wei95). Voor hun blootstelling ná de geboorte worden de PCDD-, PCDF- en PCB-concentraties in moedermelk en in flesvoeding bepalend geacht. De gehalten in flesvoeding blijken overigens verwaarloosbaar klein te zijn; dat komt omdat daarin dierlijke vetten zijn vervangen door plantaardige.

Over de blootstelling van moeders, die van zuigelingen en over de relatie daartussen kan de commissie de volgende informatie verschaffen. Uit een dieet-vragenlijst en referentiegegevens over $TEQ_{DIOXINEN}$ en TEQ^{***}_{PCB} in voedingsmiddelen in Nederland (RIVM91a), valt te berekenen dat de mediane dosis van moeders gedurende hun zwangerschap via voedsel 0,003 ng per kg per dag was (Hui95c). De hoeveelheid dioxine-achtige verbindingen in moedermelk is echter het gevolg van accumulatie van deze stoffen gedurende gemiddeld 30 jaar. Ook de overdracht van de betrokken verbindingen van moeder naar foetus wordt hierdoor bepaald.

De concentraties van dioxine-achtige stoffen in navelstrengbloed en maternaal bloedplasma blijken, betrokken op de hoeveelheid vet in het bloed, gelijk te zijn. De gehalten van PCDD's en PCDF's in vet bij een kind bedragen bij de geboorte 20% van die van de moeder (Wij90). Bij een gemiddelde totale vetmassa van 13 kg bij de moeder, en 500 g bij het kind, betekent dit dat 0,8% van de lichaamsbelasting van de moeder prenataal op het kind wordt overgedragen. De overdracht na de geboorte hangt af van de betreffende concentraties in moedermelk en van de duur van de borstvoeding.

In het genoemde Nederlandse moedermelk-onderzoek zijn de volgende gehalten gevonden (mediane waarden in ng per kg vet): $TEQ_{DIOXINEN}$: 30; $TEQ_{non-ortho-PCB}$'s: 16; $TEQ_{mono-ortho-PCB}$'s: 15; $TEQ_{di-ortho-PCB}$'s: 5. Deze uitkomsten zijn ongeveer gelijk aan eerder in Nederland aangetoonde moedermelk-gehalten (Bro95). Het 95-percentiel van de gezamenlijke concentratie van PCDD's, PCDF's en dioxine-achtige PCB's in moedermelkvet, uitgedrukt als het toxisch equivalent (TEQ_{TOTAAL}), bedraagt 113 ng per kg. De gemiddelde waarde van TEQ_{TOTAAL} is 68 ng per kg melkvet (Hui95a, Koo94a). Bij borstvoeding die overeenkomt met 130 ml melk per kg lichaamsgewicht per dag en een melkvetgehalte

van 30 g per liter, betekent dat een gemiddelde dagelijkse dosis als TEQ_{TOTAAL} van 0,265 ng per kg lichaamsgewicht per dag voor de zuigeling. De totale hoeveelheid die borstgevoede kinderen binnenkrijgen, hangt, zoals opgemerkt, af van de duur van de borstvoeding (in Nederland doorgaans tussen zes weken en zes maanden). Gemiddeld draagt de moeder via borstvoeding meer dan 10% van haar lichaamsbelasting aan dioxinen over op de zuigeling; in het geval van PCB's is dat (bij een drie maanden durende borstvoeding) ongeveer 20 %. Daarmee krijgt het kind in de zoogperiode 9 % van de gemiddelde levenslange dosis aan PCB's binnen (Dua94).

Uit bovenstaande blijkt dat de blootstelling van zuigelingen aan PCDD's, PCDF's en PCB's zou zijn te beperken door de borstvoeding te beperken en meer flesvoeding te geven. Het is echter al langer bekend dat borstvoeding een positieve invloed heeft op de ontwikkeling van de zuigeling in vergelijking met flesvoeding. Dit werd in het recente Nederlandse onderzoek bevestigd, de commissie wijst op de visuele herkenning en op de mentale en psychomotorische ontwikkeling (3.2.5). In eerdere adviezen (GR85a, GR86a en GR91a) heeft de toenmalige commissie Moedermelk van de Gezondheidsraad een uitgebreide vergelijking gemaakt van borstvoeding en kunstmatige voeding. Zij betrok daarbij de natuurlijkheid van borstvoeding, hygiëne, anti-infectie-eigenschappen, relatie tussen moeder en kind, de samenstelling van borst- en flesvoeding en de gewichtsregulatie van de zuigeling. Op basis van de vergelijking concludeerde de commissie Moedermelk: "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." (GR91a). De commissie Risico-evaluatie van Stoffen/dioxinen ziet geen aanleiding deze conclusie te herzien.

3.4.3 *Trends in blootstelling*

Zoals gezegd is het industrialisatieproces gepaard gegaan met een verhoogde uitstoot van dioxine-achtige stoffen. Analyses van sedimentlagen laten een stijging van PCDD- en PCDF-concentraties zien vanaf de jaren twintig tot eind jaren zeventig van deze eeuw (Smi92). Tegenwoordig lijken de concentraties in het milieu echter af te nemen; dit komt door veranderingen in industriële praktijken en door een betere beheersing van de emissies (Rap92). Voorbeelden van die veranderingen en beheersingsmaatregelen zijn: een verminderd gebruik van gehalogeneerde brandstofadditieven, procesveranderingen bij pulp- en papierfabrieken, emissiebeperkingen bij vuilverbranders en een verminderde toepassing van gechloreerde fenol-(half)produkten. Maatregelen ter vermindering van de uitstoot van, onder andere, afvalverbrandingsinstallaties - in 1991 verantwoordelijk voor 80% van de totale emissie van PCDD's en PCDF's in Nederland (RIVM92c) - zullen een

merkbare vermindering van de depositie tot gevolg hebben. Lokaal verhoogde gehalten, zoals in melk van koeien die grazen in de buurt van afvalverbrandingsinstallaties, zullen dan tot het verleden behoren. Echter, vanwege het persistente karakter van dioxine-achtige stoffen zal de verontreiniging van het milieu met deze verbindingen slechts langzaam afnemen. De commissie verwacht daarom niet dat de gemiddelde blootstelling van de Nederlander via de voeding de komende jaren aanmerkelijk zal dalen.

Over de verandering van de concentratie van de afzonderlijke PCB's in het milieu zijn geen gegevens beschikbaar. Mede door maatregelen om de productie en het gebruik van PCB's te beperken is de emissie van dioxine-achtige en niet-dioxine-achtige PCB's naar lucht, water en bodem in Nederland in de periode van 1980 tot 1990 gehalveerd (RIVM95a). PCB's komen nu vooral in ons milieu terecht via de grote rivieren en via atmosferische depositie uit het buitenland. Het relatieve belang van storten en lekken en de onbedoelde productie van PCB's is toegenomen.

De commissie kent geen resultaten van onderzoek naar trends in dioxinegehalten in het voedsel in Nederland. Wel is er in Nederland in de periode van 1988 tot 1993 een vermindering van 10%-30% geconstateerd van de gehalten van de belangrijke PCDD's en PCDF's in moedermelk (Lie95). Dezelfde trends zijn gesignaleerd in Duitsland en de Scandinavische landen (Nor90, Ald94). De concentraties van non-ortho- en mono-ortho-PCB's in moedermelk, die ongeveer 50 % aan de blootstelling bijdragen, zijn de laatste 15 jaar stabiel gebleven. In Zweden daalden de concentraties van non-ortho-PCB's in moedermelk tussen 1972 en 1980; daarna, tot 1989, stabiliseerden ze zich. De gehalten van niet-dioxine-achtige PCB's in moedermelk zijn in de periode van 1988 tot 1993 noch in Nederland, noch in Zweden afgenomen (Lie95).

3.5 Conclusies en aanbevelingen

De commissie concludeert dat op basis van proefdiergegevens een gezondheidskundige advieswaarde voor de mens kan worden afgeleid van 1 picogram TEQ_{TOTAAL} per kg lichaamsgewicht per dag. Afgezet tegen de gegevens over de blootstelling in Nederland, betekent dit dat bij wat nu als achtergrondblootstelling - dat wil zeggen niet direct te beïnvloeden blootstelling - wordt gevonden, nadelige effecten op de gezondheid niet kunnen worden uitgesloten.

Volgens de commissie ondersteunen betrouwbare gegevens over gevolgen van pre- en postnatale blootstelling aan dioxine-achtige verbindingen (zie tabel 4) deze gevolgtrekking, of weerspreken haar althans niet. De commissie wijst niettemin op een aantal onvolkomenheden. We hebben bijvoorbeeld geen epidemiologische informatie over groepen personen zonder enige blootstelling aan PCDD's, PCDF's en PCB's. Ook

zijn de gegevens over blootstelling en effecten soms gebrekkig. Het is van belang, aldus de commissie, om meer duidelijkheid over die zaken te verkrijgen, in het bijzonder bij zuigelingen. Daarom beveelt zij aan de groep zuigelingen uit de regio's Rotterdam en Groningen te blijven volgen: dat zou een antwoord op de vraag naar de precieze gezondheidskundige betekenis van de besproken veranderingen tijdens de eerste levensfase naderbij kunnen brengen.

Volgens de commissie kan men de blootstelling van kinderen voor de geboorte en tijdens de zoogperiode het best beperken door het handhaven van een blootstellingsnorm voor de moeder, en daarmee voor de hele bevolking. Directe beperking van de blootstelling van de zuigeling via beperking van borstvoeding is naar haar mening niet de aangewezen weg. Het was al langer bekend, en uit het recente onderzoek blijkt opnieuw dat borstvoeding voor jonge kinderen ook een aantal voordelen biedt ten opzichte van het alternatief: flesvoeding. De commissie wijst op de resultaten van tests voor visuele herkenning en mentale en psychomotorische ontwikkeling. Er is volgens de commissie geen reden de vrijheid van ouders te beperken bij de keuze tussen borst- en flesvoeding voor hun kind.

Tabel 5 Rekenmethoden voor het afleiden van ecotoxicologische advieswaarden voor het aquatische ecosysteem (behoudens de toe te passen onzekerheidsfactoren).

| | water | sediment | gebruikt door |
|----------------------|---|---|---------------|
| waterorganismen | NOEC _{water} | interne NOEC/BSAF _{vis} | commissie |
| | | NOEC _{water} x K _{oc} (of K _{ow}) x f _{oc} | RIVM |
| vogels en zoogdieren | NOEL _{predator} / BCF _{vis} | NOEL _{predator} / BSAF _{vis} | commissie |
| | | NOEL _{predator} / BCF _{vis} x K _{oc} (of K _{ow}) x f _{oc} | RIVM |

Hoofdstuk 4

Risico-evaluatie voor ecosystemen en landbouwhuisdieren

4.1 Inleiding

Niet alleen mensen maar ook ecosystemen kunnen schade ondervinden van blootstelling aan dioxine-achtige verbindingen. De schatting van die mogelijke schade en de afleiding van advieswaarden met het oog op risicobeheersing verlopen ook hier in een aantal stappen. Voor deze risico-evaluatie zijn gegevens nodig over de toxiciteit van en over de feitelijke blootstelling aan de diverse stoffen. Verschillende milieucompartimenten en organismen moeten bij een dergelijke evaluatie in ogenschouw worden genomen. De commissie onderscheidt in het bijzonder aquatische en terrestrische ecosystemen. Van de eerste maken waterorganismen, waaronder vissen, en visetende vogels en zoogdieren deel uit. De compartimenten via welke zij kunnen worden blootgesteld, zijn 'water' en 'sediment'. Bij de laatste gaat het om

bodemorganismen, zoals de regenworm, en om vogels en zoogdieren die op dit soort organismen fourageren.

De commissie gaat in paragraaf 4.2 in op de concentratie-balans tussen de betrokken milieucompartimenten, op de accumulatieprocessen in organismen die in de compartimenten verblijven (hun 'inwendige blootstelling') en op de bioaccumulatie in predatoren die via de voedselketen worden blootgesteld. Vervolgens komen toxiciteitsgegevens voor de onderscheiden organismen aan de orde (paragraaf 4.3).

Met deze inventarisatie is de basis gelegd voor de afleiding van ecotoxicologische advieswaarden. Uitgangspunt vormen de empirisch vastgestelde blootstellingsniveaus waarbij geen als nadelig te kwalificeren effect op populatieniveau is waargenomen: de NOEC-waarden (No Observed Effect Concentration). Elk van die NOEC-waarden heeft betrekking op sterfte, reproductie of groei van één diersoort uit een ecosysteem; de genoemde effecten worden geacht van invloed te zijn op het voortbestaan van de populatie. Om hieruit advieswaarden ter bescherming van ecosystemen af te leiden, moet men zijn toevlucht nemen tot bepaalde extrapolatiemethoden. Zijn NOEC-waarden voor vier of meer soorten organismen bekend, dan komt de methode van Aldenberg en Slob in aanmerking (RIVM91b). Anders past men de methode van de Environmental Protection Agency (EPA) uit de Verenigde Staten toe (EPA84). Een NOEC-waarde wordt dan gedeeld door één of meer onzekerheidsfactoren, afhankelijk van de aard en hoeveelheid van de beschikbare toxicologische gegevens. Voor elk van de zoëven genoemde organismen en milieucompartimenten wordt daarbij een advieswaarde berekend. De laagste van die waarden per milieucompartiment is de ecotoxicologische advieswaarde voor het betrokken ecosysteem. Het aanhouden van de ecotoxicologische advieswaarde beoogt ten minste 95% van de soorten te beschermen, wat overeenkomt met het door de overheid gestelde MTR-niveau (Maximaal Toelaatbaar Risico; TK89). In paragraaf 4.4 worden de bedoelde advieswaarden afgeleid.

Gezien de vele grootheden waarmee gerekend moet worden, geeft de commissie in tabel 5 een schematisch overzicht van de afleidingsprocedures voor het aquatisch ecosysteem (behoudens de toe te passen onzekerheidsfactoren). Voor verdere details verwijst zij naar het 'Guidance document' van het RIVM (RIVM92a) en naar het rapport 'Integrale Normstelling Stoffen' van een andere commissie van de Gezondheidsraad (GR95). De methode voor 'waterorganismen in water' is het eenvoudigst: de advieswaarde laat zich rechtstreeks bepalen uit de in experimenten gevonden NOEC's. Voor vogels en zoogdieren die indirect, namelijk via hun voedsel, blootstaan aan dioxine-achtige stoffen in water, is een extra stap nodig. De NOEC's hebben in dat geval betrekking op de concentraties in het voedsel en moeten worden omgerekend naar NOEC's in water met behulp van zogenaamde

bioconcentratiefactoren (BCF's); deze drukken de verhouding uit tussen de betreffende concentraties in voedsel en die in water.

Ook de bepaling van advieswaarden voor het sediment verloopt in etappes, vanwege het ontbreken van toxiciteitsgegevens voor dit compartiment. Zoals in tabel 5 is aangegeven, staan hiertoe twee wegen open. Ten eerste kan men voor waterorganismen uitgaan van een 'interne NOEC' (de concentratie in het organisme waarbij geen effect is waargenomen) en die waarde door een accumulatiefactor delen; deze factor wordt aangeduid met het acroniem BSAF (Biota to Soil Accumulation Factor) en geeft de verhouding aan tussen de concentratie in het organisme en die in het sediment. Een tweede mogelijkheid is om de corresponderende NOEC voor het compartiment 'water' als vertrekpunt te kiezen en daarop een partitie-coëfficiënt toe te passen. Partitie-coëfficiënten beschrijven de verdeling van een stof tussen twee compartimenten in een toestand van evenwicht. De verdeling tussen sediment en poriewater blijkt nauw samen te hangen met het organisch-koolstofgehalte in het sediment. Vandaar dat de betreffende coëfficiënten meestal op dat gehalte worden genormaliseerd (K_{oc}). De factor f_{oc} is de fractie organisch koolstof in het sediment.

Het RIVM heeft bij de afleiding van advieswaarden de laatste weg gevolgd (RIVM93). De commissie geeft de voorkeur aan de eerste methode. Volgens haar zijn de daarin voorkomende grootheden voor zeer hydrofobe stoffen als dioxinen naar verhouding betrouwbaarder te meten. De advieswaarden voor vogels en zoogdieren kunnen naar haar oordeel eveneens beter worden afgeleid met behulp van BSAF-waarden dan via het gecombineerde gebruik van BCF- en K_{oc} -waarden.

Gaat het om het milieucompartiment bodem, dan berekent men de advieswaarden voor bodemorganismen direct uit de relevante NOEC's of, wanneer die gegevens ontbreken, stelt men de advieswaarde voor bodem gelijk aan die voor sediment. Voor vogels en zoogdieren worden de waarden afgeleid uit de gevonden NOEC's - die gelden voor de concentratie in het voedsel (vaak wormen) - en de BSAF voor wormen.

De commissie gaat in paragraaf 4.5 in op de gemeten concentraties van verschillende dioxine-achtige verbindingen in de betrokken milieucompartimenten en in paragraaf 4.6 op de (on)mogelijkheid een uitspraak te doen over de risico's voor ecosystemen in Nederland.

In paragraaf 4.7 evalueert de commissie de gegevens over landbouwhuisdieren.

4.2 Partiticoëfficiënten en accumulatie

4.2.1 Partiticoëfficiënten

Zoals is uiteengezet in paragraaf 4.1, kunnen partiticoëfficiënten een rol spelen bij de afleiding van ecotoxicologische advieswaarden. De commissie geeft hier enkele

technische details. Zij heeft opgemerkt dat deze coëfficiënten meestal worden genormaliseerd op het organisch-koolstofgehalte in de bodem of het sediment (K_{oc}). De K_{oc} kan bij benadering worden berekend uit de zogeheten K_{ow} (de octanol-water-partiticoëfficiënt). Gerapporteerde K_{ow} -waarden voor 2,3,7,8-TCDD variëren van $2,4 \times 10^5$ tot $1,3 \times 10^7$ en K_{oc} -waarden van $1,2 \times 10^3$ tot $3,9 \times 10^7$ (McK92). Voor andere congenen bestaan dergelijke grote variaties eveneens; de waarden kunnen bovendien geheel andere trajecten beslaan. Het RIVM gebruikt bij het bepalen van advieswaarden voor het sediment de $\log K_{ow}$ -waarde 6,8 voor 2,3,7,8-TCDD; vervolgens gaat men ervan uit dat deze waarde geldt voor alle congenen.

4.2.2 *Bioaccumulatie in het aquatische ecosysteem*

Waterorganismen blijken in het algemeen tussen 0% en 50% van de PCDD's en PCDF's uit het voedsel op te nemen (Opp90). Voor PCB's is die fractie ongeveer 50% (RIVM92a). Voor kleine organismen die permanent in het water verblijven, is de directe opname vaak belangrijker dan de indirecte via het maag-darmkanaal. Bij organismen die fourageren in het sediment, speelt de opname via de ingestie van deeltjes een rol. Predatoren binnen het aquatische ecosysteem, met name zoogdieren en watervogels, accumuleren PCDD's, PCDF's en PCB's via het voedsel. Ook reptielen, amfibieën en insecten doen dat, maar worden door de commissie vanwege het ontbreken van goede gegevens over die accumulatie buiten beschouwing gelaten.

Accumulatie vanuit water

De meeste gegevens hebben hier betrekking op de bioaccumulatie van PCDD's en PCDF's vanuit water in zoetwatervissen. Deze stoffen accumuleren vooral in de lever en het vet- en spierweefsel van vissen. Experimenteel bepaalde bioconcentratiefactoren (BCF's) liggen in dit geval tussen 100 en 86 000 l/kg (RIVM93). Deze waarden zijn van dezelfde orde van grootte als de BCF-waarden voor PCB's met overeenkomstige K_{ow} -waarden. Bij PCB's is bovendien waarneembaar dat bij toenemende chlorering een sterkere bioaccumulatie optreedt. Deze trend moet voor PCDD's en PCDF's worden genuanceerd. Bij een toename van de chlorering is de positie van de chlooratomen op het molecuul eveneens bepalend voor de opname en de biotransformatie (Opp90, Sij93).

De commissie gebruikt voor de afleiding van de advieswaarden voor 2,3,7,8-TCDD de gemiddelde BCF-waarde van 20 000 l/kg uit het literatuuroverzicht van Loonen (Loo94a).

Accumulatie vanuit sediment

Sediment is een belangrijke bron van blootstelling voor organismen die in direct contact hiermee leven, zoals wormen en muggelarven. Bij organismen die geen direct contact hebben met het sediment, zoals veel vissen, wordt meestal een verminderde biologische beschikbaarheid van hydrofobe verbindingen waargenomen. De accumulatie van stoffen in organismen vanuit het sediment wordt, zoals opgemerkt in paragraaf 4.1, doorgaans beschreven met een BSAF-waarde. Loonen heeft haar BSAF-waarden onderling vergeleken na contacttijden van respectievelijk drie weken en 21 maanden (Loo94b). Voor een oligochaete worm verminderde de BSAF voor 2,3,7,8-TCDD van 1,6 naar 1,1 (kg organisch koolstof per kg vetgewicht). Voor OCDD verminderde de BSAF van 0,07 naar 0,03. Dit verschijnsel wordt 'ageing' genoemd. De biologische beschikbaarheid van dioxine-achtige verbindingen in het veld kan, behalve door ageing, sterk verschillen van die in een laboratorium, afhankelijk van de karakteristieken van de bodem of het sediment, de aanwezigheid van andere stoffen en het gedrag van organismen (Bel95).

De BSAF voor 2,3,7,8-TCDD in de karper is 0,71 kg droge stof in het sediment per kg vers gewicht. Omgerekend naar het organisch-koolstofgehalte in het sediment en het vetgehalte in de vis is de BSAF 0,14. Deze waarde komt goed overeen met de voor 2,3,7,8-TCDD in gupjes gevonden BSAF van 0,155 (kg organisch koolstof per kg vetgewicht). Voor alle hoger gechloroerde PCDD's en PCDF's is de BSAF aanzienlijk lager (Loo94a). Voor de afleiding van advieswaarden voor 2,3,7,8-TCDD hanteert de commissie een BSAF-waarde van 0,155.

4.2.3 *Bioaccumulatie in het terrestrische ecosysteem*

De gegevens over accumulatie in terrestrische organismen zijn schaars (RIVM93). De in de bodem aanwezige dioxine-achtige stoffen worden zeer waarschijnlijk maar beperkt opgenomen door planten en, voorzover dit gebeurt, in geringe mate naar de bovengrondse delen getransporteerd. Wel zullen depositie uit de lucht en verdamping vanuit de bodem een zekere rol spelen. BSAF-waarden voor de accumulatie van 2,3,7,8-TCDD in regenwormen variëren van 0,2 tot 4,7 voor een gestandaardiseerde bodem met 10% organisch materiaal. In een recent gepubliceerd onderzoek naar de opname en accumulatie van PCB's uit verontreinigde grond uit de Volgermeerpolder bleek dat de PCB-lichaamsbelasting bij regenwormen niet hoger was dan de gehalten in de grond (Bel94).

4.3 Toxische effecten

In de navolgende paragrafen somt de commissie de resultaten op van een reeks onderzoeken naar de schadelijke gevolgen van blootstelling aan dioxine-achtige verbindingen. Het gaat in veel gevallen om effecten op de overleving, reproductie en groei van organismen. Ook bij andere toxische stoffen kijkt men daar als regel naar, omdat het voortbestaan van populaties (en ecosystemen) er rechtstreeks mee in verband gebracht kan worden (GR93, RIVM92b).

4.3.1 *Aquatische ecosystemen*

Mogelijke gevolgen van blootstelling aan PCDD's, PCDF's en PCB's zijn beschreven voor evertibraten (ongewervelde dieren), vissen, visetende vogels en zee- en zoetwaterzoogdieren. Tot die gevolgen behoren: sterfte, verminderde groei en reproductie, porfyrie, en veranderingen in biochemische kenmerken zoals cytochroom-P4501A1-enzymactiviteit (EROD), schildklierhormoon-concentraties in plasma en vitamine A-gehalten in plasma en lever (Ber94a, Bos94, Bos95, Bro89, Bro91, Rei86).

Evertibraten

Gegevens over de toxiciteit van dioxinen voor evertibraten zijn schaars en gebrekkig. Voor de worm zijn dioxine-achtige stoffen 1000 maal toxischer dan aspecifiek (narcotisch) werkende stoffen zoals chloorbenzenen (Bel94).

Vissen

Vissen zijn in vergelijking met evertibraten zeer gevoelig voor de invloed van blootstelling aan PCDD's, PCDF's en PCB's. Ze worden blootgesteld door opname uit water, voedsel en sediment. De eitjes van vissen worden indirect blootgesteld via de moeder en direct door contact met water en bodem. Jonge vis laat na blootstelling een breed scala aan effecten zien: inductie van cytochroom P4501A1, afname van voedselconsumptie en lichaamsgewicht, afwijkingen aan de huid en lymfeklieren, en sterfte. Nog vroegere levensstadia vertonen dooierzakoedeem, bloedingen en sterfte (Sij96). Van de geteste soorten blijkt de regenboogforel de gevoeligste soort te zijn voor de toxische werking van PCDD's en PCDF's; de gevoeligste levensfase is de vroege ontwikkeling. In een doorstroomexperiment met regenboogforellen was de laagste concentratie van 2,3,7,8-TCDD in water die invloed had op de overleving van

vissenlarven 0,038 ng/l (Meh88). Op basis van dit resultaat leidde het RIVM een NOEC af van 0,012 ng/l (RIVM93). De met die 0,038 ng per liter overeenkomende interne concentratie bedroeg 980 ng per kg vis. Bij dezelfde verhouding tussen concentratie in water en concentratie in vis zou de afgeleide NOEC voor water overeenkomen met een interne NOEC voor vis van 309 ng 2,3,7,8-TCDD per kg.

Volgens een overzicht van Sijm en Opperhuizen variëren de experimenteel gemeten interne concentraties van 2,3,7,8-TCDD waarbij sterfte optreedt van 54 ng per kg vis tot 2042000 ng per kg vis (Sij96). De lage waarde is afkomstig van onderzoek met zalmen; voor de regenboogforel werden in verschillende onderzoeken de volgende waarden gevonden: 3000, 5000, 10 000 en 25 000 ng per kg vis. Voor de karper, die in Nederland veel voorkomt, bleek de gevoeligheid ongeveer gelijk te zijn aan die van de regenboogforel.

Voor de eieren van de regenboogforel bedroeg de letale concentratie 421 ng/kg eieren. De blootstelling geschiedde hier via injectie, maar rechtstreekse blootstelling van de eieren via het water gaf een vergelijkbare waarde te zien (Wal92). Terzijde merkt de commissie op dat in deze experimenten ook TEF-waarden werden bepaald (Wal91). De gevonden TEF-waarden voor PCDD's en PCDF's kwamen goed overeen met die gemeten in levercellen van de rat. De waarden voor PCB's bleken 14 tot 86 keer lager uit te vallen dan die bij de rat.

Zoogdieren

Zeehonden die met PCB's verontreinigde vis als voer kregen, plantten zich met verminderd succes voort en hadden afwijkende schildklierhormoon- en vitamine A-gehalten (Ahl92a, Bro89, Bro91). In een ander onderzoek werden zeehonden langdurig gevoerd met ofwel verontreinigde vis uit de Baltische Zee ofwel schonere vis uit de Atlantische Oceaan. De dieren die de verontreinigde vis aten, vertoonden afwijkingen in het immuunsysteem (Ros95, Swa95).

Veel onderzoek is gedaan met de nerts, een carnivoor dier dat verwant is aan de otter. Hoge PCB-concentraties bij in het wild levende otters en nertsen zouden geassocieerd zijn met het kleiner worden van populaties (Ahl92a). De nerts wordt vaak gebruikt als model voor visetende zoogdieren. De gevolgen van blootstelling aan dioxine-achtige stoffen zijn onder meer een verminderde overleving van de jongen en een toename van het levergewicht. De gevoeligheid van de nerts ligt tussen die van de cavia en de rat. Letaliteitsexperimenten lieten zien dat nertsen ongeveer vijf maal gevoeliger zijn voor de acuut toxische werking van 2,3,7,8-TCDD dan ratten (Cou94). De EC₅₀ (de concentratie waarbij in 50% van de dieren het bedoelde effect optreedt) voor groeiremming in jonge dieren was 0,1x10³ ng per kg voer per dag (Aul88, Loo94b). Onlangs gepubliceerde onderzoeksresultaten brachten een verband aan het

Tabel 6 Advieswaarden voor het aquatische ecosysteem, en de voor de afleiding gebruikte gegevens.

| | water | sediment |
|----------------------|---|--|
| waterorganismen | NOEC= 0,012 ng/l EPA=10 <i>advieswaarde = 0,0012 ng 2,3,7,8-TCDD per liter water</i> RIVM: zelfde waarde | NOEC _(intern) = 309 ng 2,3,7,8-TCDD per kg vis EPA=10 BSAF= 0,155 <i>advieswaarde = 200 ng 2,3,7,8-TCDD per kg droge stof</i> RIVM NOEC = 0,012 ng TEQ/l EPA = 10 K _p = 315000 l/kg <i>advieswaarde = 378 ng TEQ per kg droge stof</i> |
| vogels en zoogdieren | NOEC (visdief) = 20 ng TEQ _{TOTAAL} /kg vis ^a LOEC (nerts) = 12,6 ng TEQ _{TOTAAL} /kg vis ^a NOEC (rat) = 20 ng 2,3,7,8-TCDD/kg voer EPA = 10 BCF _{vis} = 20 000 l/kg <i>advieswaarde = 0,0001 ng 2,3,7,8-TCDD per liter water</i> | NOEC (visdief) = 20 ng TEQ/kg vis ^a LOEC (nerts) = 12,6 ng TEQ/kg vis ^a NOEC (rat) = 20 ng 2,3,7,8-TCDD/kg voer EPA = 10 BSAF= 0,155 <i>advieswaarde = 13 ng 2,3,7,8-TCDD/kg droge stof</i> |

^a De hier genoemde TEQ-waarde is berekend met behulp van zoogdier-TEF's, zie hoofdstuk 2. Hij dient alleen ter vergelijking met de concentratie in vis in het Nederlandse milieu, die is berekend met dezelfde TEF-waarden.

licht tussen blootstelling en het geboortegewicht van de nakomelingen (Til96). Het ging om nertsen die waren gevoerd met vis uit een verontreinigd gebied. De vis bevatte een mengsel van PCDD's, PCDF's en PCB's. Er waren drie blootstellingsniveaus: 10%, 20% en 40% verontreinigde vis in het voer van de nertsen. Bij de laagste dosering, die overeenkwam met 12,6 ng TEQ_{TOTAAL} per kg vis werd nog een effect waargenomen.

Visetende vogels

Blootstelling van aalscholvers aan PCDD's, PCDF's en PCB's, gemeten aan de hand van verhoogde enzym-activiteit, dooierzakconcentraties, en in vivo-EROD-inductie in weefselextracten, was negatief gecorreleerd met het broedsucces en positief met ontwikkelingsstoornissen (Ahl92a, Ber94b). Dioxine-achtige PCB's spelen een grote rol bij de Ah-receptor-gemedieerde effecten in visetende vogels; meer dan 50% van de TEQ_{TOTAAL} in weefsel kan afkomstig zijn van deze verbindingen. Bij visdiefjes is dat zelfs 90% (Bos94). Deze vogels zijn gevoeliger dan aalscholvers en zilver- en kokmeeuwen. Embryonale blootstelling aan mengsels van polygehalogeneerde koolwaterstoffen had een negatieve invloed op het eivolume, de duur van de incubatietijd en de EROD-activiteit in de lever van nakomelingen van visdiefjes in

Nederland en België (Bos95). Als LOEC voor de inductie van cytochroom P4501A1-activiteit in de levers van visdiefjes (die in het laboratorium waren opgekweekt), werd 46 ng TEQ_{TOTAAL} per kg vis gevonden. Voor natuurlijk opgegroeide visdiefjes viel een significante inductie van cytochroom P4501A1-activiteit te constateren bij 16 ng TEQ_{TOTAAL} per kg in de dooierzak en 40 ng TEQ_{TOTAAL} per kg vis in het voedsel. Bij deze concentratie duurde ook de broedperiode van de vogels -significant- langer (2 tot 3 dagen). Als NOEC is 20-30 ng TEQ_{TOTAAL} per kg vis voorgesteld (Bos95).

4.3.2 *Terrestrische ecosystemen*

Er is slechts een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over de toxiciteit van 2,3,7,8-TCDD (RIVM93). Uit een langdurig veldexperiment (You87), waarin een groot aantal diersoorten (insekten, reptielen, vogels en zoogdieren) en plantesoorten werd onderzocht, kon worden geconcludeerd dat er geen effecten optreden bij 2,3,7,8-TCDD-gehalten in de grond tot 1500 ng per kg droge stof (RIVM93). Een moeilijkheid is overigens wel dat de biologische beschikbaarheid van 2,3,7,8-TCDD in de bodem zeer verschillend wordt ingeschat (McC84, Umb86).

In potproeven met maïs en bonen trad bij 2,3,7,8-TCDD-gehalten van 1 - 750 ng per kg droge stof geen waarneembaar toxisch effect op (Fac86).

Voor de regenworm *Allolobophora caliginosa* was 10×10^6 ng per kg dodelijk. Bij de helft van deze concentratie bleven alle wormen in leven (Rei84).

Over terrestrische predatoren zijn geen betrouwbare gegevens bekend. Vooralnog moet men volgens de commissie uitgaan van gegevens over het visdiefje, de nerts (zie paragraaf 4.3.1) en de rat. Met de rat zijn laboratoriumexperimenten uitgevoerd met 2,3,7,8-TCDD in het voer. Hieruit kan een NOEC worden afgeleid van 20 ng per kg voer per dag (RIVM93).

4.4 **Ecotoxicologische advieswaarden**

In de navolgende passages geeft de commissie aan welke gegevens uit de voorgaande paragrafen zij het meest geschikt acht voor de bepaling van ecotoxicologische advieswaarden en berekent zij de gezochte waarden voor de onderscheiden milieucompartimenten. Voorafgaand daaraan wijdt zij nog enkele beschouwingen aan de toxische werkzaamheid van de verschillende congenen. Zoals de commissie in paragraaf 2.2 uiteenzette, is het in principe aangewezen om aparte ECOTEF's toe te passen voor verschillende groepen dieren. Maar een verantwoord gebruik ervan bij de afleiding van advieswaarden is naar haar mening nu nog niet mogelijk: enerzijds lopen de gevonden ECOTEF-waarden voor verschillende soorten daarvoor te zeer uiteen;

anderzijds verschillen die waarden naar gelang het beschouwde effect. Bovendien speelt er een ander probleem. Er zijn weliswaar ECOTEF-waarden gepubliceerd voor vissen, vogels en zoogdieren, maar die hebben geen betrekking op concentraties in de milieucompartimenten. Willen de betreffende ECOTEF's kunnen worden toegepast bij de afleiding van advieswaarden, dan moet voor elk van de in het geding zijnde congenere de accumulatie vanuit 'water' en 'sediment' naar 'vis' worden bepaald. De ECOTEF-waarden voor vogels en zoogdieren gelden voor concentraties in het voedsel. Ook hier zijn voor de afzonderlijke congenere omrekeningen noodzakelijk naar de compartimenten 'water', 'sediment' of 'bodem'. De voor die bepaling benodigde gegevens (BSAF- of BCF-waarden) ontbreken veelal. Het RIVM drukt in het basisdocument "Dioxinen" (RIVM93) advieswaarden voor de diverse milieucompartimenten uit als TEQ's die zijn afgeleid met behulp van humane TEF-waarden en laat ook de zojuist bedoelde omrekeningen achterwege. De commissie acht dat onjuist en meent zelf alleen advieswaarden voor 2,3,7,8-TCDD te kunnen geven. Aan deze haars inziens onvermijdelijke beperking zit trouwens nog een opvallende kant. Niet 2,3,7,8-TCDD maar een aantal non-ortho en mono-ortho PCB's dragen verreweg het meest bij aan de blootstelling van organismen in aquatische ecosystemen in Nederland (Bos95). De commissie pleit er dan ook voor dat het RIVM in het nog uit te brengen basisdocument "PCB's" speciaal aandacht schenkt aan die congenere bij de ecotoxicologische risico-evaluatie.

4.4.1 *Advieswaarden voor aquatische ecosystemen*

Tabel 6 bevat de advieswaarden voor het aquatische ecosysteem, evenals de voor de afleiding van de waarden gebruikte gegevens. Bij gebrek aan voldoende toxiciteitsgegevens voor de diverse soorten organismen is voor alle advieswaarden gebruik gemaakt van de extrapolatiemethode van de EPA. Aangezien steeds NOEC's voor chronische blootstelling beschikbaar waren, is een extrapolatiefactor van 10 toegepast. De advieswaarden zijn afgeleid met de formules uit tabel 5.

De commissie heeft ter completering ook aangegeven welke cijfers het RIVM heeft gebruikt bij de alternatieve afleidingsmethoden en tot welke uitkomsten die leiden.

Advieswaarden voor waterorganismen

Voor de bepaling van een advieswaarde voor waterorganismen in water acht de commissie de door het RIVM geschatte NOEC voor 2,3,7,8-TCDD van 0,012 ng/l op grond van een test met de regenboogforel het meest relevant (Meh88, RIVM93).

Deling door de extrapolatiefactor van 10 geeft als advieswaarde 0,0012 ng 2,3,7,8-TCDD per liter.

Met betrekking tot de advieswaarden voor het sediment stipte de commissie in de inleiding van dit hoofdstuk al aan dat zij een afleiding op basis van interne NOEC's en BSAF-waarden wetenschappelijk het best te verdedigen vindt. Hoewel de bepaling van die grootheden ook onzekerheden kent, zijn de problemen minder groot dan bij het gebruik van partiticoëfficiënten. Zo laten bij de experimentele bepaling van partiticoëfficiënten de sediment- en waterfase zich moeilijk precies scheiden. Bovendien geldt voor hydrofobe stoffen als dioxinen dat hun concentratie in de waterfase - en daarop moeten de bedoelde coëfficiënten worden toegepast (zie tabel 5) - al gauw verre van homogeen is. Dat hangt samen met de slechte oplosbaarheid van deze verbindingen. Daarnaast is een deel niet beschikbaar door sorptie aan voedsel, het testsysteem en de excrementen van de onderzochte organismen. De interne NOEC die overeenkomt met de zojuist genoemde NOEC in water (0,012 ng/l), bedraagt 309 ng 2,3,7,8-TCDD per kg vis (zie 4.3.1). Toepassing van de BSAF 0,155 (paragraaf 4.2.2) en van de extrapolatiefactor 10 leidt tot de advieswaarde voor het sediment van 200 ng 2,3,7,8-TCDD per kg droge stof. Voor zover gegevens voor andere congenere beschikbaar zijn, wijzen deze volgens de commissie in de richting van hogere advieswaarden; zo zijn meestal de BSAF-waarden lager (tot een factor 100) (Loo94b). De totale spreiding in de waarden beslaat wel drie à vier orden van grootte (Bel95).

De commissie plaatst bij deze afleiding een kanttekening. Zij is hier uitgegaan van een *interne* NOEC voor jonge vissen in plaats van de lagere *waargenomen interne* NOEC in eieren. Omdat gegevens over de relatie tussen de concentratie in de moedervis en in de eieren ontbreken, kan de commissie advieswaarden voor dioxine-achtige stoffen hierop niet baseren.

Advieswaarden voor vogels en zoogdieren

Hoewel er een NOEC is voor een visetend zoogdier en een LOEC voor een visetende vogel (nerts en visdief, zie paragraaf 4.3) zijn deze uitgedrukt in TEQ_{TOTAAL} per kilogram voedsel. De commissie kan ze om eerder genoemde reden niet gebruiken voor de afleiding van advieswaarden voor water en sediment. De NOEL van 2,3,7,8-TCDD voor de rat is wel bruikbaar, deze bedraagt 20 ng/kg voer. De advieswaarde voor 'water' verkrijgt men door hierop de BCF 20 000 l/kg (zie paragraaf 4.2.2) en de extrapolatiefactor 10 toe te passen, met als uitkomst 0,0001 ng 2,3,7,8-TCDD per liter.

In het geval van het milieucompartiment 'sediment' meent de commissie dat de waarde 20 ng 2,3,7,8-TCDD per kg voer moet worden gedeeld door de BSAF van

0,155 en de extrapolatiefactor 10, zodat de advieswaarde 13 ng 2,3,7,8-TCDD per kg droge stof bedraagt.

Ecotoxicologische advieswaarden

Van de zojuist afgeleide advieswaarden vallen die voor vogels en zoogdieren lager uit dan die voor waterorganismen. De ecotoxicologische advieswaarde voor aquatische ecosystemen is dus 0,0001 ng 2,3,7,8-TCDD per liter voor water en 13 ng 2,3,7,8-TCDD per kg voor sediment. Vergelijkt men de aanbevelingen van de commissie en die van het RIVM (tabel 6), dan kan men constateren dat de diverse advieswaarden elkaar weinig ontlopen, zeker wanneer rekening wordt gehouden met de onzekerheden die in het spel zijn. Een belangrijk verschil is dat de commissie zich beperkt tot advieswaarden voor 2,3,7,8-TCDD.

4.4.2 *Advieswaarden voor terrestrische ecosystemen*

Advieswaarden voor bodemorganismen

Toxiciteitsgegevens voor bodemorganismen zijn schaars. Daarom geeft de commissie er voorlopig de voorkeur aan de advieswaarde voor deze organismen gelijk te stellen aan die voor waterorganismen, een gangbare procedure onder dergelijke omstandigheden (RIVM92b). Die waarde bedraagt dan dus 200 ng 2,3,7,8-TCDD per kg droge stof.

Het RIVM heeft met behulp van gegevens voor de regenworm een advieswaarde afgeleid van $0,5 \times 10^6$ ng TEQ_{TOTAAL} per kg grond (RIVM93). De commissie vindt de regenworm echter niet erg geschikt als diersoort om een advieswaarde voor de bodem op te baseren. In aquatische ecosystemen blijkt deze soort namelijk relatief ongevoelig te zijn.

Advieswaarden voor vogels en zoogdieren

Ook voor deze predatoren hebben we weinig of geen toxicologische informatie. De commissie neemt de experimenteel bepaalde NOEC voor de rat als uitgangspunt. Voor dit zoogdier is de NOEC, zoals eerder opgemerkt, 20 ng 2,3,7,8-TCDD per kg voer. Deling van die waarde door de BSAF voor wormen en de steeds toegepaste extrapolatiefactor geeft de gezochte advieswaarde. In paragraaf 4.2.3. is vermeld dat de bedoelde BSAF-waarden variëren van 0,2 tot 4,7. De commissie kiest de waarde 1 en komt zo tot een advieswaarde van 2 ng 2,3,7,8-TCDD per kg droge stof.

Het RIVM heeft op basis van gegevens over de rat een advieswaarde van 2 ng TEQ per kg afgeleid.

Ecotoxicologische advieswaarde

Omdat de advieswaarde voor vogels en zoogdieren kleiner is dan die voor bodemorganismen, stelt de commissie als ecotoxicologische advieswaarde ter bescherming van terrestrische ecosystemen 2 ng 2,3,7,8-TCDD per kg droge stof in de bodem voor.

4.5 Concentraties in het milieu

De commissie heeft in de vorige paragraaf haar bezwaren ten aanzien van de gerapporteerde TEQ-waarden uiteengezet. Zij beperkt zich hier tot concentraties van 2,3,7,8-TCDD.

4.5.1 Concentraties in het aquatische milieu

PCDD's, PCDF's en dioxine-achtige PCB's in het Nederlandse oppervlaktewater zijn voor een belangrijk deel afkomstig uit het buitenland. Ze zijn daarin terecht gekomen door depositie van verontreinigde deeltjes en via de grote rivieren (RIVM93, RIVM95a). Ook puntlozingen dragen bij aan de belasting (Tur86).

In een sedimentatiegebied van de Rijn, het Ketelmeer, zijn dioxine-achtige verbindingen gemeten in sedimentlagen van verschillende datum (RIVM93). In lagen die in het begin van de jaren veertig zijn afgezet, zijn de gehalten van 2,3,7,8-TCDD en van de meeste andere dioxinen zeer laag of liggen zelfs beneden de detectiegrens (10 ng per kg). Een uitzondering hierop vormen de hoger gechloroerde PCDD's en PCDF's. Sedimentlagen uit de jaren zestig en zeventig geven de hoogste gehalten te zien. De hoogst gemeten concentratie van 2,3,7,8-TCDD is 450 ng per kg in deze periode. De gehalten in recent afgezet sediment komen veelal overeen met die uit het begin van de jaren veertig. Alleen voor dioxine-achtige PCB's liggen de concentratieniveaus nog steeds hoger.

In de kustwateren lijkt de concentratie van dioxinen en dioxine-achtige PCB's na een aanvankelijke daling weer te stijgen. In het oppervlaktewater waren de PCB-concentraties in het algemeen in 1988 en 1989 hoger dan in de periode 1990-1993. Ze zijn de laatste jaren constant.

4.5.2 Concentraties in het terrestrische milieu

De gemiddelde achtergrondconcentratie van dioxinen in lucht in stedelijke industriële gebieden is tot twee keer zo hoog als die in landelijke gebieden (RIVM93). Er zijn in Nederland weinig metingen van atmosferische concentraties van dioxine-achtige PCB's gedaan.

De gemiddelde achtergrondconcentratie van dioxinen in de bodem van Nederland is alleen beschikbaar in $TEQ_{DIOXINEN}$ en bedraagt 2-5 ng $TEQ_{DIOXINEN}$ per kg droge stof (RIVM93). De PCB-belasting in de bovenste 5 cm van Nederlandse bodem wordt geschat op 23 ton. Dit komt overeen met een gemiddelde concentratie van $12,5 \times 10^3$ ng PCB per kg droge stof (RIVM95a).

4.6 Risico's voor ecosystemen

De commissie heeft in dit hoofdstuk op drie moeilijkheden gewezen: er zijn nog geen bruikbare TEF-waarden beschikbaar voor concentratieberekeningen van dioxine-achtige verbindingen in de verschillende groepen organismen, er zijn geen BCF en BSAF-waarden voor de vertaling van concentraties van de afzonderlijke congenere in organismen naar de milieucompartimenten en de concentraties van 2,3,7,8-TCDD zijn van beperkt belang vanwege hun geringe bijdrage aan de totale blootstelling in aquatische ecosystemen in Nederland. Deze zaken staan een complete risicobeoordeling in de weg. Wel kunnen op grond van de momenteel beschikbare gegevens enkele indicaties worden gegeven over de mate waarin ecosystemen schade kunnen ondervinden bij de huidige blootstellingsniveaus in Nederland. Zo blijkt het TEQ_{TOTAAL} -gehalte in vis uit het Haringvliet - in dit geval acht de commissie de TEQ -waarde een geschikte grootte, het gaat om een waarde in het voedsel - 40 ng per kg te bedragen (Bos95). Deze waarde is twee keer zo groot als de eerder genoemde NOEC voor de visdief en meer dan drie keer zo groot als de LOEC voor de nerts.

4.7 Risico-evaluatie voor landbouwhuisdieren

4.7.1 Inleiding

Landbouwhuisdieren staan bloot aan concentraties van PCDD's, PCDF's en dioxine-achtige PCB's als terrestrische organismen. De risico-evaluatie heeft hier overigens niet alleen betrekking op de dieren zelf. Zij leveren melkvetten en andere dierlijke vetten die - daar wees de commissie in hoofdstuk 3 reeds op - voor de mens

de belangrijkste bron van blootstelling vormen. Men zal bij het afleiden van advieswaarden voor deze dieren dus ook met dat laatste rekening dienen te houden.

4.7.2 *Bioaccumulatie*

Accumulatie vindt vooral plaats in vetweefsel en in de lever. In lacterende koeien kan uitscheiding in de melk belangrijker zijn dan de metabole klaring. Bij blootstelling aan 500 ng 2,3,7,8-TCDD per kg voer zijn concentratiefactoren van 0,18 voor melk en 1,56 voor room berekend. De eliminatie-halfwaardetijd in melkvet varieert van 30 tot 110 dagen, afhankelijk van de congener (RIVM92a). Uit Nederlands voedingsonderzoek (RIVM91a) bleek dat meer dan de helft van de totale blootstelling (TEQ_{DIOXINEN}) van de bevolking via de voeding gedurende 70 jaar is toe te schrijven aan voedingsmiddelen zoals melk, boter, kaas en rundvet. Gehalten in dierlijke producten in Nederland zijn veelvuldig onderzocht (RIVM95b).

4.7.3 *Invloed op de gezondheid van landbouwhuisdieren*

Er zijn verschillende incidenten beschreven waarbij landbouwhuisdieren werden blootgesteld aan PCDD's, PCDF's en PCB's (McC89). Koeien kregen na een dergelijke blootstelling in 1947 harde verdikkingen van de huid (hyperkeratose) op kop, nek en schouders. Dit ging gepaard met tranende ogen, speekselvloed, diarree en polyurie. Deze verschijnselen werden samengevat onder de naam 'X-ziekte'. Deze ziekte bleek ook op te kunnen treden bij schapen en varkens, bijvoorbeeld tengevolge van besmetting van veevoer met smeermiddelen, van het gebruik van afgewerkte olieproducten als oplosmiddel voor insecticiden bij de behandeling van parasieten en van het oplukken van met PCDD's en PCDF's verontreinigde houtconserveringsmiddelen. In Michigan moesten in 1973 en 1974 duizenden koeien, varkens, schapen en kippen worden afgemaakt vanwege X-ziekte-achtige verschijnselen na de onachtzame introductie van polybroombifenylen in veevoer. Daarnaast moesten aanzienlijke hoeveelheden melk, kaas en eieren worden vernietigd. Er zijn geen gegevens over reproductietoxiciteit beschikbaar.

Kippen

In 1957 stierven in het zuid-oosten van de Verenigde Staten zeer veel kippen doordat voer (vet) tijdens de bereiding uit dierlijke huiden met PCDD's, met name HxCDD, verontreinigd raakte. Een mengsel van tri- en tetra-chloorgesubstitueerde dioxinen en furanen in het voer leidde bij opname van 1,8 ng per kg lichaamsgewicht per dag tot kippenoedeem en sterfte (Fli72a, Fli72b). De frequentie van hartafwijkingen bij

embryo's verdubbelde na het toedienen van een eenmalige dosis TCDD van 0,3 ng per ei (Che81, Loo93).

Rundvee

Er zijn onderzoeken gedaan met koeien die oraal werden blootgesteld, vooral aan de persistente 2,3,7,8-gesubstitueerde dioxinen (RIVM93). Hierbij was de biologische beschikbaarheid 30%-50% voor tetra-, penta-, en hexa-congeneren en 1%-3% voor hepta- en octa-congeneren. De stoffen werden direct aan het voeder toegevoegd, bijvoorbeeld in olijfolie. In grond en vliegias is de beschikbaarheid 0,5%-10% voor de totale groep van dioxinen. Enzyminductie bij de dieren trad op na een eenmalige orale dosis van 50 ng 2,3,7,8-TCDD per kg lichaamsgewicht (Jon89). Veel onderzoek met rundvee is uitgevoerd met zogeheten technisch zuiver of analytisch zuiver pentachloorfenol (PCP) dat in meerdere of mindere mate verontreinigd is met PCDD's en PCDF's. Jong rundvee gaf in een voederproef bij een dosis van 15×10^6 - 20×10^6 ng t-PCP per kg lichaamsgewicht per dag na drie weken een groeireductie te zien. Bij een 6 weken durende blootstelling aan een dosis van 1×10^6 ng t-PCP per kg lichaamsgewicht per dag vond men een verhoogd levergewicht en een verlaagd thymusgewicht (RIVM93).

Schapen en lammeren

Er zijn onderzoeken gedaan met schapen die oraal (via veekeuken) werden blootgesteld aan 131 ng $TEQ_{DIOXINEN}$ per dag gedurende een periode van acht dagen (RIVM94). De concentratie van deze stoffen in het vet van lammeren bij de geboorte was 30% van die bij de oaien. De TEQ_{TOTAAL} -waarde werd vooral bepaald door een hoge concentratie van 2,3,7,8-TCDD. De mate van placentale overdracht van PCDD's en PCDF's neemt af met een toenemende substitutiegraad. Dit is juist omgekeerd bij de overdracht via het zogen, die veel belangrijker is voor de uiteindelijke lichaamsbelasting van de lammeren.

4.7.4 *Advieswaarden*

Voor de afleiding van advieswaarden zijn helaas geen bruikbare gegevens beschikbaar uit chronische toxiciteitsexperimenten met PCDD's, PCDF's en dioxine-achtige PCB's.

Bioaccumulatie in de mens is tot nu toe de basis geweest voor advieswaarden voor producten van landbouwhuisdieren en daarmee voor de landbouwhuisdieren zelf. De commissie geeft geen advieswaarden voor afzonderlijke landbouwproducten.

4.7.5 *Blootstelling*

Grazende landbouwhuisdieren, zoals runderen en schapen, worden blootgesteld aan dioxine-achtige stoffen vanuit de bodem en het gras. De bijdrage via lucht en water is te verwaarlozen. Wel bestaat er in de nabijheid van een lokale bron kans op een verhoogde blootstelling via depositie uit de lucht op de bodem en het gras. Dat kan leiden tot verhoogde gehalten in vlees en melk. Daarnaast is aangetoond dat in de winter blootstelling via verontreinigd kuilvoer plaatsvindt. In het verleden zijn concentraties tot maximaal 0,012 ng TEQ_{DIOXINEN} per gram melkvet gevonden bij koeien die graasden in de nabijheid van een afvalverbrandingsinstallatie, terwijl de Nederlandse koemelk in het algemeen een achtergrondgehalte van 0,0008 tot 0,0025 ng TEQ_{DIOXINEN} per gram melkvet heeft (RIVM92c).

4.7.6 *Risico's*

In Nederland zijn ziekten gerapporteerd bij landbouwhuisdieren die in de buurt van AVI's verbleven, maar een causaal verband met de blootstelling aan dioxine-achtige stoffen kon niet worden aangetoond.

Antwoord op de vragen van de ministers

5.1 Gezondheidskundige en ecotoxicologische advieswaarden en evaluatie van gezondheidsrisico's

In het basisdocument worden voor de Nederlandse blootstellingssituatie de risico's voor de mens en ecosystemen geëvalueerd door vergelijking met respectievelijk de TDI en in het document afgeleide MTR's voor ecosystemen en predatoren. Hiermee is voor het eerst in een basisdocument rekening gehouden met de mogelijke gevolgen van doorvergiftiging. Kan de Gezondheidsraad zich verenigen met de afgeleide TDI en maximaal toelaatbare risico-niveaus en de conclusies van de evaluatie?

De huidige gegevens wijzen erop dat zowel bij knaagdieren als bij primaten een dosis van 0,1 ng 2,3,7,8-TCDD per kg per dag een LOAEL, maar zeker geen NOAEL, is voor sommige van de waargenomen effecten (paragraaf 3.3.1). Dit geldt voor biochemische parameters, maar ook voor duidelijker nadelige effecten zoals endometriose. De commissie leidt op basis van proefdieronderzoek een NOAEL af van 0,05 ng 2,3,7,8-TCDD per kg lichaamsgewicht per dag. Zij past daarop de veiligheidsfactoren 5 (met het oog op de interspeciesvariatie, hier: tussen aap en mens) en 10 (met het oog op de intraspeciesvariatie) toe, zodat de gezondheidskundige advieswaarde 1 pg 2,3,7,8-TCDD per kg lichaamsgewicht per dag bedraagt. Gezien de overeenkomstige werking acht zij deze advieswaarde ook van toepassing op blootstelling aan mengsels van diverse dioxine-achtige verbindingen, uitgedrukt in toxische equivalenten (TEQ_{TOTAAL}). Die waarde is een factor 10 kleiner dan de advieswaarde voor de inname (TDI) die wordt genoemd in RIVM93.

De reden van het verschil is dat de commissie zich op ander, deels recenter, proefdieronderzoek baseert. Zij meent ook dat gegevens over effecten bij Nederlandse zuigelingen bruikbaar zijn voor de risico-evaluatie en dat deze de door haar voorgestelde gezondheidkundige advieswaarde ondersteunen (paragraaf 3.3.2). De bedoelde effecten traden op bij borstgevoede kinderen waarvan de moeders aan de huidige achtergrondniveaus van dioxine-achtige verbindingen blootstonden. Het gaat daarbij om subtiele veranderingen in de hoogst blootgestelde groep zuigelingen. Zij vertonen een suboptimale neurologische ontwikkeling, een kleine vertraging in de psychomotorische ontwikkeling en veranderingen in de schildklierhormoonstatus en immunologische functies. De commissie benadrukt dat de verschillen tussen hoog- en laagblootgestelde zuigelingen binnen het bereik van de klinische referentiewaarden vallen. Over de relevantie van de gemeten verschillen voor de gezondheid op langere termijn is volgens haar met de momenteel beschikbare gegevens geen duidelijke uitspraak te doen. De commissie beschouwt dergelijke effecten voorzichtigheidshalve als ongewenst.

Vanwege het beperkte aantal betrouwbare gegevens over verschillende soorten maakt de commissie bij de afleiding van de ecotoxicologische advieswaarden gebruik van vaste extrapolatiefactoren, uitgaande van gegevens over 2,3,7,8-TCDD voor een gevoelige soort.

De door de commissie afgeleide advieswaarden voor ecosystemen zijn niet goed vergelijkbaar met die in RIVM93 aangezien de commissie alleen advieswaarden geeft voor 2,3,7,8-TCDD (paragraaf 4.4). Daar zijn verschillende redenen voor: de gepubliceerde ECOTEF-waarden voor verschillende groepen dieren lopen teveel uiteen om ze te kunnen gebruiken. Gemeten LOEC- en NOEC-waarden voor vogels en zoogdieren zijn concentraties in voedsel, voor de vertaling naar compartimenten zijn congener-specifieke BCF en BSAF-waarden nodig die slechts beschikbaar zijn voor 2,3,7,8-TCDD. De commissie merkt overigens op dat niet 2,3,7,8-TCDD maar een aantal non- en mono-ortho PCB's het meest bijdragen aan de blootstelling van organismen in Nederland. Om predatoren, zoals visetende vogels te beschermen stelt de commissie een advieswaarde voor het aquatisch milieu voor van 0,0001 ng 2,3,7,8-TCDD per liter water. Daar de advieswaarde voor vogels en zoogdieren lager is dan die voor waterorganismen is ze maatgevend voor het aquatisch ecosysteem. Als advieswaarde voor waterbodems (sediment) stelt de commissie 2 ng 2,3,7,8-TCDD per kg droge stof voor (paragraaf 4.4.1).

Van de door de commissie afgeleide advieswaarden voor terrestrische ecosystemen (paragraaf 4.4.2) verschilt de waarde voor bodemorganismen aanzienlijk van de in RIVM93 voorgestelde waarde (factor 2500 lager). De commissie geeft er de voorkeur aan de waarde voor bodemorganismen gelijk te stellen met die voor waterorganismen

in sediment; 200 ng 2,3,7,8-TCDD per kg droge stof. Voor het vaststellen van een waarde voor vogels en zoogdieren gebruikt de commissie gegevens van de rat (RIVM93). Deze leiden tot advieswaarde van 2 ng 2,3,7,8-TCDD per kg droge stof in de grond (paragraaf 4.4.2). De laatste waarde is lager dan die voor bodemorganismen en daarmee maatgevend voor het terrestrisch ecosysteem.

In het aquatisch ecosysteem wordt de advieswaarde (die overeenkomt met het MTR-niveau) voor sediment lokaal overschreden. In het algemeen kan gezegd worden dat vooral in predatoren die afhankelijk zijn van het aquatisch milieu effecten kunnen worden verwacht bij het huidige niveau van blootstelling op bepaalde lokaties. Het proces van bioaccumulatie in het aquatisch ecosysteem wordt gecompliceerd door de aanwezigheid van gesuspendeerde en opgeloste organische stof en van sediment dat de biobeschikbaarheid van PCDD's, PCDF's en dioxine-achtige PCB's beïnvloedt door sorptie en desorptie. De commissie wijst ook op dat de biobeschikbaarheid van dioxine-achtige stoffen afneemt na een lange contacttijd tussen deze stoffen en sediment. Door dit verschijnsel van 'ageing' is in het veld de biobeschikbaarheid vrijwel altijd lager dan bij laboratoriumexperimenten.

Gezien het niet beschikbaar zijn van concentraties 2,3,7,8-TCDD in de bodem is het niet mogelijk een uitspraak te doen over het al dan niet lokaal overschrijden van de advieswaarden voor bodemdieren en vogels en zoogdieren.

5.2 2,3,7,8-TCDD niet-genotoxisch carcinogeen?

Bij de evaluatie is voor de mens uitgegaan van de door de WHO/EURO in 1990 voorgestelde TDI van 10 pg 2,3,7,8-TCDD/kg lichaamsgewicht, waarbij vastgesteld werd dat voor de beoordeling van mengsels het TEF-principe bruikbaar is. In de praktijk komt dit neer op een TDI van 10 pg TEQ/kg lichaamsgewicht. Deze TDI is gebaseerd op chronische toxiciteits- en carcinogeniteitsexperimenten bij proefdieren en houdt rekening met verschillen in kinetiek tussen proefdieren en mens. Uitgangspunt hierbij is dat de kankerverwekkende eigenschappen van 2,3,7,8-TCDD niet berusten op een genotoxisch werkingsmechanisme en dat er van een effectdrempel-benadering kan worden uitgegaan. Deel de Gezondheidsraad de mening dat 2,3,7,8-TCDD als een niet-genotoxisch werkend carcinogeen moet worden beschouwd?

De commissie sluit zich aan bij het oordeel van de Commissie 'Beoordeling Carcinogeniteit van stoffen'. Zij concludeert uit de beschikbare gegevens dat 2,3,7,8-TCDD kankerverwekkend is bij proefdieren. Epidemiologische gegevens over blootstelling aan 2,3,7,8-TCDD zijn tegenstrijdig en geven geen uitsluitel over de carcinogeniteit van deze stof bij de mens. Langere observatie van de betrokken cohorten verschaffen wellicht meer duidelijkheid hierover. Vooralsnog moet een

schatting van de kans op kanker ten gevolge van blootstelling aan 2,3,7,8-TCDD dus worden gebaseerd op proefdiergegevens (zie bijlage A.4).

De commissie concludeert dat de kankerverwekkende eigenschappen van 2,3,7,8-TCDD berusten op een niet-genotoxische werking (bijlage A.3). Daarom beveelt zij aan om een advieswaarde af te leiden op basis van een NOAEL en met inachtneming van veiligheidsfactoren. Als grondslag voor de bepaling van die advieswaarde vindt de commissie de resultaten van het onderzoek van Kociba en collega's (Koc78) het meest geschikt, mits rekening wordt gehouden met de resultaten van de hernieuwde evaluatie van dat onderzoek (bijlage A.4.1).

5.3 Perinatale blootstelling

Onderzoeksresultaten die bekend zijn geworden na afronding van het basisdocument, zoals uit het hierboven vermelde Nederlandse moedermelkonderzoek en de evaluatie van USEPA, doen vermoeden dat ontwikkelingsstoornissen als gevolg van perinatale blootstelling van belang zijn voor de risicobeoordeling van dioxines. Wat is hierover de mening van de Gezondheidsraad? Is het volgens de Raad mogelijk om te beoordelen wat in dit opzicht de meest kritische blootstelling is, de prenatale (in utero) blootstelling of de postnatale blootstelling via de moedermelk? Kan de Raad aangeven of dit consequenties heeft voor de vaststelling van de blootstellingsnorm (TDI)?

De commissie vindt die onderzoeksresultaten inderdaad van groot belang voor de vaststelling van een gezondheidkundige advieswaarde en een TDI. In het bijzonder hecht zij waarde aan de uitkomsten van het onderzoek onder zuigelingen in Rotterdam en Groningen (paragraaf 3.2.5). Daaruit komt naar voren dat perinatale blootstelling aan PCDD's, PCDF's en PCB's weliswaar niet in verband staat met ernstige, klinisch relevante storingen in de ontwikkeling van de pasgeborenen, maar wel met diverse andere - niet met zekerheid onschadelijke - ontwikkelingseffecten gepaard gaat. Een mogelijk verschillende invloed van pre- en postnatale blootstelling laat zich hierbij niet vaststellen: zuigelingen met een hoge prenatale blootstelling waren namelijk ook postnataal steeds hoog blootgesteld; bovendien waren alleen voor de groep met borstvoeding blootstellingsgegevens beschikbaar. Toch meent de commissie, op grond van algemene bevindingen met betrekking tot de gevoeligheid van organismen op verschillende momenten van hun ontwikkeling, dat prenatale blootstelling de meest kritische belastingsfase is. Zij wil er verder op wijzen dat gegevens over het Yu-cheng-ongeval en resultaten van proefdieronderzoek laten zien dat blootstelling tijdens deze fase vrijwel het volledige patroon van de bedoelde ontwikkelingsstoornissen kan induceren (paragraaf 3.2.5).

Volgens de commissie kan men de blootstelling van kinderen voor en na de geboorte het best beperken door het handhaven van een blootstellingsnorm voor de

moeder, en daarmee voor de hele bevolking. Beperking van borstvoeding is naar haar mening niet de aangewezen weg. Uit het Nederlandse onderzoek onder zuigelingen blijkt namelijk - wat al langer bekend is - dat borstgevoede kinderen zich in sommige opzichten beter ontwikkelen dan flesgevoede: de commissie wijst in dit verband op de visuele herkenning en op de mentale en psychomotorische ontwikkeling (paragraaf 3.4.2). Er is geen reden de vrijheid van ouders te beperken in de keuze tussen borstvoeding en flesvoeding voor hun kind.

5.4 Risicobeoordeling dioxinen en PCB's in samenhang?

Naast dioxines zijn PCB's overal aanwezig in het milieu. De overeenkomsten in fysisch-chemisch gedrag hebben tot gevolg dat gezamenlijke blootstelling plaatsvindt aan beide stofgroepen. Een aantal PCB's die qua ruimtelijke structuur met dioxines zijn te vergelijken, vertoont ook de toxische effecten van dioxines. In risicobeoordelingen wordt hiermee tegenwoordig meer rekening gehouden. Voor deze PCB's zijn ook toxiciteitsequivalentiefactoren voorgesteld (WHO, 1993). Is de Gezondheidsraad van oordeel dat een risicobeoordeling van dioxines en PCB's in samenhang dient te gebeuren? Zo ja, hoe kan dit dan in de normstelling tot uiting worden gebracht?

Dioxine-achtige PCB's zijn, afhankelijk van het voedingspatroon, verantwoordelijk voor ten minste de helft van de gemiddelde blootstelling van de bevolking aan dioxine-achtige verbindingen uitgedrukt in het TEQ (toxisch equivalent). Uitgangspunten bij de toepassing van het concept 'toxische equivalentie-factor' (TEF) zijn dat alle 2,3,7,8-gesubstitueerde congenere een overeenkomstig werkingsmechanisme hebben, en dat de individuele verbindingen additief bijdragen tot de toxiciteit van het mengsel (paragraaf 2.2). Men bepaalt de TEQ_{TOTAAL} -waarde door de concentratie van elke component van het mengsel te vermenigvuldigen met de bijbehorende TEF_{DIOXINEN} - of TEF_{PCB} -waarde en de verkregen produkten vervolgens te sommeren. Bij deze laatste stap plaatst de commissie echter een kanttekening. Bepaalde PCB's blijken in relatie tot dioxinen een antagonistische of synergistische, dus een niet-additieve werking te hebben. Dit staat los van mogelijke carcinogene en gedragseffecten die niet door de Ah-receptor worden gemedieerd.

De TEF's voor groepen van diersoorten kunnen aanzienlijk verschillen. De commissie is daarom van mening dat bij de ecotoxicologische risicoschatting aparte TEF's (ECOTEF's) moeten worden toegepast voor zoogdieren, vogels, vissen en ongewervelde dieren (paragraaf 2.2).

De commissie vindt dat een samenhangende risico-evaluatie van blootstelling aan PCDD's, PCDF's en dioxine-achtige PCB's aangewezen is. Zij acht het TEF-concept hierbij een bruikbaar uniform instrument.

Rijswijk, 6 augustus 1996,
voor de commissie

dr JAG van de Wiel,
secretaris

prof dr LA Clarenburg,
voorzitter

Literatuur

-
- Ahl92a Ahlborg UG, e.a. Impact of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls on human and environmental health, with special emphasis on application of the toxic equivalency factor concept. *Eur J Pharmacol* 1992; 228: 179-99.
- Ahl92b Ahlborg UG, Kimbrough RD, Yrjanheikki EJ e.a. Executive summary Tolerable daily intake of PCDDs and PCDFs. *Toxic Sub J* 1992; 12: 101-31.
- Ahl94 Ahlborg UG, Becking GC, Birnbaum LS, e.a. Toxic Equivalency Factors for dioxin-like PCB's. *Chemosphere* 1994; 28(6): 1049-67.
- Ald94 Alder L, Beck H, Mathar W, e.a. PCDDs, PCDFs, PCBs, and other organochlorine compounds in human milk levels and their dynamics in Germany. *Organohalogen Compounds* 1994; 21: 39-44.
- All77 Allen JR, Barsotti DA, van Miller JP, e.a. Morphological changes in monkeys consuming a diet containing low levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Food Cosmet Toxicol* 1977; 15: 401-10.
- Aul88 Aulerich RJ, Bursian SJ, Napolitano AC. Biological effects of epidermal growth factor and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on developmental parameters of neonatal mink. *Arch Environ Contam Toxicol* 1988; 17: 27-31.
- Bar94 Barron MG, Yurk JJ, Crothers DB. Assessment of potential cancer risk from consumption of PCBs bioaccumulated in fish and shellfish. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 6-7.
- Bec89 Beck H, Eckart K, Mathar W, e.a. Levels of PCDDs and PCDFs in adipose tissue of occupationally exposed workers. *Chemosphere* 1989; 18: 507-16.
- Bec94 Beck H, Dross A, Mathar W. PCDD and PCDF exposure and levels in humans in Germany. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 173-85.
- Bel94 Belfroid AC. Toxicokinetics of hydrophobic chemicals in earthworms. Validation of the Equilibrium Theory. *Environ Toxicol Chem*, 1994, accepted.
-

- Bel95 Belfroid A and Sijm D. Bioavailability and toxicokinetics of hydrophobic aromatic compounds in benthic and terrestrial invertebrates. Utrecht: Research Institute of Toxicology, Utrecht University, 1995.
- Ber93 Bertazzi PA, Pesatori AC, Consonni D, e.a. Cancer incidence in a population accidentally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Epidemiology* 1993; 4: 398-406.
- Ber94a van den Berg M, de Jongh J, Poiger H, e.a. The toxicokinetics and metabolism of polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDD's) and dibenzofurans (PCDF's) and their relevance for toxicity. *Crit Rev Toxicol* 1994; 24(1): 1-74.
- Ber94b Bergman A, Klasson-Wehler E, Kuroki H. Selective retention of hydroxylated PCB metabolites in blood. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (5): 464-9.
- Bir94a van Birgelen APJM. Toxic and biochemical effects of polychlorinated biphenyls (PCBs) relative to and in combination with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. Possible implications for the risk assessment. (Proefschrift). Utrecht: Universiteit Utrecht, 1994.
- Bir94b Birnbaum LS. Endocrine effects of prenatal exposure to PCBs, Dioxins, and other xenobiotics: Implications for policy and future research. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (8): 676-9.
- Bir95 van Birgelen APJM, van der Kolk J, Fase KM, e.a. Subchronic dose-response study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in female Sprague-Dawley rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995; 132: 1-13.
- Boi94 Bois FY, Eskenazi B. Possible risk of endometriosis for Seveso, Italy, residents: An assessment of exposure to dioxin. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (5): 476-7.
- Bon89 Bond GG, McLaren EA, Brenner FE, e.a. Incidence of chloracne among chemical workers potentially exposed to chlorinated dioxins. *J Occup Med* 1989; 31 (9): 771-4.
- Bos92 Bosveld BATC, van den Berg M, Theelen RMC. Assessment of the EROD inducing potency of eleven 2,3,7,8-substituted PCDD/Fs and three coplanar PCBs in the chick embryo. *Chemosphere* 1992; 25: 911-6.
- Bos94 Bosveld ATC, Gradner J, Murk AJ, e.a. Effects of PCDDs, PCDFs and PCBs in common tern (*Sterna Hirundo*) breeding in estuarine and coastal colonies in the Netherlands and Belgium. *J Environ Toxicol Chem* 1994; 14 (1): 99-115.
- Bos95 Bosveld ATC. Effects of polyhalogenated aromatic hydrocarbons on piscivorous avian wildlife (Proefschrift). Utrecht: Rijksuniversiteit Utrecht, 1995.
- Bou94 Bouwman CA. Modulation of vitamin K-dependent blood coagulation by chlorinated biphenyls and dioxins in rats. Possible implications for breast fed newborn infants. (Proefschrift). Utrecht: Universiteit Utrecht, 1994.
- Bow89a Bowman RE, Schantz SL, Weerasinghe NCA. Chronic dietary intake of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) at 5 or 25 parts per trillion in the monkey: TCDD kinetics and dose-effect estimate of reproductive toxicity. *Chemosphere* 1989; 18: 243-52.
- Bow89b Bowman RE, Schantz SL, Gross ML, e.a. Behavioral effects in monkeys exposed to 2,3,7,8-TCDD transmitted maternally during gestation and for four months of nursing. *Chemosphere* 1989; 18: 235-42.
- Bra94 Brandt I. Metabolism-dependent tissue-binding and toxicity of persistent environmental pollutants. *Organohalogen Compounds* 1994; 20: 459-64.
-

- Bro89 Brouwer A, Reijnders PJH, Koeman JH. Polychlorinated biphenyl (PCB)-contaminated fish induces vitamin A and thyroid deficiency in the common seal (*Phoca vitulina*). *Aquatic Toxicol* 1989; 15: 99-106.
- Bro91 Brouwer A. The role of enzymes in regulating the toxicity of xenobiotics. *Biochem Soc Trans* 1991; 19: 731-8.
- Bro94 Brouwer A, Lans MC, de Haan LHJ. Formation and toxicological aspects of phenolic metabolites of polychlorobiphenyls (PCBs), and related compounds. *Organohalogen compounds* 1994; 20: 465-9.
- Bro95 Brouwer A, Ahlborg UG, van den Berg M, e.a. Functional aspects of developmental toxicity of polyhalogenated aromatic hydrocarbons in experimental animals and human infants. *Eur J Pharmacol* 1995; in druk.
- Cha95 Chan Z, Hollebone BR. A QSAR for steroidal compound interaction with cytochrome P4501A1. *Env Toxicol Chem* 1995; 14: 597-604.
- Che81 Cheung MO, Gilbert EF, Peterson RE. Cardiovascular teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the chick embryo. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981; 61: 197-204.
- Cla83 Clark DA, Sweeney G, Safe S, e.a. Cellular and genetic basis for suppression of cytotoxic T cell generation by haloaromatic hydrocarbons. *Immunopharmacology* 1983; 6: 143-53.
- Col93 Colborn T, vom-Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect* 1993; 101(5): 378-84.
- Cou94 Coulston FC en Kolbye AC, red. Interpretive review of the potential adverse effects of chlorinated organic chemicals on human health and the environment. *Regulatory Tox Pharm* 1994; 20(1): S1-S1052.
- Dav93 Davis DL, Bradlow HL, Wolff M e.a. Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspect* 1993; 101 (5): 372-7.
- Den85 Denomme MA, Homonoko K, Fujita T, e.a. Effects of substituents on the cystolic receptor-binding affinities and aryl hydrocarbon hydroxylase induction potencies of 16 7-substituted 2,3-dichlorodibenzo-p-dioxins. A quantitative structure-activity relationship analysis. *Mol Pharmacol* 1985; 27: 656-61.
- Den86 Denomme MA, Homonoko K, Fujita T, e.a. Substituted polychlorinated dibenzofuran receptor binding affinities and aryl hydrocarbon hydroxylase induction potencies - a QSAR analysis. *Chem Biol Interact* 1986; 57: 175-87.
- Den90 Denison MS, Vella LM. The hepatic Ah receptor for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: species differences in subunit dissociation. *Arch Biochem Biophys* 1990; 277: 382-8.
- DEN94 Daily Environmental News. Anti-estrogen benefits of TCDD overlooked, researcher tells conference. *Daily Environmental News* 1994; 21 maart.
- Dod93 Dodson S, e.a. Environmentally induced alterations in development, a focus on wildlife. Abstracts. Racine, 1993.
- Dua94 Duarte-Davidson R, Jones KC. Polychlorinated biphenyls (PCBs) in the UK population: estimated intake, exposure and body burden. *Sci Total Environ* 1994; 151: 131-52.
- Ege94 Egeland GM, Sweeney MH, Fingerhut MA, e.a. Total serum testosterone and gonadotropins in workers exposed to dioxin. *Am J Epidemiology* 1994; 139 (3): 272-81.
-

- EPA84 United States Environmental Protection Agency. Estimating concern levels for concentrations of chemical substances in the environment. Washington: EPA Environmental Effects Branch, 1984.
- EPA94a United States Environmental Protection Agency. Estimating exposure to dioxin-like compounds. Washington: EPA Office of Research and Development, 1994; (External review draft).
- EPA94b United States Environmental Protection Agency. Health Assessment document for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) and related compounds. Washington: EPA Office of Research and Development, 1994; (External review draft).
- Fac86 Facchetti S, Balasso A, Fichtner C, e.a. Studies on the absorption of TCDD by some plants species. *Chemosphere* 1986; 15: 1387-8.
- Fin91 Fingerhut MA, Halperin WE, Marlow DA, e.a. Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *N Engl J Med* 1991; 324(4): 212-8.
- Fli72a Flick DF, Firestone D, Higginbotham GR. Studies of the chick edema disease. 9. Response of chicks fed or singly administered synthetic edema-producing compounds. *Poultry Sci* 1972; 51: 2026-34.
- Fli72b Flick DF, Firestone D, Ress J, e.a. Studies of the chick edema disease. 10. Toxicity of chick edema factors in the chick, chick embryo, and monkey. *Poultry Sci* 1972; 52: 1637-41.
- Gey90 Geyer HJ, Scheunert I, Rapp K, e.a. Correlation between acute toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) and total body fat content in mammals. *Toxicology* 1990; 65: 97-107.
- GR78 Gezondheidsraad: Commissie Beoordeling carcinogeniteit van chemische stoffen. Carcinogeniteit van chemische stoffen. Den Haag: Gezondheidsraad, 1978; publikatie nr 1978/19.
- GR81 Gezondheidsraad: Commissie Mutageniteit van chemische stoffen. Mutageniteit van chemische stoffen. Den Haag: Gezondheidsraad, 1981; publikatie nr 1981/07.
- GR85a Gezondheidsraad: Commissie Moedermelk. Eerste advies inzake de kwaliteit van moedermelk; verontreiniging van moedermelk met polygechloreerde biphenylen. Den Haag: Gezondheidsraad, 1985; publikatienr. 1985/17.
- GR85b Gezondheidsraad: Commissie uitgangspunten voor normstelling. Advies inzake uitgangspunten voor normstelling, de inzichtelijke opbouw van advieswaarden voor niet-mutagene, niet-carcinogene en niet-immunotoxische stoffen. Den Haag: Gezondheidsraad, 1985; publikatie nr 1985/31.
- GR86a Gezondheidsraad: Commissie Moedermelk. De kwaliteit van moedermelk. PCDD- en PCDF-verontreinigingen, tweede advies. Den Haag: Gezondheidsraad, 1986; publikatienr. 1986/34.
- GR86b Gezondheidsraad: Commissie Carcinogeniteit van chemische stoffen. Carcinogeniteit van chemische stoffen II, 1e aanvulling advies 1978. Den Haag: Gezondheidsraad, 1986; publikatie nr 1986/17.
- GR91a Gezondheidsraad: Commissie Moedermelk. Verontreiniging van moedermelk (3). Dioxinen en andere verontreinigingen van moedermelk. Den Haag: Gezondheidsraad, 1991; publikatienr 1991/13.
- GR91b Gezondheidsraad: Commissie Immunotoxiciteit van stoffen. Immunotoxiciteit van stoffen. Den Haag: Gezondheidsraad, 1991; publikatienr 1991/16.
- GR93 Gezondheidsraad: Commissie Doorvergiftiging. Doorvergiftiging. Toxische stoffen in voedselketens. Den Haag: Gezondheidsraad, 1993; publikatie nr 1993/04.
-

- Guo93 Guo YL, Lai TJ, Ju SH, e.a. Sexual developments and biological findings in Yucheng children. YU 1993; 235-8.
- Guo94 Guo YL, Lin CJ, Yao WJ, e.a. Musculoskeletal changes in children prenatally exposed to polychlorinated biphenyls and related compounds (Yu-cheng children) J Toxicol Environ Health 1994; 41: 83-93.
- Han93 Hanf V. Dioxins-A commentary on gynaecological aspects of recent research. Gynecol Obstet Invest 1993; 253: 1-4.
- Han94 Hanson CD, Smialowicz RJ. Evaluation of the effect of low-level 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure on cell mediated immunity. Toxicology 1994; 88: 213-24.
- Hee95 de Heer C. The thymus as a target for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (Proefschrift). Utrecht: Rijksuniversiteit Utrecht, 1995.
- Hol89 Holder JW, Menzel HM. Analysis of 2,3,7,8-TCDD tumor promotion activity and its relationship to cancer. Chemosphere 1989; 19: 861-8.
- Hon89 Hong R, Taylor K, Abonour R. Immune abnormalities associated with chronic TCDD exposure in Rhesus. Chemosphere 1989; 18: 313-20.
- Hui95a Huisman M, Koopman-Esseboom C, Fidler V, e.a. Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development. Early Hum Dev 1995; 41: 111-27.
- Hui95b Huisman M, Koopman-Esseboom C, Lanting CI, e.a. Neurological condition in 18-month-old children prenatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins. Early Hum Dev 1995; 43: 165-76.
- Hui95c Huisman M, Eerenstein SEJ, Koopman-Esseboom C, e.a. Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins through dietary intake. 1995.
- Jac85 Jacobson SW, Fein GG, Jacobson JL, e.a. The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. Child Dev 1985; 56: 853-60.
- Joh94 Johnson L, Wilker CE, Safe SH, e.a. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin reduces the number, size, and organelle content of Leydig cells in adult rat testes. Toxicology 1994; 89: 49-65.
- Jon89 Jones D, Safe S, Morcom E, e.a. Bioavailability of grain and soil-borne tritiated 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) administered to lactating Holstein cows. Chemosphere 1989; 18: 1257-63.
- Kit79 Kitchin KT, Woods JS. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) effects on hepatic microsomal cytochrome P448-mediated enzyme activities. Toxicol Appl Pharmacol 1979; 47: 537-46.
- Koc78 Kociba RJ, Keyes DG, Beyer, e.a. 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.
- Koc85 Kociba RJ, Cabey O. Comparative toxicity and biologic activity of chlorinated dibenzo-p-dioxins and furans relative to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). Chemosphere 1985; 14: 649-60.
- Koh93 Kohn MC, Lucier GW, Clark GC, e.a. A mechanistic model of effects of dioxin on gene expression in the rat liver. Toxicol Appl Pharmacol 1993; 120: 138-54.
- Koo94a Koopman-Esseboom C, Huisman M, Weisglas-Kuperus N, e.a. Dioxin and PCB levels in blood and human milk in relation to living areas in the Netherlands. Chemosphere 1994; 29: 2327-38.
- Koo94b Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N, e.a. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. Pediatr Res 1994; 36: 468-73.
-

- Koo94c Koopman-Esseboom C, Huisman M, Weisglas-Kuperus, e.a. PCB and dioxin levels in plasma and human milk of 418 Dutch women and their infants. *Chemosphere* 1994; 28: 1721-32.
- Koo95a Koopman-Esseboom C, Weisglas-Kuperus N, de Ridder MAJ, e.a. Effects of PCB/dioxin exposure and feeding type on the infants mental and psychomotor development. *Pediatrics* 1996; 97: 700-6.
- Koo95b Koopman-Esseboom C. Effects of perinatal exposure to PCBs and dioxins on early development (Proefschrift). Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1995.
- Kru90 Krueger N, Neubert B, Helge H, e.a. Induction of caffeine-demethylation by 2,3,7,8-TCDD in Marmoset monkeys measured with a ¹⁴CO₂ breath-test. *Chemosphere* 1990; 20: 1173-6.
- Lan94 Lans MC, Klasson-Wehler E, Brouwer A. Thyroid hormone binding proteins as targets for hydroxylated PCB, PCDD and PCDF metabolites; an overview. *Organohalogen compounds* 1994; 20: 481-5.
- Leb94 Lebrec H, Burlison GR. Influenza virus host resistance models in mice and rats: utilization for immune function assessment and immunotoxicology. *Toxicol* 1994; 91: 179-88.
- Lie95 Liem AKD, Albers JMC, Baumann RA, e.a. PCBs, PCDDs, PCDFs and organochlorine pesticides in human milk in the Netherlands. Levels and trends. *Organohalogen Compounds* 1995; 26: 69-74.
- Loo93 Loonen H. Doorgifte van dioxinen en aanverwante verbindingen in aquatische voedselketens: de gevolgen voor toppredatoren. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, Vakgroep Milieu- en Toxicologische Chemie, 1993.
- Loo94a Loonen H, Parsons JR, Govers HAJ. Effect of sediment on the bioaccumulation of a complex mixture of polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) and polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) by fish. *Chemosphere* 1994; 28(8): 1433-46.
- Loo94b Loonen H. Bioavailability of chlorinated dioxins and furans in the aquatic environment. (Proefschrift). Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1994.
- Luc91 Lucier GW. Humans are a sensitive species to some of the biochemical effects of structural analogs of dioxin. *Environ Toxicol Chem* 1991; 10: 727-35.
- Mab92a Mably TA, Moore RW, Peterson RE. In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. 1. Effects on androgenic status. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992; 114: 97-107.
- Mab92b Mably TA, Moore RW, Goy RW, e.a. In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. 2. Effects on sexual behaviour and the regulation of luteinizing hormone secretion in adulthood. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992; 114: 108-17.
- Mas86 Mason G, Safe S. Synthesis, biologic and toxic effects of the major 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin metabolites in the rat. *Toxicology* 1986; 41: 153-9.
- Mas88 Mason GGF, Wilhelmsson A, Cuthill S, e.a. The dioxin receptor: characterization of its DNA-binding properties. *J Steroid Biochem* 1988; 30: 307-10.
- McC84 McConnell EE, Lucier GW, Rumbaugh RC, e.a. Dioxin in soil: bioavailability after digestion by rats and guinea pigs. *Science* 1984; 223: 1077-9.
- McC89 McConell EE. Acute and chronic toxicity and carcinogenesis in animals. In: Kimbrough RD, Jensen AA, red. Halogenated biphenyls, terphenyls, naphthalenes, dibenzodioxins and related products. Amsterdam: Elsevier, 1989.
-

- McK92 McKay D, Shiu WY, Ma KC. Illustrated handbook of physical-chemical properties and environmental fate for organic chemicals: polynuclear aromatic hydrocarbons, polychlorinated dioxins and dibenzofurans. Boca Raton: Lewis Publishers, 1992.
- McK94 McKinney JD, Waller CL. Polychlorinated biphenyls as hormonally active structural analogues. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (3): 290-7.
- McN77 McNulty WP. Toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin for Rhesus monkeys: brief report. *Bull Environ Contam Toxicol* 1977; 18: 108-9.
- McN84 McNulty WP. Fetotoxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) for Rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Am J Primatol* 1984; 6: 41-7.
- Meh88 Mehrle PM, Buckler DR, Little EE, e.a. Toxicity and bioconcentration of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran in rainbow trout. *Environ Toxicol Chem* 1988; 7: 47-62.
- Moc91 Mocarelli P, e.a. Serum concentrations of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxine and test results from selected residents of Seveso, Italy. *J Toxicol Environ Health* 1991; 23(4): 357-66.
- Mor93 Morse DC, Groen D, Veerman M, e.a. Interference of polychlorinated biphenyls in hepatic and brain thyroid hormone metabolism in fetal and neonatal rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993; 122: 27-33.
- Mor95 Morse DC. Polychlorinated biphenyl-induced alterations of thyroid hormone homeostasis and brain development in the rat (Proefschrift). Wageningen: Landbouwwuniversiteit Wageningen, 1995.
- Mur79 Murray FJ, Smith FA, Nitschke KD, e.a. Three-generation reproduction study of rats given 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in the diet. *Toxicol App Pharmacol* 1979; 50: 241-52.
- NATO88a North Atlantic Treaty Organization, Committee on the Challenges of Modern Society. Pilot study on international information exchange on dioxins and related compounds. International Toxicity Equivalency Factor (I-TEF). Method of risk assessment for complex mixtures of dioxins and related compounds: North Atlantic Treaty Organisation/Committee on the Challenges of Modern Society, 1988; (Report number 176).
- NATO88b North Atlantic Treaty Organization, Committee on the Challenges of Modern Society. Pilot study on international information exchange on dioxins and related compounds. Scientific basis for the development of international toxicity equivalency (I-TEF) factor method of risk assessment for complex mixtures of dioxins and related compounds: North Atlantic Treaty Organisation/Committee on the Challenges of Modern Society, 1988; (Report number 178).
- Neu92 Neubert R, Golor G, Stahlmann R, e.a. Polyhalogenated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans and the immune system IV. Effects of multiple-dose treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) on peripheral lymphocyte subpopulations of a non-human primate (*Callithrix jacchus*). *Arch Toxicol* 1992; 66: 250-9.
- Neu93 Neubert R, Maskow L, Webb J, e.a. Chlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans and the human immune system. 1. Blood cell receptors in volunteers with moderately increased body burdens. *Life Sci* 1993; 53: 1995-2006.
- Nor90 Noren K, Lunden A, Sjobvall J, e.a. Coplanar polychlorinated biphenyls in Swedish human milk. *Chemosphere* 1990; 20: 935-41.
-

- Opp90 Opperhuizen A, Sijm DTHM. Bioaccumulation and biotransformation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in fish. *Environ Toxicol Chem* 1990; 9: 175-86.
- Pel92 van Pelt FNAM, Hassing IGAM, Stelling MA, e.a. Induction of terminal differentiation in cultured human keratinocytes by polychlorinated aromatic hydrocarbons as measured by cell size analysis. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992; 113: 240-5.
- Pet93 Peterson RE, Theobald HM, Kimmel GL. Developmental and reproductive toxicity of dioxins and related compounds: cross-species comparisons. *CRC Crit Rev Toxicol* 1993; 23: 283-335.
- Plu93a Pluim HJ. Dioxins. Pre- and postnatal exposure in the human newborn. (Proefschrift). Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1993.
- Plu93b Pluim HJ, de Vijlder JJM, Olie K e.a. Effects of pre- and postnatal exposure to chlorinated dioxins and furans on human neonatal thyroid hormone concentrations. *Environ Health Perspect* 1993; 101(6): 504-8.
- Pol82 Poland A, Knutson JC. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons: examination of the mechanism of toxicity. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1982; 22: 517-54.
- Rap92 Rappe C. Sources of PCDDs and PCDFs. Introduction. Reactions, levels, patterns, profiles and trends. *Chemosphere* 1992; 25(1-2): 41-4.
- Rei84 Reinecke AJ, Nash RG. Toxicity of 2,3,7,8-TCDD and short-term bioaccumulation by earthworms (oligochaeta). *Soil Biol Biochem* 1984; 16: 45-9.
- Rei86 Reijnders PJH. Reproductive failure in common seals feeding on fish from polluted coastal waters. *Nature* 1986; 324: 456-7.
- Rie93 Rier SE, Martin DC, Bowman RE, e.a. Endometriosis in Rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 1993; 21: 433-41.
- RIVM91a Liem AKD, Theelen RMC, Slob W, e.a. Dioxinen en planaire PCB's in voeding. Gehalten in voedingsproducten en inname door de nederlandse bevolking. Bilthoven: RIVM, 1991; (rapportnummer 730501034).
- RIVM91b Aldenberg T, Slob W. Confidence limits for hazardous concentrations based on logistically distributed NOEC toxicity data. Bilthoven: RIVM, 1991; (rapportnummer 719192992).
- RIVM92a Okkerman PC, Noppert F, Balk F. Ecotoxiciteit en toxiciteit voor landbouwhuisdieren. Delft: RIVM, 1992; (Bijlage basisdocument dioxinen ad hoofdstuk 5).
- RIVM92b Slooff W. RIVM Guidance document Ecotoxicological effect assessment: Deriving maximum tolerable concentrations (MTC) from single-species toxicity data. Bilthoven: RIVM, 1992; (rapportnummer 719102018).
- RIVM92c Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Verbranding van huishoudelijk afval in Nederland. Bilthoven: RIVM, 1992; (rapportnummer 730501043).
- RIVM93 Liem AKD, van de Berg R, Bremmer HJ, e.a. Basisdocument dioxinen. Bilthoven: RIVM, 1993; (rapportnummer 710401024).
- RIVM94 Olling M, Berende PLM, Derks HJGM, e.a. Toxicokinetiek van polychloor-dibenzo-p-dioxinen en -furanen (PCDD/F's) in schapen en lammeren. Bilthoven: RIVM, 1994; (rapportnummer 643810002).
- RIVM95a Annema JA, Beurskens JEM, Bodar CWM, red. Evaluation of PCB fluxes in the environment. Bilthoven: RIVM, 1995; (rapportnummer 601014011).
-

- RIVM95b Hoogenboom LAP, Kramer HJ, Jansen EHJM, e.a. Risk assessment and risk management of dioxins and PCB's in food. Bilthoven: RIVM, 1995; (rapportnummer 613330001).
- Roe91 Roegner RH, Grubbs WD, Lustik MB, e.a. Air Force Health Study: an epidemiologic investigation of health effects in Air Force personnel following exposure to herbicides. Serum dioxin analysis of 1987 examination results. 1991 NTIS# AD A-237-516 through AD A-237-524.
- Rog87 Rogan WJ, Gladden BC, McKinney JD, e.a. Polychlorinated biphenyls (PCB's) and dichlorobiphenyl dichloroethene (DDE) in human milk: effects on growth, morbidity, and duration of lactation. *Am J Public Health* 1987; 77: 1294-7.
- Rog88 Rogan WJ, Gladden BC, Hung K, e.a. Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science* 1988; 241: 334-6.
- Ros95 Ross PS. Seals, pollution and disease: environmental contaminant-induced immunosuppression. (Proefschrift). Utrecht: Universiteit Utrecht, 1995.
- Rya90 Ryan JJ, Gasiewicz TA, Brown jr JF. Human body burden of polychlorinated dibenzofurans associated with toxicity based on the Yusho and Yucheng incidents. *Fundam Appl Toxicol* 1990; 15: 722-31.
- Saf86 Safe SH. Comparative toxicology and mechanism of action of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1986; 26: 371-99.
- Saf90 Safe S. Polychlorinated biphenyls (PCB's), dibenzo-p-dioxins (PCDD's), dibenzofurans (PCDF's), and related compounds: Environmental and mechanistic considerations which support the development of toxic equivalency factors (TEFs). *Crit Rev Toxicol* 1990; 21(1): 51-88.
- Saf92 Safe S. Toxicology, structure-function relationship, and human and environmental health impacts of polychlorinated biphenyls: progress and problems. *Environ Health Perspect* 1992; 100: 259-68.
- Saf94 Safe S. Polychlorinated biphenyls (PCBs): Environmental impact, biochemical and toxic responses, and implications for risk assessment. *Crit Rev Toxicol* 1994; 24(2): 87-149.
- Sau94 Sauer PJJ, Huisman M, Koopman-Esseboom C, e.a. Effects of polichlorinated biphenyls (PCBs) and dioxins on growth and development. *Hum Exp Toxicol* 1994; 13: 900-6.
- Sch78 Schantz SL, Barsotti DA, Allen JR. Toxicological effects produced in nonhuman primates chronically exposed to fifty parts per trillion 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Toxicol Appl Pharmacol* 1978; 48: A180.
- Sch89 Schantz SL, Bowman RE. Learning in monkeys exposed perinatally to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Neurotox Teratol* 1989; 11: 13-9.
- See92 Seegal R, Bush B, Brosch K. PCBs induce long-term changes in dopaminergic function in the non-human primate. *Organohalogen Compounds* 1992; 10: 209-12.
- See94 Seegal RF, Bush B, Brosch KO. Decreases in dopamine concentrations in adult, non-human primate brain persist following removal from polychlorinated biphenyls. *Toxicol* 1994; 86: 71-87.
- Sew93 Sewall CH, Lucier GW, Tritscher AM, e.a. TCDD-mediated changes in hepatic epidermal growth factor receptor may be a critical event in he hepatocarcinogenic action of TCDD. *Carcinogenesis* 1993; 14: 1885-93.
- Sij93 Sijm DTHM, Wever H, Opperhuizen A. Congener-specific biotransformation en bioaccumulation of PCDDs and PCDFs from fly ash in fish. *Environ Toxicol Chem* 1993; 12: 1895-907.
-

- Sij96 Sijm DTHM, Opperhuizen A. Dioxins: an environmental risk for fish? In: Beyer WN, Heinz GH, Redmond-Norwood AW, red. Environmental contaminants in wildlife. Interpreting tissue concentrations. (SETAC Special Publication). Boca Raton: CRC Press, 1996: 209-28.
- Smi92 Smith RM, O'Keefe PW, Aldous KM, e.a. Measurement of PCDFs and PCDDs in air samples and lake sediments at several locations in upstate New York. *Chemosphere* 1992; 25(1-2): 95-8.
- Spa71 Sparschu GL, Dunn FL, Rowe VK. Study of the teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. *Food Cosmet Toxicol* 1971; 9: 405-12.
- Ste88 Stellman SD, Mager-Stellman J, Sommer JF. Health and reproductive outcomes among American legionnaires in relation to combat and herbicide exposure in Vietnam. *Environ Res* 1988; 47: 150-74.
- Sto94 Stone R. Environmental estrogens stir debate. In the wake of sensational media coverage, many toxicologists are questioning reports that estrogenlike compounds could be a threat to human reproductive health. *Science*. 1994; 265: 308-10.
- Sto95 Stone R. Environmental toxicants under scrutiny at Baltimore meeting. *Science* 1995; 267: 1770-1.
- SVS94 VROM. Herziening van de lijst met prioritaire stoffen. Den Haag: VROM Directoraat-Generaal Milieubeheer, 1994; (Publikatiereeks Stoffen, Veiligheid, Straling nr.1994/16).
- Swa95 De Swart RL. Impaired immunity in seals exposed to bioaccumulated environmental contaminants. (Proefschrift). Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1995.
- The89 Theelen RMC. Humane blootstelling aan dioxinen en furanen en bijdrage van afvalverbrandingsinstallaties aan deze blootstelling door depositie van vliegstof. Bilthoven: RIVM, 1989; (rapportnr 738473009).
- The91a Theelen RMC. Modeling of human exposure to TCDD and I-TEQ in the Netherlands: background and occupational. In: Gallo M, Scheuplein R, van der Heijden K, red. Biological basis for risk assessment of dioxins and related compounds. Banbury Report nr. 35. New York: Cold Spring Harbour Laboratory Press, 1991: 277-290.
- The91b Theelen RMC, Knaap AGAC, Sangster B. Dioxine; een norm aanbevolen door de Wereldgezondheidsorganisatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135: 875-7.
- Til90 Tilson HA, Jacobson JL, Rogan WJ. Polychlorinated biphenyls and the developing nervous system: Cross-species comparisons. *Neurotox Teratol* 1990; 12: 239-48.
- Til96 Tillit DE, Gale RW, Meadows JC e.a. Dietary exposure of mink to carp from Saginaw Bay. 3. Characterization of dietary exposure to planar halogenated hydrocarbons, dioxin equivalents, and biomagnification. *Environ Sci Technol* 1996; 30: 283-91.
- TK89 Omgaan met risico's; de risicobenadering in het milieubeleid. Bijlage bij het Nationaal Milieubeleidsplan. Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1988-1989, nr 21137-5. Den Haag: SDU, 1989.
- Tuo91 Tuomisto J, Pohjanvirta R. Do new hypotheses on the mechanism of action of dioxins help in risk evaluation? *Sci Total Environ* 1991; 106: 21-31.
- Tri92 Tritscher AM, Goldstein JA, Portier CJ, e.a. Dose-response relationships for chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in a rat tumor promotion model: Quantification and immunolocalization of CYP1A1 and CYP1A2 in the liver. *Cancer Res* 1992; 52: 3436-42.

- Tur86 Turkstra E, Pols HB. Inventarisatie naar het voorkomen van PCDD en PCDF in afvalwater en sediment. Den Haag: Ministerie van Verkeer en Waterstaat, Rijkswaterstaat, dienst Binnenwateren/RIZA, 1986; (nota nr. 86-30).
- Umb86 Umbreit TH, Hesse EJ, Gallo MA. Bioavailability of dioxin in soil from a 2,4,5-T manufacturing site. *Science* 1986; 232: 497-9.
- Vos73 Vos JG, Moore JA, Zinkl JG. Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the immune system of laboratory animals. *Environ Health Perspect* 1973; 5: 149-62.
- Wal91 Walker MK and Peterson RE. Potencies of polychlorinated dibenzo-p-dioxin, dibenzofuran, and biphenyl congeners, relative to 2,3,7,8-TCDD, for procucing early life stage mortality in rainbow trout. *Aq Tox* 1991; 21: 219-38.
- Wal92 Walker MK, Hufnagle LC, Clayton MK e.a. An egg injection method for assessing early life stage mortality of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls in rainbow trout. *Aq Tox* 1992; 22: 15-38.
- Web82 Weber H, Poiger H, Schlatter C. Fate of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin metabolites from dogs in rats. *Xenobiotica* 1982; 12: 353-7.
- Wei94 van der Weiden MEJ, de Vries LP, Fase K, e.a. Relative potencies of polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs) and biphenyls (PCBs), for cytochrome P4501A induction in the mirror carp (*Cyprinus carpio*). *Aquatic Toxicol* 1994; 29: 163-82.
- Wei95 Weisglas-Kuperus N, Sas TCJ, Koopman-Esseboom C, e.a. Immunological effects of background prenatal and postnatal exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls in dutch infants. *Pediatric Res* 1995; in druk.
- Whi89 Whitlock JP. The control of cytochrome P-450 gene expression by dioxin. *Trends Pharmacol Sci* 1989; 10: 285.
- WHO91 World Health Organisation. Consultation on Tolerable Daily Intake from Food of PCDD's and PCDF's. Copenhagen: WHO, 1991; (Summary Report).
- Wij90 Wijnen J van, van Bavel B, Lindström G, e.a. Placental transport of PCDDs and PCDFs in humans. *Organohalogen Comp* 1990; 1: 47-50.
- Wil90 Wilhelmsson A, Cuthill S, Denis M, e.a. The specific DNA binding activity of the dioxin receptor is modulated by the 90 kd heat shock protein. *EMBO J* 1990; 9: 69-76.
- You87 Young AL, Cockerham LG, Thalken CE. A long-term study of ecosystem contamination with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Chemosphere* 1987; 16: 1791-1815.
- Zin73 Zinkl JG, Vos JG, Moore JA, e.a. Hematologic and clinical chemistry effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in laboratory animals. *Environ Health Perspect* 1973; 5: 111-8.
-

-
- A Oordeel van de Commissie 'Beoordeling carcinogeniteit van stoffen'
-
- B De aanvraag
-
- C De commissies
-
- D Wijze van literatuurverzameling
-
- E Eerder door de Gezondheidsraad uitgebrachte adviezen over criteria- en basisdocumenten
-
- F Begrippenlijst

Bijlagen

Oordeel van de Commissie 'Beoordeling carcinogeniteit van stoffen'

A.1 Inleiding

De Commissie 'Beoordeling carcinogeniteit van stoffen', in deze bijlage verder aangeduid als de commissie, beoordeelde - voorzover gegevens beschikbaar waren - de zeventien 2,3,7,8-chloorgesubstitueerde polychloor-*p*-dibenzodioxinen (PCDD's) en polychloor-dibenzofuranen (PCDF's) op kankerverwekkende eigenschappen. Zij ging bij haar beoordeling uit van de literatuur die gebruikt is bij het opstellen van het Basisdocument Dioxinen (RIVM93), en literatuur die is verschenen sinds het uitkomen van dat document.

A.2 Vorming van DNA-adducten

Alleen de vorming van DNA-adducten (covalente binding aan DNA) van de congenere 2,3,7,8-TCDD en 1,2,3,7,8-pentachloor-*p*-dibenzodioxine (1,2,3,7,8-PCDD) is onderzocht.

Recent onderzoek bij ratten die behandeld werden met radioactief gemerkt 2,3,7,8-TCDD of 1,2,3,7,8-PCDD, leverde geen aanwijzing op dat in de lever of de nieren DNA-adducten kunnen worden gevormd (Ran88). Het meest recente onderzoek naar de vorming van DNA-adducten van 2,3,7,8-TCDD (Tur90), dat is uitgevoerd met een bijzonder gevoelige detectietechniek, gaf ook een negatieve uitkomst te zien.

De commissie concludeert uit het voorgaande dat 2,3,7,8-TCDD noch 1,2,3,7,8-PCDD in staat is tot vorming van DNA-adducten.

A.3 Genotoxiciteit

In vitro-tests

2,3,7,8-TCDD is in verschillende soorten *in vitro*-tests onderzocht op mutagene werking. Dat is uitgebreid gedaan in bacteriën, zowel in aan- als afwezigheid van een metabool activeringssysteem (IARC87a, IPCS89). 2,3,7,8-TCDD bleek positief te scoren in de allereerste tests met bacteriën, maar negatief in vele tests van dit type van later datum. De commissie kent, evenals het 'International agency for research on cancer' (IARC), de grootste waarde toe aan de uitslagen van de meest recente tests, omdat die het best zijn uitgevoerd. Zij onderschrijft daarom de conclusie van het IARC dat 2,3,7,8-TCDD niet mutageen werkt in bacteriën.

2,3,7,8-TCDD is ook uitvoerig onderzocht op mutagene eigenschappen in eukaryotische testsystemen. In twee typen tests voor detectie van genmutaties in gistcellen, te weten een suspensietest en de 'host mediated assay', leverde dat positieve scores op (IPCS89); ook is een positieve score verkregen in een test voor detectie van genmutaties in muizelymfomacellen (IARC87a). De commissie meent dat alleen de laatstbedoelde test goed is uitgevoerd en dat 2,3,7,8-TCDD terecht 'positief' in die test genoemd wordt: de stof veroorzaakt een significante verhoging van het aantal mutaties, en er is een toename van het aantal mutaties met de dosis - zelfs tot het twintigvoudige (Rog82). De onderzoekers die de test hebben uitgevoerd, menen aangaande het werkingsmechanisme dat de stof intercaleert met het DNA, dat wil zeggen dat ze tussen de twee ketens waaruit het DNA-molecuul bestaat, gaat zitten. Dit zou leiden tot een zogenaamde 'frame shift'-mutatie, een mutatie die tot gevolg heeft dat het hele DNA-molecuul verkeerd wordt afgelezen. De commissie constateert dat deze verklaring niet strijdig is met de negatieve uitkomsten van de tests met bacteriën, omdat die tests niet geschikt zijn om 'frame shift'-mutaties aan te tonen.

2,3,7,8-TCDD is niet onderzocht op het veroorzaken van structurele chromosoomafwijkingen of 'sister chromatid exchanges' *in vitro* (IARC87a).

2,3,7,8-TCDD bleek geen transformatie van embryonale muizefibroblasten (IARC87a) te veroorzaken, maar dergelijke cellen wel te kunnen transformeren nadat ze waren voorbehandeld met N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (IARC87a). 2,3,7,8-TCDD bleek niet in staat te zijn 'unscheduled DNA synthesis' in rattelevercellen te veroorzaken (IARC87a).

De commissie concludeert uit het bovenstaande dat 2,3,7,8-TCDD grondig is onderzocht op genotoxische werking *in vitro* en dat geen van de vele adequaat uitgevoerde *in vitro*-tests, met uitzondering van de test met muizelymfomacellen, aanleiding geeft te concluderen dat de stof genotoxische werking vertoont *in vitro*.

In vivo-tests

2,3,7,8-TCDD scoorde negatief in de dominant-letaaltest bij de rat (IARC87a). De stof veroorzaakte noch structurele chromosoomafwijkingen in het beenmerg van rat en muis noch 'sister chromatid exchanges' in het beenmerg van de muis (IARC87a, IPCS89).

Bij mensen die zijn blootgesteld aan 2,3,7,8-TCDD tijdens het werk of als gevolg van ongevallen, zijn geen chromosoomafwijkingen waargenomen in bloedcellen (IARC87a).

De commissie concludeert dat de genoemde gegevens geen aanleiding geven om te concluderen dat 2,3,7,8-TCDD genotoxisch werkt *in vivo*.

Conclusie

De commissie is van mening dat 2,3,7,8-TCDD uitvoerig *in vitro* en *in vivo* is onderzocht op genotoxische werking, maar dat toch gegevens ontbreken over de mogelijke genotoxische eigenschappen van deze stof (GR95). Er ontbreken gegevens afkomstig van *in vitro*-tests voor detectie van chromosoomafwijkingen en *in vivo*-tests gericht op een ander orgaan dan beenmerg. Het ontbreken van die gegevens vindt zij echter niet ernstig genoeg om te concluderen dat de uitgevoerde genotoxiciteitstests geen uitsluitsel geven.

De commissie kent aan gegevens verkregen *in vivo* meer gewicht toe dan aan gegevens uit *in vitro*-onderzoek, als die gegevens tot tegengestelde conclusies leiden (GR95). Daarom beschouwt zij 2,3,7,8-TCDD, ondanks één positieve *in vitro*-test, op grond van de resultaten van het bovengenoemde onderzoek als niet genotoxisch. De conclusie van de commissie is in overeenstemming met die van de schrijvers van het Basisdocument Dioxinen (RIVM93).

De commissie kan de andere PCDD's en PCDF's niet beoordelen op genotoxische werking, omdat die niet of niet voldoende zijn onderzocht in genotoxiciteitstests.

A.4 Carcinogeniteit

A.4.1 Dierproeven

2,3,7,8-TCDD is uitvoerig onderzocht op kankerverwekkende eigenschappen bij de rat, de muis en de hamster. Voor een overzicht van het verrichte proefdieronderzoek verwijst de commissie naar eerdere evaluaties (IARC87b, IPCS89, RIVM93). Uit de resultaten van het onderzoek is gebleken dat 2,3,7,8-TCDD kankerverwekkend is bij alle drie de onderzochte diersoorten - zelfs bij de hamster, een diersoort die bekend

staat als relatief ongevoelig voor kankerverwekkende stoffen. Uit de resultaten is ook gebleken dat de stof bij de rat en de muis kankerverwekkend is bij beide geslachten en tumoren veroorzaakt in verscheidene organen. Bovendien zijn de kankerverwekkende eigenschappen aangetoond in proeven waarin 2,3,7,8-TCDD werd toegediend via verscheidene wegen. De commissie concludeert uit deze gegevens dat 2,3,7,8-TCDD kankerverwekkend is bij proefdieren.

De commissie vindt het onderzoek van Kociba en medewerkers (Koc78) en het onderzoek dat is gedaan in het kader van het Amerikaanse 'National toxicology program' (NTP82a, NTP82b) in principe geschikt als basis voor de risicoschatting. Beide onderzoeken duurden twee jaar. Het eerstgenoemde onderzoek werd gedaan met toediening via het voer, het andere met toediening via een maagsonde of via de huid. De commissie onderschrijft de conclusie van de schrijvers van het Basisdocument Dioxinen (RIVM93), dat het onderzoek van Kociba en medewerkers het meest geschikt is als basis voor de risicoschatting. Het kende de voor de mens meest relevante toedieningsweg en -duur en heeft een 'no-observed-effect-level' opgeleverd: de laagste van de onderzochte doses veroorzaakte geen significante verhoging van de incidentie van enig type tumor. De laagste in het NTP-onderzoek gebruikte dosis verhoogde de tumorincidentie wel; deze bevinding is echter verenigbaar met de voornoemde, omdat die dosis hoger was dan de laagste door Kociba en medewerkers gebruikte dosis.

Kociba en medewerkers dienden mannetjes- en vrouwtjesratten gedurende twee jaar 2,3,7,8-TCDD via het voer toe. De hoogste onderzochte dosis, 0,1 µg/kg lichaamsgewicht, verhoogde bij zowel mannetjes- als vrouwtjesratten de incidentie van tumoren van de long, de neus en de tong. Bij de blootgestelde vrouwtjes was bovendien de incidentie van levertumoren verhoogd. De incidenties van enkele soorten tumoren die bij de gebruikte rattestam spontaan voorkomen en die toenemen met de leeftijd, waren echter verlaagd in de met 2,3,7,8-TCDD behandelde groepen: de incidenties van tumoren van de hypofyse, alvleesklier en bijniere, kanker van de baarmoeder en borstkanker. Die verlagingen zouden op de anti-oestrogene werking van 2,3,7,8-TCDD kunnen berusten. Er waren verscheidene aanwijzingen, zoals toegenomen sterfte, verminderde gewichtstoename en leverschade, dat de gebruikte dosis toxisch was. Deze bevindingen betekenen dat er aanwijzingen zijn voor een rol van orgaanschade bij het ontstaan van de tumoren, met name in het geval van de levertumoren.

De ratten die behandeld waren met de op één na hoogste dosis, 10 ng per kg lichaamsgewicht, vertoonden minder tekenen van toxiciteit en geen verhoogde incidenties van tumoren. Bij de laagste dosis, 1 ng per kg lichaamsgewicht, waren er geen tekenen van toxiciteit of van tumoren.

Andere congenen dan 2,3,7,8-TCDD zijn niet in dierproeven onderzocht, met uitzondering van een 1:2 mengsel van 1,2,3,6,7,8- en 1,2,3,7,8,9-hexachloor-p-dibenzo-dioxine (NTP80a, NTP80b). Dit mengsel verhoogde de incidentie van levertumoren bij ratten en muizen na orale toediening, maar niet na toediening via de huid. De doses die de incidentie van levertumoren verhoogden, veroorzaakten ook schade in de lever.

A.4.2 *Epidemiologische gegevens*

Het epidemiologisch onderzoek dat is verricht naar een verband tussen blootstelling aan PCDD's en PCDF's en kanker, betreft in bijna alle gevallen 2,3,7,8-TCDD. Het gaat hierbij om blootstelling tijdens het werk (Bon89, Col93, Fin91, Kog93, Man91) en om blootstelling als gevolg van ongelukken waarbij 2,3,7,8-TCDD is vrijgekomen (Ber93, Zob90).

Bond en medewerkers deden onderzoek naar het optreden van kanker bij werknemers die tussen 1937 en 1980 mogelijk waren blootgesteld aan 2,3,7,8-TCDD en PCDD's met zes of meer chlooratomen (Bon89). Dit was een follow-up van een eerder onderzoek bij 2192 werknemers tot en met 1984. De onderzoekers hebben de groep als geheel geanalyseerd en een aparte analyse uitgevoerd van de subgroep met chlooracne (323 werknemers), een huidafwijking die op kan treden na blootstelling aan een hoge dosis 2,3,7,8-TCDD. Zij vonden geen significante verbanden tussen de blootstelling en de totale tumorincidentie of de incidentie van bepaalde typen tumoren bij analyse van de groep als geheel. In de subgroep met chlooracne was de incidentie van tumoren van het bindweefsel en andere zachte weefsels verhoogd.

Een ander retrospectief onderzoek bij werknemers is uitgevoerd bij 1583 werknemers die betrokken waren bij de produktie van herbiciden die waren verontreinigd met 2,3,7,8-TCDD (Man91). Het had betrekking op de periode van 1952 tot 1984. De kankersterfte onder werknemers die gedurende deze periode waren blootgesteld aan 2,3,7,8-TCDD, werd vergeleken met die van twee controlegroepen: de algemene bevolking en werknemers van het plaatselijke gasbedrijf. De totale kankersterfte bleek significant verhoogd te zijn bij diegenen die al meer dan 20 jaar in de fabriek hadden gewerkt, en bij diegenen die daar sinds 1955 hadden gewerkt. Verder bleek de sterfte aan longkanker en kanker van het haematopoïetisch systeem significant verhoogd te zijn.

Het grootste epidemiologische onderzoek naar het verband tussen blootstelling aan 2,3,7,8-TCDD en kanker is dat van Fingerhut en medewerkers (Fin91). Dit is een retrospectief cohortonderzoek bij 5172 werknemers van fabrieken waar stoffen werden geproduceerd die verontreinigd waren met 2,3,7,8-TCDD. Uit de resultaten bleek er in het totale cohort geen significant verhoogde incidentie te zijn opgetreden van typen

tumoren die worden geassocieerd met blootstelling aan 2,3,7,8-TCDD: 'soft tissue sarcoma (STS)', de ziekte van Hodgkin, non-Hodgkin lymfoma, maagkanker, neuskanker en leverkanker. Alleen in de subcohorten met de hoogste blootstellingen en de langste follow-up traden significant meer STS's en tumoren van de ademhalingswegen op. De onderzoekers concluderen dat de waargenomen effecten klein zijn en het gevolg kunnen zijn geweest van blootstelling aan 2,3,7,8-TCDD, maar ook van versturende variabelen zoals rookgedrag en gelijktijdige blootstelling aan andere kankerverwekkende stoffen.

Collins e.a. hebben het verband tussen blootstelling aan 2,3,7,8-TCDD en kanker in de groep van de 754 personen met de hoogste blootstelling uit het zojuist genoemde onderzoek apart geanalyseerd (Col93). Zij splitsten die groep daartoe in tweeën: een groep waarbij chlooracne optrad (122 personen) en een groep waarbij dit niet gebeurde (632 personen). De analyse van de gegevens van de eerste groep leverde - met uitzondering van de 'standardised mortality ratio (SMR)' voor STS (6,7; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,4-19,4) - geen significant verhoogde SMR's op. Deze groep was echter niet alleen blootgesteld geweest aan 2,3,7,8-TCDD, maar ook aan 4-aminobifenyyl. Een subgroep van mensen met chlooracne die blootgesteld geweest waren aan 2,3,7,8-TCDD maar niet aan 4-aminobifenyyl, had geen verhoogde SMR's. De onderzoekers trekken de conclusie dat de verhoging van de incidentie van STS het gevolg is van verstoring door gelijktijdige blootstelling aan andere stoffen dan 2,3,7,8-TCDD.

Eén epidemiologisch onderzoek is uitgevoerd bij een internationaal samengesteld cohort vrouwelijke werknemers (Kog93). Het betrof 701 vrouwen die werkten in fabrieken waar 2,3,7,8-TCDD ontstond als ongewenst bijproduct bij de productie van herbiciden. Vergeleken met de algemene bevolking was de incidentie van alle soorten kanker samen bij deze vrouwen verhoogd (SMR 2,22; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,02-4,22). De onderzoekers geven twee argumenten waarom zij die verhoogde incidentie niet ondubbelzinnig in verband kunnen brengen met blootstelling aan 2,3,7,8-TCDD. Het eerste argument is dat de incidentie het hoogst bleek te zijn in de groep met de kortste follow-up. Het tweede argument is dat de verhoging van de SMR voor een groot deel voor rekening kwam van melanomen bij Nieuwzeelandse vrouwen. Echter, in dierproeven met 2,3,7,8-TCDD is geen verhoging van de incidentie van melanomen aangetoond en bekend is dat onder Nieuwzeelandse vrouwen de incidentie van melanomen hoger is dan bij vrouwen in andere landen. De onderzoekers constateren dat er geen sprake is van verhoging van de incidentie van borstkanker, de soort kanker die het meest voorkwam in het onderzochte cohort. Zij concluderen dat hun onderzoek weliswaar geen verband aantoonde tussen blootstelling aan 2,3,7,8-TCDD en kanker, maar dat het een dergelijk verband ook niet uitsluit.

Zober en medewerkers (Zob90) berichtten het resultaat van 34 jaar follow-up van 247 werknemers die als gevolg van een ongeluk kort waren blootgesteld aan een hoge dosis 2,3,7,8-TCDD. Zij deelden die werknemers op basis van hun blootstelling in drie cohorten in. De SMR's voor diverse types kanker werden berekend door vergelijking met de algemene bevolking. De totale mortaliteit van de werknemers verschilde niet van die van de algemene bevolking. De SMR voor alle soorten tumoren samen was licht maar niet significant verhoogd. Aparte analyse van het kleine cohort van 114 werknemers met chlooracne gaf geen significant verhoogde SMR voor alle kwaadaardige tumoren samen; bij de subgroep waarbij de eerste blootstelling 20 jaar of langer geleden plaatsvond, was de SMR van alle types tumoren samen significant verhoogd. De auteurs concluderen dat hun onderzoek suggereert dat 2,3,7,8-TCDD zwak kankerverwekkend is. Zij wijzen echter op de kleine omvang van het onderzoek, te klein om een zwak effect, een verdubbeling van de SMR in de hele groep, aan te kunnen tonen.

Het ongeluk dat in 1976 in een fabriek in het Italiaanse Seveso gebeurde en waarbij 2,3,7,8-TCDD vrijkwam, was zo ernstig dat de plaatselijke bevolking aan deze stof werd blootgesteld. Bertazzi en medewerkers (Ber93) hebben het optreden van kanker in de eerste tien jaar na het ongeluk in de blootgestelde bevolking onderzocht. Daartoe werd de omgeving van de fabriek naar de mate van blootstelling ingedeeld in drie zones; bewoners uit deze zones werden vergeleken met een controlegroep van 181 579 personen uit een niet-blootgesteld gebied in de omgeving van Seveso. In de zone met de hoogste blootstelling was de kans op kanker niet significant verhoogd; het aantal blootgestelden in deze zone was echter klein (724 personen). In de zone met de op één na hoogste blootstelling (4824 personen) hadden de mannen een verhoogd relatief risico voor lymforeticulosarcoma en de vrouwen voor leverkanker, multipele myeloma en myeloïde leukemie. In de zone met de laagste blootstelling (31 647 personen) waren STS en non-Hodgkin lymfoma licht maar significant verhoogd. De onderzoekers namen ook verlagingen van relatieve risico's waar: voor borstkanker en baarmoederhalskanker bij de vrouwen. Zij concluderen dat de geringe omvang van de waargenomen effecten mogelijk het gevolg is van de relatief korte follow-up.

De commissie concludeert dat afzonderlijke onderzoeken wel een significant verband tonen tussen de blootstelling aan 2,3,7,8-TCDD en bepaalde types kanker, maar dat het beeld niet consistent is: veel types tumoren worden met blootstelling aan 2,3,7,8-TCDD in verband gebracht en de aangetoonde verbanden zijn zwak (lage SMR's). De commissie acht het mogelijk dat er een zwak verband bestaat tussen blootstelling aan 2,3,7,8-TCDD en verscheidene soorten kanker, maar dat de groepen te klein waren en de follow-up te kort was om een dergelijk verband onomstotelijk aan te tonen.

A.5 Onderzoek naar het werkingsmechanisme

2,3,7,8-TCDD is op tumor-promoverende (-bevorderende) werking in de lever en de huid onderzocht en in beide gevallen sterk positief bevonden (Pit80, Pol82, Sil94). De stof is ook onderzocht op tumor-initiërende werking, maar bleek deze niet of nauwelijks te vertonen (Gio77). De aanwezigheid van tumor-promoverende en de afwezigheid van tumor-initiërende eigenschappen zijn verenigbaar met het ontbreken van genotoxische eigenschappen.

Behalve 2,3,7,8-TCDD zijn de congenen 2,3,4,7,8-pentachloor- en 1,2,3,4,7,8-hexachloor-dibenzofuraan onderzocht op tumor-promoverende werking (Heb90). Beide bleken deze werking te vertonen, zij het minder sterk dan 2,3,7,8-TCDD.

A.6 Risico-evaluatie

De commissie concludeert uit de beschikbare gegevens dat 2,3,7,8-TCDD kankerverwekkend is bij proefdieren. Zij vindt de gegevens die verkregen zijn uit epidemiologisch onderzoek inconsistent en onvoldoende om te concluderen of 2,3,7,8-TCDD kankerverwekkend is bij de mens. De commissie acht het mogelijk dat, na een langere follow-up van de bovengenoemde cohorten 2,3,7,8-TCDD kankerverwekkend zal blijken te zijn bij de mens. Ook sluiten de beschikbare onderzoekresultaten niet uit dat de stof kanker veroorzaakt bij blootstelling aan hogere doses. De inconsistentie van de epidemiologische bevindingen betekent dat schatting van het potentiële kankerrisico dat geassocieerd is met blootstelling aan 2,3,7,8-TCDD alleen kan gebeuren op basis van de uitkomsten van dierproeven.

De commissie concludeert dat de kankerverwekkende eigenschappen van 2,3,7,8-TCDD berusten op niet-genotoxische werking. Daarom beveelt zij aan om een advieswaarde af te leiden uitgaande van het niveau waarbij geen nadelige effecten zijn waargenomen en met inachtneming van een veiligheidsfactor. Bij de keuze van de veiligheidsfactor dient rekening te worden gehouden met waargenomen verschillen in kinetiek tussen mens en dier. Voor extrapolatie op basis van de kankerverwekkende eigenschappen vindt de commissie de resultaten van het onderzoek van Kociba en collega's (Koc78) het meest geschikt, mits rekening wordt gehouden met de resultaten van hernieuwde evaluatie van dit onderzoek (Goo92).

Andere congenen dan 2,3,7,8-TCDD kan de commissie niet beoordelen wegens het ontbreken van voldoende gegevens. Zij stelt voor om voor de risicoschatting van andere congenen de 'toxische-equivalentiefactor', een maat die de relatieve toxiciteit

van een congeneer ten opzichte van 2,3,7,8-TCDD uitdrukt, te gebruiken zolang gegevens voor deze congenen ontbreken.

Literatuur

- Ber93 Bertazzi PA, Pesatori AC, Consonni D, e.a. Cancer incidence in a population accidentally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin. *Epidemiology* 1993; 4: 398-406.
- Bon89 Bond GG, McLaren EA, Lipps TE, e.a. Update of mortality among chemical workers with potential exposure to the higher chlorinated dioxins. *J Occup Med* 1989; 31: 121-3.
- Col93 Collins JJ, Strauss ME, Levinskas GJ, e.a. The mortality experience of workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in a trichlorophenol process accident. *Epidemiology* 1993; 4: 7-13.
- Fin91 Fingerhut MA, Halperin WE, Marlow DA, e.a. Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *N Engl J Med* 1991; 324: 212-8.
- Gio77 DiGiovanni J, Viaje A, Berry DL, e.a. Tumor initiating ability of TCDD and Arochlor 1254 in the two stage system of mouse skin carcinogenesis. *Bull Environ Contam Toxicol* 1977; 19: 552-7.
- Goo92 Goodman DG, Sauer RM. Hepatotoxicity and carcinogenicity in female Sprague-Dawley rats treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD): a pathology working group reevaluation. *Regul Toxicol Pharmacol* 1992; 15: 245-52.
- GR95 Gezondheidsraad: Commissie Beoordeling carcinogeniteit van stoffen. Betekenis van mutageniteitstests. Den Haag : Gezondheidsraad, 1995; publikatie nr 1995/20.
- Heb90 Hebert CD, Harris MW, Elwell MR, e.a. Relative toxicity and tumor-promoting ability of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PCDF), and 1,2,3,4,7,8-hezachlorodibenzofuran (HCDF) in hairless mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990; 102: 362-77.
- IARC87a International agency on the research of cancer (IARC). Genetic and related effects: An updating of selected IARC Monographs from volumes 1 to 42. Lyon: IARC, 1987; (Supplement 6. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans).
- IARC87b International agency on the research of cancer (IARC). Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs from volumes 1 to 42. Lyon: IARC, 1987; (Supplement 7. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans).
- IPCS89 WHO. International programme on chemical safety (IPCS). Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and dibenzofurans. Geneva: WHO, 1989; (Environmental Health Criteria 88).
- Koc78 Kociba RJ, Keyes DG, Beyer JE, e.a. 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.
- Kog93 Kogevinas M, Saracci R, Winkelmann R, e.a. Cancer incidence and mortality in women occupationally exposed to chlorophenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. *Cancer Causes Control* 1993; 4(6): 547-53.
- Man91 Manz A, Berger J, Dwyer JH, e.a. Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin. *Lancet* 1991; 338(8773): 959-64.
- NTP80a National Toxicology Program (NTP). Bioassay of a mixture of 1,2,3,6,7,8-hexachlorodibenzo-p-dioxin and 1,2,3,7,8,9-hexachlorodibenzo-p-dioxin (gavage study) for possible carcinogenicity. Research Triangle Park: National Cancer Institute, 1980; (Technical Report Series No. 198 NTP No. 80-12).
-

- NTP80b National Toxicology Program (NTP). Bioassay of a mixture of 1,2,3,6,7,8-hexachlorodibenzo-p-dioxin and 1,2,3,7,8,9-hexachlorodibenzo-p-dioxin (dermal study) for possible carcinogenicity. Research Triangle Park: National Cancer Institute, 1980; (Technical Report Series No. 198 NTP No. 80-13).
- NTP82a National Toxicology Program (NTP). Bioassay of 2,3,7,8-tetrachloro dibenzo-p-dioxin for possible carcinogenicity (gavage study). Research Triangle Park: U.S. Dept. of Health and Health Services, PHS, 1982; (National Cancer Institute Technical Report Series No. 201).
- NTP82b National Toxicology Program (NTP). Bioassay of 2,3,7,8-tetrachloro dibenzo-p-dioxin for possible carcinogenicity (dermal study). Research Triangle Park: U.S. Department of Health and Health Services PHS, 1982; (National Cancer Institute Technical Report Series No. 201).
- Pit80 Pitot HC, Goldsworthy TL, Campbell HA, e.a. Quantitative evaluation of the promotion by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin of hepatocarcinogenesis from diethylnitrosamine. *Cancer Res* 1980; 40: 3616-20.
- Pol82 Poland A, Palen D, Glover E. Tumor promotion by TCDD in skin of HRS/J mice. *Nature* 1982; 300(5889): 271-3.
- Ran88 Randerath K, Putman KL, Randerath E, e.a. Organ-specific effects of long term feeding of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and 1,2,3,7,8-pentachlorodibenzo-p-dioxin on I-compounds in hepatic and renal DNA of female Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis* 1988; 9: 2285-9.
- RIVM93 RIVM. Basisdocument Dioxinen. Bilthoven: RIVM, 1993; (Rapport nr. 710401024).
- Rog82 Rogers AM, Andersen ME, Back KC. Mutagenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and perfluoro-n-decanoic acid in L5178Y mouse-lymphoma cells. *Mutat Res* 1982; 105: 445-9.
- Sil94 Sills R C, Goldsworthy T L, Sleight SD. Tumor-promoting effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and phenobarbital in initiated weanling Sprague-Dawley rats: a quantitative, phenotypic, and ras p21 protein study. *Toxicol Pathol* 1994; 22: 270-81.
- Tur90 Turteltaub KW, Felton JS, Gledhill BL, e.a. Accelerator mass spectrometry in biomedical dosimetry: Relationship between low-level exposure and covalent binding of heterocyclic amine carcinogens to DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5288-92.
- Zob90 Zober A, Messener P, Huber P. 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.
-

De aanvraag

De voorzitter van de Gezondheidsraad ontving de volgende brief, gedateerd 11 januari 1995, nr DGVgz/VVP/L 9552, van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Hierbij verzoek ik de Gezondheidsraad, mede namens mijn collega van VROM, om advies uit te brengen over het door het RIVM opgesteld 'basisdocument Dioxinen'.

De problematiek van de dioxinen heeft al eerder de aandacht van de Gezondheidsraad gehad. De vraag of de gehalten in moedermelk, die het gevolg zijn van de levenslange accumulatie van deze stoffen in het vetweefsel van de moeder, niet een te groot risico betekenen voor borstgevoede zuigelingen stond toen centraal. De Raad heeft in twee adviezen uit resp. 1986 en 1991 hierover een standpunt bepaald. Tevens is in 1985 een advies uitgebracht over PCB's in moedermelk, een probleem dat niet los gezien kan worden van de dioxinenproblematiek, zoals in de daarop volgende jaren steeds duidelijker is geworden.

In het voorliggende 'basisdocument Dioxinen' is de literatuur t/m 1992 verwerkt. Geconstateerd moet worden dat er sindsdien belangwekkende nieuwe informatie is verschenen, zoals het concept-evaluatiedocument van USEPA en resultaten van het Nederlandse moedermelkproject, waardoor het basisdocument nu al enigszins gedateerd is geworden. Ik wil de Gezondheidsraad verzoeken deze nieuwe gegevens in zijn beoordeling te betrekken.

In het basisdocument worden voor de Nederlandse blootstellingssituatie de risico's voor de mens en ecosystemen geëvalueerd door vergelijking met respectievelijk de TDI en in het document afgeleide MTR's voor ecosystemen en predatoren. Hiermee is voor het eerst in een basisdocument rekening gehouden met de mogelijke gevolgen van doorvergiftiging. Kan de Gezondheidsraad zich verenigen met de afgeleide TDI en maximaal toelaatbare risico-niveaus en de conclusies van de evaluatie?

Bij de evaluatie is voor de mens uitgegaan van de door de WHO/EURO in 1990 voorgestelde TDI van 10 pg 2,3,7,8-TCDD/kg lichaamsgewicht, waarbij vastgesteld werd dat voor de beoordeling van mengsels het TEF-principe bruikbaar is. In de praktijk komt dit neer op een TDI van 10 pg TEQ/kg lichaamsgewicht. Deze TDI is gebaseerd op chronische toxiciteits- en carcinogeniteits- experimenten bij proefdieren en houdt rekening met verschillen in kinetiek tussen proefdieren en mens. Uitgangspunt hierbij is dat de kankerverwekkende eigenschappen van 2,3,7,8-TCDD niet berusten op een genotoxisch werkingsmechanisme en dat er van een effectdrempel benadering kan worden uitgegaan. Deelt de Gezondheidsraad de mening dat 2,3,7,8-TCDD als een niet-genotoxisch werkend carcinogeen moet worden beschouwd?

Onderzoeksresultaten die bekend zijn geworden na afronding van het basisdocument, zoals uit het hierboven vermelde Nederlandse moedermelkonderzoek en de evaluatie van USEPA, doen vermoeden dat ontwikkelingsstoornissen als gevolg van perinatale blootstelling van belang zijn voor de risicobeoordeling van dioxines. Wat is hierover de mening van de Gezondheidsraad? Is het volgens de Raad mogelijk om te beoordelen wat in dit opzicht de meest kritische blootstelling is, de prenatale (in utero) blootstelling of de postnatale blootstelling via de moedermelk? Kan de Raad aangeven of dit consequenties heeft voor de vaststelling van de blootstellingsnorm (TDI)?

Naast dioxines zijn PCB's overal aanwezig in het milieu. De overeenkomsten in fysisch-chemisch gedrag hebben tot gevolg dat gezamenlijke blootstelling plaatsvindt aan beide stofgroepen. Een aantal PCB's die qua ruimtelijke structuur met dioxines zijn te vergelijken, vertoont ook de toxische effecten van dioxines. In risicobeoordelingen wordt hiermee tegenwoordig meer rekening gehouden. Voor deze PCB's zijn ook toxiciteitsequivalentiefactoren voorgesteld (WHO, 1993). Is de Gezondheidsraad van oordeel dat een risicobeoordeling van dioxines en PCB's in samenhang dient te gebeuren? Zo ja, hoe kan dit dan in de normstelling tot uiting worden gebracht?

Ik zou het op prijs stellen indien de Gezondheidsraad zijn advies uiterlijk in het najaar van 1995 zou kunnen uitbrengen.

Met vriendelijke groet,
de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
w.g. dr E Borst-Eilers

De commissies

De Commissie 'Risico-evaluatie van stoffen/dioxinen', die het voorliggende rapport heeft opgesteld, was als volgt samengesteld:

- prof dr LA Clarenburg, *voorzitter*
chemicus, Pijnacker
 - ir F Balk
ecotoxicoloog, BKH Adviesbureau, Delft
 - dr M van den Berg
toxicoloog, Research Institute of Toxicology, Rijksuniversiteit Utrecht
 - dr A Brouwer
toxicoloog, Landbouwwuniversiteit Wageningen
 - prof dr JCS Kleinjans
toxicoloog, Rijksuniversiteit Limburg
 - drs AGAC Knaap, *adviseur*
toxicoloog, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Bilthoven
 - prof dr JJ Kolk
bedrijfsarts, Arnhem
 - dr WLAM de Kort
arbeidstoxicoloog, TNO Voeding, Zeist
 - dr A Opperhuizen
milieuchemicus, Rijksinstituut voor Kust en Zee, Den Haag
 - prof dr PJJ Sauer
neonatoloog, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam
-

- dr DTHM Sijm, *adviseur*
milieuchemicus, Research Institute of Toxicology, Utrecht
- dr RMC Theelen
toxicoloog, TAUW Infraconsult, Deventer
- dr P van der Torn
medisch milieukundige, GGD, Rotterdam
- ir A Wijbenga
toxicoloog, Provincie Zuid-Holland, Dienst Water en Milieu, Den Haag
- dr JA van Zorge, *adviseur*
Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer, Den Haag
- dr JAG van de Wiel, *secretaris*
Gezondheidsraad, Rijswijk

De Commissie 'Beoordeling carcinogeniteit van stoffen' heeft zich gebogen over de mogelijk kankerverwekkende eigenschappen van dioxinen (zie bijlage A). De samenstelling van deze commissie is als volgt:

- prof dr GJ Mulder, *voorzitter*
toxicoloog, Rijksuniversiteit Leiden
- drs HC Dreef-van der Meulen
dierpatholoog, NV Organon, Oss
- prof dr VJ Feron
toxicoloog, TNO Voeding, Zeist
- prof dr GR Mohn
genetisch-toxicoloog, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- dr PC Noordam, *adviseur*
Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Den Haag
- dr H Roelfzema, *adviseur*
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Rijswijk
- dr GMH Swaen
epidemioloog, Rijksuniversiteit Limburg, Maastricht
- prof dr ALM Verbeek
epidemioloog, Katholieke Universiteit Nijmegen
- dr HG Verschuuren
toxicoloog, DOW Chemical Europe, Horgen, Zwitserland
- prof dr EW Vogel
genetisch-toxicoloog, Rijksuniversiteit Leiden

- dr JA van Zorge, *adviseur*
Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer, Den Haag
- dr ir PW van Vliet, *secretaris*
Gezondheidsraad, Rijswijk

Redactionele bijdragen leverden drs AB Leussink, drs EJ Schoten, ir S Dogger en dr WF Passchier, medewerkers van het secretariaat van de Gezondheidsraad. De commissie werd administratief ondersteund door mw CA Fortman. Lay-out: J van Kan.

Wijze van literatuurverzameling

Voor de periode vanaf 1 januari 1993 tot en met 1 oktober 1995 is systematisch gezocht in de wetenschappelijke literatuur naar artikelen met als trefwoord 'dioxins' in de bestanden van 'Medline' en 'Toxline'. Ook rapporten van de Gezondheidsraad, van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu en (concept)-rapporten van de Environmental Protection Agency uit de Verenigde Staten hebben gediend als bron van informatie. Daarnaast brachten commissieleden zowel wetenschappelijke artikelen als secundaire literatuur in. De literatuurlijst bevat de door de commissie geselecteerde publikaties.

Eerder door de Gezondheidsraad uitgebrachte adviezen over criteria- en basisdocumenten

De Gezondheidsraad bracht eerder de volgende rapporten uit over criteria- en basisdocumenten.

- Tri- en tetrachlooretheen, nr 19, september 1985
 - Acrylonitril, nr 20, september 1985
 - 1,2-Dichloorethaan, nr 4, mei 1986
 - Vinylchloride, nr 5, mei 1986
 - Ethyleenoxide en styreen, nr 17, juli 1986
 - Fijn stof, nr 40, december 1986
 - Fenol, nr 9, april 1987
 - Chloroform en tetrachloormethaan, nr 19, september 1987
 - Benzeen, nr 20, september 1987
 - Dichloormethaan, nr 28, december 1987
 - Propyleenoxyde, nr 29, december 1987
 - Cadmium, nr 9, april 1988
 - Hexachloorcyclohexanen, nr 10, april 1988
 - Ozon, nr 23, juli 1988
 - Toluëen, nr 29, november 1988
 - Asbest, nr 31, december 1988
 - Koper, nr 9, april 1989
 - Nitraat, nr 7, maart 1990
 - Fluoriden, nr 10, november 1990
 - PAK, nr 23, december 1990
-

- Chroom, nr 3, januari 1991
- Chloorfenolen, nr 9, april 1992
- Arseen, nr 2, februari 1993
- Radon, nr 3, april 1993
- Chloorbenzenen, nr 7, juli 1993
- Deeltjesvormige luchtverontreiniging, nr 14, oktober 1995

Begrippenlijst

De commissie geeft hieronder de betekenis van enkele begrippen en afkortingen die in het rapport vaak zijn gebruikt.

- *BCF*
Bioconcentratiefactor; verhouding tussen de concentratie van een stof in het voedsel van een predator en de concentratie in de omgeving
 - *BMF*
Biomagnificatiefactor; verhouding tussen de concentratie van een stof in de predator en de concentratie in het voedsel
 - *BSAF*
Biota-sediment accumulatiefactor; verhouding tussen de concentratie van een stof in het organisme en de concentratie in het sediment
 - *Congeneren*
Verbindingen met een zekere mate van overeenkomst in chemische structuur, bijvoorbeeld gechloroerde dibenzodioxinen of gebromeerde dibenzodioxinen
 - *CYP1A1*
Cytochroom P450-enzym of daarvoor coderend messenger-RNA
 - *EROD*
7-Ethoxyresorufine-O-de-ethylase; enzymactiviteit die gemeten wordt om de hoeveelheid actief P4501A1 te bepalen
 - *Isomeren*
Verbindingen met hetzelfde aantal en soort atomen (zelfde molecuulformule), maar met een verschillende structuur
-

- K_{ow}
Octanol/water-partiticoëfficiënt; maat voor de vetoplosbaarheid van een stof
 - K_{oc}
Sediment/water-partiticoëfficiënt; genormaliseerd voor organisch koolstofgehalte
 - K_p
 K_{ow} x fractie organisch koolstof (f_{oc})
 - *LOAEL*
Lowest-observed-adverse-effect level
 - *mg, µg, ng, pg, fg*
1 gram (g) = 10^3 milligram (mg) = 10^6 microgram (µg) = 10^9 nanogram (ng) = 10^{12} picogram (pg) = 10^{15} femtogram (fg)
 - *NOAEL (NOEL)*
No-observed-(adverse-)effect level
 - *PAK*
Polycyclische aromatische koolwaterstoffen
 - *PCB*
Polychloorbifenyyl
 - *PCDD*
Polychloordibenzo-*p*-dioxine
 - *PCDF*
Polychloordibenzofuraan
 - *PCQ*
Polychloorquarterfenyl
 - *P450IA1*
Cytochroom P450-enzym, betrokken bij de biotransformatie van lichaamsvreemde stoffen
 - *2,3,7,8-TCDD*
2,3,7,8-tetrachloordibenzo-*p*-dioxine
 - *TEF*
Toxische equivalentiefactor
 - *TEQ*
Toxische equivalent
-