

---

**Hormoonontregelaars in de mens**

---

**Hormone disruptors in humans**



# Aanbiedingsbrief



---

---

# Hormoonontregelaars in de mens

---

Gezondheidsraad: Commissie Hormoonontregelaars en de humane voortplanting en ontwikkeling

---

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

de Staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid

---

Nr 1997/08, Rijswijk, 10 april 1997

---

---

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad: Commissie Hormoonontregelaars en de humane voortplanting en ontwikkeling. Hormoonontregelaars in de mens. Tweede druk met redactionele correcties. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997; publicatie nr 1997/08.

---

auteursrecht voorbehouden

---

ISBN: 90-5549-156-X

---

---

# Inhoud

---

Samenvatting 9

---

1 Inleiding 11

1.1 Achtergrond 11

1.2 Vraagstelling en werkwijze 13

1.3 Opzet van het advies 13

---

2 Hormoonontregelaars en hun vermoede effecten op de voortplanting en de ontwikkeling 15

2.1 Hormoonhuishouding 15

2.2 Vermoede effecten van hormoonontregelaars 16

2.3 Hormoonontregelaars 17

---

3 Resultaten van blootstellings- en effectonderzoek in Nederland 21

3.1 Blootstelling 21

3.2 Effectonderzoek 26

---

4 Hormoongerelateerde ziekten en aandoeningen in Nederland 29

4.1 Algemeen 29

4.2 Kanker 29

4.3 Geboortegegevens 32

4.4 Gedragsstoornissen 33

4.5 Spermakwaliteit 34

---

4.6	Afwijkingen aan geslachtsorganen bij geboorte	34
<hr/>		
5	Conclusies en aanbevelingen	37
5.1	Oordeel	37
5.2	Voorstellen voor onderzoek	38
<hr/>		
	Literatuur	43
<hr/>		
	Bijlagen	51
A	Genodigden voor de studiebijeenkomst op 25 juni 1996	53
B	De commissie	55
C	Wijze van literatuur verzamelen	57
D	Associaties tussen blootstelling aan hormoonontregelaars en effecten op de voortplanting en ontwikkeling	59
E	Blootstellingsgegevens	65
F	Gegevens over veranderingen van met voortplanting en ontwikkeling verbonden ziekten en gezondheidskenmerken	69
<hr/>		
	Engelse vertaling	75



---

## Samenvatting

---

Tegenwoordig wordt veel gediscussieerd over de mogelijkheid dat blootstelling aan stoffen die de hormoonhuishouding van de mens beïnvloeden, gevolgen heeft voor de menselijke voortplanting en ontwikkeling. Een commissie van de Gezondheidsraad heeft zich op verzoek van de Raadsvoorzitter gebogen over twee vragen in verband met het voorkomen van deze zogeheten hormoonontregelaars in het Nederlandse leefmilieu, te weten:

Is er reden tot bezorgdheid over de invloed van hormoonontregelaars op de menselijke voortplanting en ontwikkeling, speciaal in Nederland?

Moet in Nederland gericht onderzoek worden gedaan om hormoonontregelaars op te sporen, de blootstelling aan hormoonontregelaars te kwantificeren en de gevolgen van die blootstelling voor de gezondheid te beoordelen?

Volgens de commissie zijn er geen aanwijzingen dat blootstelling aan hormoonontregelaars een regelrechte, acute bedreiging vormt voor de volksgezondheid. In Nederland treedt echter wel bevolkingsbreed blootstelling aan dergelijke stoffen op, terwijl effecten op voortplanting en ontwikkeling — zij het mogelijk van subtiele aard — biologisch plausibel zijn. De commissie meent daarom dat de mogelijke invloed van hormoonontregelaars op de gezondheid serieuze aandacht verdient. Gezien de lacunes in kennis en het ontbreken van gegevens vereist dit standpunt het ondersteunen van doelgericht onderzoek naar het risico van

---

hormoonontregelaars voor de volksgezondheid. Omdat de Nederlandse bevolking met betrekking tot blootstelling aan hormoonontregelaars en gevoeligheid voor deze stoffen geen bijzondere positie inneemt, verdient internationaal gecoördineerd onderzoek uit doelmatigheidsoverwegingen de voorkeur. De commissie doet daartoe enige aanbevelingen.

# Inleiding

---

## 1.1 Achtergrond

Bepaalde stoffen die in het milieu voorkomen, kunnen de hormoonhuishouding van mens en dier beïnvloeden. Maar hebben deze zogenaamde hormoonontregelaars\* ook ongewenste effecten op de voortplanting en de ontwikkeling? Over deze vraag wordt in wetenschappelijke en publieke kringen druk gediscussieerd. Recentelijk zijn over dit thema verscheidene wetenschappelijke rapporten en overzichtsartikelen verschenen (Bro95, Kav96, MEE95, MRC95, RIVM96a, Top96). De publieke belangstelling is onder meer gewekt door de BBC-documentaire 'Assault on the male' (BBC93) en een begin 1996 in de VS gepubliceerd boek, getiteld 'Our stolen future' (Col96).

De voorzitter van de Gezondheidsraad besloot in 1995 het onderwerp 'hormoonontregelaars' in het werkprogramma van de Raad op te nemen en te splitsen in een deel gericht op de risico's voor de mens en een deel gericht op de risico's voor ecosystemen. Het voorliggende advies heeft betrekking op de risico's voor de mens en is in het bijzonder gericht op de Nederlandse situatie. Voor het geven van een oordeel over de effecten van hormoonontregelaars op voortplanting en ontwikkeling van dieren en op ecosystemen heeft de voorzitter van de Raad een afzonderlijke commissie ingesteld.

---

\* In dit advies wordt onder 'hormoonontregelaar' verstaan: een stof in het leefmilieu die in een intact organisme, of zijn nakomelingen, verstoringen kan induceren in het deel van de hormoonhuishouding dat van belang is voor de geslachtelijke ontwikkeling en het functioneren van de voortplantingssytemen.

---

Voor veel stoffen is gepostuleerd dat ze zouden kunnen interfereren met het endocriene systeem. Blootstelling van mensen aan lipofiele stoffen van antropogene oorsprong, zoals PCB's en DDT en hun metabolieten is in verband gebracht met hormoonontregelende effecten. Ook lipofiele stoffen van natuurlijke oorsprong, zoals fyto-oestrogenen\*, die in ruime mate worden geconsumeerd via de voeding, worden in dit verband genoemd. Aan enkele van deze stoffen wordt overigens ook een beschermend effect tegen bepaalde vormen van kanker toegeschreven. Zo zijn er aanwijzingen dat in bevolkingsgroepen die voedsel gebruiken dat relatief rijk is aan fyto-oestrogenen, de incidentie van borst- en prostaatcancer lager is dan in andere populaties (Cow93, Lee91).

Van de meeste hormoonontregelaars wordt vermoed dat zij een negatief effect kunnen hebben op de voortplanting en de ontwikkeling van de mens. Aanwijzingen daarvoor komen uit dierexperimenteel onderzoek en uit onderzoek met cellen en orgaansystemen (*in vitro*-onderzoek). Andere aanwijzingen leveren bevindingen bij in het wild levende dieren, zoals toename van de productie van het eiwit vitellogenine bij mannelijke en vrouwelijke vissen, masculinisatie van vrouwelijke vissen, afwijkingen in de ontwikkeling van het voortplantingssysteem bij reptielen, afwijkende nestgrootte en paring tussen vrouwtjesdieren bij meeuwen, imposex bij weekdieren\*\* (MRC95). Verder worden in de literatuur parallellen getrokken met de gezondheidsproblemen die zijn veroorzaakt door het gebruik van het synthetische hormoon diethylstilbestrol (DES).

Ook veranderingen in het optreden van ziekten en andere gezondheidskenmerken zijn in de literatuur in verband gebracht met blootstelling aan hormoonontregelaars. Het gaat onder meer om waargenomen stijgingen van de incidentie van borst-, prostaat-, en testiskanker, een mogelijke vermindering van spermaconcentratie en -kwaliteit\*\*\*, meer aangeboren afwijkingen aan de voortplantingsorganen zoals niet-ingedaalde testes (cryptorchidie) en malformatie van de penis (hypo- en epispadie\*\*\*\*) en mogelijk een kleinere testisomvang en penisgrootte. Echter, ook andere factoren kunnen aan deze verschijnselen ten grondslag liggen of daaraan bijdragen. Uit de waargenomen veranderingen valt niet af te leiden welke factoren een meer of minder belangrijke rol hebben gespeeld.

---

\* Fyto-oestrogenen: van nature in planten voorkomende verbindingen met een oestrogene werking.

\*\* Imposex bij weekdieren: mannelijke genitaliën bij vrouwelijke weekdieren.

\*\*\* Bij spermakwaliteit gaat het om de vorm (morfologie) en de beweeglijkheid van de zaadcellen.

\*\*\*\* Hypospadie: een abnormale uitmonding van de urine-buis aan de onderzijde van het mannelijk lid. Epispadie: een abnormale uitmonding van de urine-buis aan de bovenzijde van het mannelijk lid.

---

---

## 1.2 Vraagstelling en werkwijze

Ter voorbereiding van dit advies is via interviews het oordeel ingewonnen van deskundigen op het gebied van de andrologie, gynaecologie, epidemiologie, endocrinologie, toxicologie, farmacologie, teratologie en kindergeneeskunde (zie bijlage A). Deze gespreksronde werd afgesloten met een studiebijeenkomst op 25 juni 1996, waaraan naast de geïnterviewde personen ook andere deskundigen deelnamen (zie bijlage A). Tijdens deze bijeenkomst is gediscussieerd over de vraag of er in Nederland reden is voor bezorgdheid over de gevolgen van blootstelling aan hormoonontregelaars. Vervolgens stelde de voorzitter van de Gezondheidsraad een commissie in die de taak kreeg op basis van de resultaten van de studiebijeenkomst de volgende vragen te beantwoorden:

Is er reden tot bezorgdheid over de invloed van hormoonontregelaars op de menselijke voortplanting en ontwikkeling, speciaal in Nederland?

Moet in Nederland gericht onderzoek worden gedaan om hormoonontregelaars op te sporen, de blootstelling aan hormoonontregelaars te kwantificeren en de gevolgen van die blootstelling voor de gezondheid te beoordelen?

In het voorliggende advies beantwoordt de commissie deze vragen. De samenstelling van de commissie is vermeld in bijlage B. De wijze van literatuur verzamelen is beschreven in bijlage C.

---

## 1.3 Opzet van het advies

Hoofdstuk 2 gaat over de hormoonhuishouding, over de vermoede effecten van hormoonontregelaars op de voortplanting en ontwikkeling en over de wijze van blootstelling aan hormoonontregelaars. Ook bevat het een overzicht van natuurlijke en door de mens gemaakte stoffen die de hormoonhuishouding kunnen beïnvloeden. De volgens de commissie belangrijkste internationale rapportages over associaties tussen effecten en blootstelling aan hormoonontregelaars zijn in tabelvorm samengevat (bijlage D). Hoofdstuk 3 is gewijd aan gegevens over blootstelling en de mogelijke gevolgen daarvan, voor zover die van direct belang zijn voor de Nederlandse situatie. Hoofdstuk 4 is een samenvatting van de in Nederland beschikbare gegevens over ziekten en aandoeningen die met een verstoring van hormoonhuishouding kunnen samenhangen. In hoofdstuk 5 beantwoordt de commissie de aan haar voorgelegde vragen en doet zij aanbevelingen voor nader onderzoek.

---



# Hormoonontregelaars en hun vermoede effecten op de voortplanting en de ontwikkeling

---

In dit hoofdstuk gaat de commissie in op de van nature voorkomende en de door de mens gemaakte stoffen die via hun invloed op de hormoonhuishouding de voortplanting en de ontwikkeling van de mens kunnen verstoren.

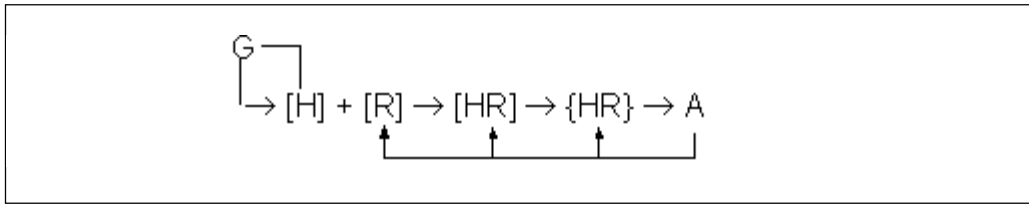
---

## 2.1 Hormoonhuishouding

De fysiologische functies van een organisme, zoals cel- en orgaanontwikkeling, de voortplanting en het gedrag, worden gereguleerd door hormonen. Het endocriene systeem zorgt er voor dat de hormonen in onderlinge samenhang hun werk kunnen doen. Het bestaat uit een complex geheel van regelsystemen en -mechanismen, waarbij veel organen zijn betrokken. De complexiteit biedt vele mogelijkheden voor zowel interferentie door stoffen als voor compensatie van dergelijke interferenties.

De bouwstenen voor de werking van het endocriene systeem bestaan uit hormonen [H] en receptoren [R] - zie figuur 1. Hormonen worden naar behoefte aangemaakt (G) en fungeren als signaalstoffen. Receptoren fungeren enerzijds als ontvangers van de signalen door met de hormoonmoleculen een complex [HR] te vormen en anderzijds als doorseineenheden naar andere celonderdelen, waaronder het DNA in de celkern. Dit leidt tot een cascade van veranderingen in de cel, waaronder activering van het hormoonreceptorcomplex {HR} en vervolgens een actie A. Het proces van hormoonaanmaak en -werking is sterk gereguleerd via terugkoppelingsmechanismen. In figuur 1 is dit proces schematisch weergegeven. Dit werkingsmechanisme is een onderdeel van het door hormonen gestuurde homeostatische controlesysteem waarmee

---



Figuur 1 Schematische weergave van het proces van hormoonaanmaak en -werking.

bij de mens (en gewervelde dieren) onder veranderende uitwendige omstandigheden de fysiologische functies in stand worden gehouden.

Interacties tussen stoffen en het endocriene systeem kunnen veranderingen veroorzaken in de hormoonhuishouding. De stoffen kunnen in de verschillende fasen van het proces van hormoonwerking aangrijpen. Daardoor kunnen hormoonconcentraties veranderen en receptorfuncties niet beschikbaar zijn. Ook kan de werkzaamheid van hormonen wijziging ondergaan en kan de uitkomst van het proces van hormoonwerking abnormaal zijn. Verder kan de invloed van stoffen afhankelijk zijn van het ontwikkelingsstadium van het individu (ongeboren vrucht, kind, volwassene).

## 2.2 Vermoede effecten van hormoonontregelaars

De effecten die in verband worden gebracht met de blootstelling aan hormoonontregelaars worden in dit advies 'vermoede effecten' genoemd. In veel gevallen staat namelijk niet met enige zekerheid vast dat er een causaal verband is tussen blootstelling en effecten op de voortplanting en ontwikkeling. Niet uitgesloten is dat een ander mechanisme dan hormoonontregeling door blootstelling aan stoffen de gerapporteerde effecten op de voortplanting en ontwikkeling veroorzaakt.

De kans dat blootstelling aan een hormoonontregelaar resulteert in een effect op de voortplanting en ontwikkeling wordt bepaald door diverse factoren. Te noemen zijn: de mate van de expositie, de hormoonontregelende potentie van de stof, de persistentie van de stof en het tijdvenster waarin de blootstelling een negatief effect kan hebben. Effecten op voortplanting en ontwikkeling kunnen voortvloeien uit een verstoring van de zich ontwikkelende vrucht (*in utero*) en uit invloeden op jeugdige en volwassen leeftijd. In de literatuur worden als mogelijke effecten van blootstelling aan hormoonontregelaars *in utero* genoemd:

- Een afwijkende ontwikkeling van het voortplantingssysteem. Genoemd zijn verschijnselen bij de man, zoals achteruitgang van spermaconcentratie en -kwaliteit, vermindering van de spermatogenese, cryptorchidie, hypospadie en epispadie, feminisatie en testiskanker, en verschijnselen bij de vrouw, zoals het



ontstaan van een clear-cell-carcinoom in baarmoederhals of vagina, en masculinisatie.

- Een afwijkende ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel. Genoemd zijn neurologische, cognitieve en (seksuele) gedragsontwikkelingsstoornissen, kleinere hoofdomtrek bij de geboorte, feminisatie en masculinisatie.
- Meer algemene afwijkingen in de ontwikkeling. Genoemd zijn verkorte zwangerschapsduur, lager geboortegewicht, verstoorde hormoonhuishouding (schildklier), geremde groei, veranderde sekseverhouding\*.

Blootstelling op latere leeftijd zou de volgende effecten kunnen bewerkstelligen:

- Afwijkingen in het functioneren van het voortplantingssysteem. Genoemd zijn verschijnselen bij de man, zoals impotentie en libidoverlies, verstoring van de hormoonhuishouding, afname van testisgrootte en -gewicht, achteruitgang van spermacentratie en -kwaliteit, vermindering van de spermatogenese, en verschijnselen bij de vrouw, zoals problemen bij de borstvoeding, verstoring van de hormoonhuishouding, cyclus- of menopauzale klachten, veranderingen in de vruchtbaarheid en een verhoogd optreden van spontane abortus.
- Een hogere incidentie van met verstoring van de hormoonhuishouding gerelateerde tumoren. Genoemd zijn in dit verband borst-, endometrium-, prostaat-, testis-, ovarium-, bijnier- en schildklierkanker\*\*.

---

## 2.3 Hormoonontregelaars

De commissie onderscheidt twee groepen van stoffen met een hormoonontregelende werking, te weten hormonen zelf, ongeacht hun herkomst, en chemicaliën van antropogene herkomst:

Natuurlijke en synthetische hormonen, zoals:

- medicijnen die hormonen bevatten
- fyto-oestrogenen
- groeibevorderende stoffen gebruikt in de veehouderij.

Synthetische chemicaliën (anders dan hormonen), zoals sommige:

- bestrijdingsmiddelen
- bestanddelen en afbraakproducten van detergentia
- monomeren en additieven die worden toegepast in de plastic-industrie

---

\* Sekseverhouding: de verhouding tussen het aantal geboren jongetjes en het aantal geboren meisjes.

\*\* Het gaat hier om tumoren in de geslachtsorganen of in organen die een belangrijke rol vervullen bij de voortplanting en ontwikkeling van de mens door bijvoorbeeld de productie van specifieke hormonen.

---

- organometalen
- persistente milieucontaminanten uit het verleden.

De hormoonontregelende effecten die in de wetenschappelijke literatuur aan diverse stoffen worden toegeschreven, zijn waargenomen in uiteenlopende laboratoriumtests met proefdieren of celkweken. Van de volgende stoffen en groepen stoffen wordt verwacht dat ze een hormoonontregelende werking hebben:

- *bestrijdingsmiddelen*: zoals p,p'-DDT, p,p'-DDE en o,p'-DDT, chloordecone, bèta-hexachloorcyclohexaan, dibroomchloorpropaan (DBCP), endosulfan, dieldrin, lindaan (gamma-hexachloorcyclohexaan), chloortriazines (atrazine, simazine), vinchlozolin, mirex, methoxychloor en toxafeen
- *polychloorbifenylen (PCB's)*
- *dioxinen*: polychloordibenzo-p-dioxinen (PCDD), zoals TCDD, en polychloordibenzofuranen (PCDF)
- *alkylfenol-polyethoxylaten (APE's) en afbraakproducten*: zoals octylfenol en nonylfenol
- *bisfenol-A*
- *ftalaten*: zoals diethylhexylftalaat (DEHP), dibutylftalaat en butylbenzylftalaat
- *polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK's)*: zoals dimethylbenzanthracen en benzo[a]pyreen
- *fyto-oestrogenen*: zoals coumestrol, zearalenon, isoflavonen (o.a. genistine), en lignanen
- *farmaceutica*: zoals diëthylstilbestrol (DES), ethinyloestradiol (in anticonceptiva) en spierversterkende middelen (anabolica).

Aanwijzingen voor een mogelijke invloed van hormoonontregelaars op de voortplanting en ontwikkeling van de mens zijn verkregen uit bevindingen bij in het wild levende dieren die zeer waarschijnlijk blootgesteld waren aan hormoonontregelaars, en uit proefdieronderzoek en *in vitro*-onderzoek in cellen en orgaansystemen. De tabellen 1 en 2 (bijlage D) geven een overzicht van de in de literatuur beschreven associaties naar aanleiding van deze onderzoeken.

Andere aanwijzingen voor een mogelijke invloed van hormoonontregelaars op de voortplanting en ontwikkeling van de mens, die eveneens zijn vermeld in bijlage D, zijn verkregen uit epidemiologisch onderzoek. Een moeilijkheid bij het interpreteren van deze aanwijzingen hangt samen met de aanwezigheid van andere factoren die van invloed kunnen zijn op het ontstaan van afwijkingen bij voortplanting en ontwikkeling, zoals genetische factoren, ziekten, straling en het gebruik van genotmiddelen. Het is niet eenvoudig om epidemiologisch onderzoek zo op te zetten dat deze andere factoren

geen of een ondergeschikte rol spelen, dan wel volledig voor hun invloed te kunnen corrigeren.

Van groot belang in dit verband is het onderzoek naar de neveneffecten van het gebruik van DES, waarover reeds veel is gepubliceerd. Vanaf de jaren veertig tot in de jaren zeventig werd DES als medicijn voorgeschreven ter voorkoming van een miskraam en van complicaties tijdens de zwangerschap. Bij dochters van moeders die tijdens de zwangerschap met DES waren behandeld, zijn verschillende morfologische afwijkingen en een dysfunctioneren van de geslachtsorganen, abnormale zwangerschappen en een verstoorde cyclus vastgesteld. Ook is bij jongvolwassen 'DES-dochters' een verhoogde incidentie waargenomen van het zogeheten clear-cell-carcinoom in de baarmoederhals of vagina. Bij mannelijke nakomelingen van 'DES-moeders' bleken cryptorchidie, micropenis en microphallus\* en epididymale\*\* cysten meer dan normaal voor te komen. Daarnaast zijn aanwijzingen gevonden voor vermindering van het aantal zaadcellen en van de sperma-beweeglijkheid bij de 'DES-zonen'.

Ook in Nederland is onderzoek gedaan naar het verband tussen blootstelling van groepen mensen aan stoffen met hormoonontregelende werking en gezondheidseffecten. Een overzicht is te vinden in tabel 3 (bijlage D); die gegevens worden besproken in het volgende hoofdstuk. Waargenomen veranderingen in de Nederlandse bevolking met betrekking tot de voortplanting en ontwikkeling bespreekt de commissie in hoofdstuk 4.

---

\* Micropenis: anatomisch normale, te korte penis. Microphallus: te kleine penis in combinatie met hypospadie e.d.  
\*\* Epididymis: bijbal.

---



## **Resultaten van blootstellings- en effectonderzoek in Nederland**

---

Nederlandse gegevens over blootstelling aan hormoonontregelaars en over een mogelijk verband van die blootstelling met effecten op de voortplanting en ontwikkeling zijn schaars. Het meest is bekend over de inname van bepaalde hormoonontregelaars via voedsel. De commissie bespreekt in dit hoofdstuk de voor Nederland beschikbare gegevens.

---

### **3.1 Blootstelling**

Mensen kunnen op uiteenlopende wijze worden blootgesteld aan hormoonontregelaars. Mogelijke blootstellingssituaties zijn:

- iatrogeen\*, bijvoorbeeld gebruik van DES, hormonale anticonceptie of andere hormoonbehandelingen
- via voedsel en drinkwater (inclusief moedermelk)
- tijdens de beroepsuitoefening
- in de directe woon- en leefomgeving
- op andere wijze, o.a. door anabolengebruik in de sport.

#### Iatrogene blootstelling

Als belangrijkste voorbeelden van blootstelling aan hormoonontregelaars in samenhang met medisch voorschrift of medische behandeling noemt de commissie:

---

\* Iatrogene blootstelling: blootstelling aan stoffen door medisch handelen (inclusief de bijwerking van medicijnen).

---

- gebruik van hormonale anticonceptiva: ongeveer 45% van de vrouwen tussen 16 en 49 jaar in Nederland gebruikt op dit ogenblik de 'pil' (30-35 µg ethinyloestradiol per dag; CBS96)
- gebruik van menopauzale hormoonsuppletie: 4% van de vrouwen tussen 40 en 69 jaar gebruikt menopauzale hormoonsuppletie (30-35 µg ethinyloestradiol per dag; Odd94)
- gebruik van ovulatie-stimulerende middelen: er bestaat een toenemende vraag naar ovulatie-stimulerende middelen in Nederland (LH/FSH-preparaten) .

## Voedsel en drinkwater

De mens kan via het voedsel en het drinkwater worden blootgesteld aan hormoonontregelaars in de vorm van:

- fyto-oestrogenen, die van nature in plantaardig voedsel voorkomen (bijvoorbeeld isoflavonen)
- residuen van bestrijdingsmiddelen die bij de voedselproductie worden toegepast, en persistente stoffen in het milieu die accumuleren in voedingsmiddelen (moedermelk, koemelk, vlees en vis)
- stoffen die uit verpakkingsmateriaal migreren (bv. ftalaten)
- stoffen die ontstaan bij voedselbereiding (o.a. PAK's bij barbecuen)
- restanten van groeibevorderende stoffen (zoals anabolica in vlees).

Tabel 4 in bijlage E geeft een overzicht van de gegevens over de inname van hormoonontregelaars via de voeding in Nederland. De onderzoeksresultaten hebben vooral betrekking op blootstelling aan PCB's en dioxinen.

De inname van *fyto-oestrogenen* is aanmerkelijk groter dan die van synthetische chemicaliën met een hormoonontregelende werking (Pri85, Saf94). Daarmee zijn deze stoffen niet zonder meer bedreigender voor de gezondheid, omdat fyto-oestrogenen na opname in het lichaam snel worden gemetaboliseerd. Over de inname van fyto-oestrogenen in Nederland zijn geen gegevens beschikbaar. Veel groenten, bijvoorbeeld erwten, bonen, kool, spruitjes en spinazie, bevatten fyto-oestrogenen. Een rijke bron is soja dat in sterk toenemende mate in voedingsproducten voorkomt en in Nederland vooral gebruikt wordt door vegetariërs, veganisten en liefhebbers van de Aziatische keuken. Het is aannemelijk dat de inname van fyto-oestrogenen door deze bevolkingsgroepen aanzienlijk hoger zal zijn dan door de doorsnee-bevolking.

*Bestrijdingsmiddelen* worden in Nederland op ruime schaal gebruikt, zodat de kans bestaat dat ze kortere of langere tijd in een milieucompartiment voorkomen. De

gegevens uit het Bewakingsprogramma Mens, Voeding en Milieu\* leveren enige informatie over de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen via de voeding (Sta95). In het kader van dit programma worden per jaar ongeveer 10 000 monsters groenten en fruit onderzocht op residuen van bestrijdingsmiddelen. Uit de meetgegevens blijkt dat in voedingsmiddelen bestrijdingsmiddelen aanwezig kunnen zijn en dat in een klein deel van de gevallen de residulimiet wordt overschreden. De commissie tekent hierbij aan dat overschrijding van de limiet niet zonder meer tot effecten op de gezondheid hoeft te leiden. Anderzijds wordt, voorzover de commissie bekend is, bij het vaststellen van de residulimieten geen (of niet in alle gevallen) expliciet rekening gehouden met de ongewenste effecten op de hormoonstofwisseling.

Van de blootstelling aan persistente milieucontaminanten is die aan *PCB's en dioxinen* via de voeding het beste gedocumenteerd. Met behulp van de gegevens van de eerste landelijke voedselconsumptiepeiling (1987/88) en de analysesresultaten voor een groot aantal voedingsmiddelen is de belasting met dioxinen en planaire PCB's met dioxine-achtige werking via de voeding berekend (zie RIVM91a en tabel 4, bijlage E). De resultaten van door de WHO gecoördineerd onderzoek tonen aan dat de gehalten aan dioxinen en PCB's in moedermelk in Nederland relatief hoog zijn (WHO89). De dioxinegehalten vertonen een dalende trend, de gehalten aan PCB's blijven de laatste tijd ongeveer gelijk. (Lie96). Belangrijke bronnen van deze stoffen binnen de voeding zijn melk en melkproducten, vis(olie) en, in mindere mate, vlees (RIVM96b). Ook door RIKILT DLO\*\* is de belasting met deze verbindingen via de voeding geschat. De uitkomsten kwamen goed overeen met de door het RIVM gerapporteerde waarden.

Atmosferische depositie van *PAK's* op graan, groenten met groot bladoppervlak, fruit en planten waaruit olie wordt gewonnen, vormt een belangrijke bron van PAK's in ons voedsel. Het direct verhitten (drogen) van grondstoffen met verbrandingsgassen is een andere weg waarlangs PAK-contaminatie kan plaatsvinden (mout, melkpoeder, oliehoudende zaden, e.a.). Milieuverontreiniging door lozing van afvalwater en depositie van PAK's op het water veroorzaken contaminatie van schelpdieren, waarin PAK's kunnen accumuleren (mosselen, oesters; Sch88). De belasting via de voeding in tabel 4 is op grond van een 'total-diet study' geschat.

*Ftalaten* kunnen aanwezig zijn in het verpakkingsmateriaal van voedingsmiddelen en kunnen uit dit materiaal naar het voedsel migreren (Wam87). Ook kunnen deze stoffen in voedingsmiddelen terecht komen via transportleidingen en opslagcontainers

---

\* Het Bewakingsprogramma Mens, Voeding en Milieu is een project van de Inspectie Gezondheidsbescherming, de Veterinaire Inspectie van de Volksgezondheid en de Inspectie voor de Gezondheidszorg. In dit monitoringprogramma wordt de bemonstering uitgevoerd door de Keuringsdiensten van Waren. Soms worden in een bepaalde periode van het jaar bepaalde producten extra onderzocht, omdat het vermoeden bestaat dat zij dan in verhoogde mate residuen van bestrijdingsmiddelen bevatten.

\*\* RIKILT DLO: Rijkskwaliteitsinstituut voor Land- en Tuinbouwproducten van de Dienst Landbouwkundig Onderzoek.

---

tijdens de be- of verwerking. Blootstelling aan ftalaten vindt ook plaats in de gezondheidszorg, bijvoorbeeld bij nierdialyse waarbij slangetjes van PVC worden gebruikt of bij bloedtransfusie vanuit geplastificeerde bloedzakken (SZW93).

Als gevolg van het verbod op de toepassing van vleesproductie-bevorderende *groeihormonen in de dierhouderij*, zou de kans op blootstelling aan deze stoffen via de consumptie van vlees en vleesproducten in Nederland gering moeten zijn. In geïmporteerd vlees kunnen deze stoffen wel aanwezig zijn en ook illegaal gebruik kan niet worden uitgesloten.

Behalve via voeding kan de mens via drinkwater worden blootgesteld aan hormoonontregelaars (Faw94). Hormoonontregelaars kunnen in het drinkwater terecht komen vanuit oppervlakte- en grondwater (Kiwa97). Gezien de aard van de verbindingen en de toegepaste oppervlaktewaterzuivering is de kans hierop gering. Nederland kent een uitgebreide drinkwaterzuivering, in tegenstelling tot verscheidene andere landen. In Duitsland zijn ooit lage concentraties oestrogenen gemeten in drinkwater (kleiner dan 0,5 ng/l; Rad79, Rur79). Ook in Israël zijn oestrogenen in drinkwater aangetoond (12-20 ng/l; Sho93). In beide gevallen ging het om water dat niet via actief-koolfiltratie gezuiverd was. De actief-koolfiltratie is in Nederland geleidelijk geïmplementeerd vanaf 1977.

## Beroep

In de land- en tuinbouw kunnen werknemers worden blootgesteld aan hormoonontregelaars in de vorm van pesticiden (Coc94). Nederland is een land met intensieve land- en tuinbouw en daarom bestaat er een grotere kans op blootstelling aan bestrijdingsmiddelen dan in omliggende landen. Ook in andere beroepen, in bijvoorbeeld de papier- en plasticindustrie en de levensmiddelenindustrie, kunnen werknemers met hormoonontregelaars in aanraking komen. Gegevens over dergelijke vormen van blootstelling in Nederland zijn niet beschikbaar.

## Woon- en leefomgeving

Ook in de woon- en leefomgeving kan blootstelling aan hormoonontregelaars plaatsvinden. Voorbeelden zijn het gebruik van bestrijdingsmiddelen in moes- en volkstuinen, direct hand-mondcontact van kinderen met vervuilde grond en blootstelling aan PAK's door deelname aan het verkeer. Een indirecte weg is de verontreiniging van oppervlakte- en grondwater door afvalwater van zowel huishoudens als de industrie (Kiwa97).



## Andere wijzen van blootstelling aan hormoonontregelaars

De commissie volstaat met het noemen van een belangrijk voorbeeld: het gebruik van als doping aangemerkte middelen in de sport. 35 000 beoefenaren van een krachtsport of cosmetische sport (bv. body building) in de leeftijdscategorie van 18 tot 35 jaar maken gebruik van dergelijke middelen (Boe96, CBS96,)

## Conclusie

De mate van blootstelling aan hormoonontregelaars via de voeding hangt sterk af van het voedingspatroon. Niet alleen de geconsumeerde hoeveelheid is hierbij van belang, maar ook de aard en samenstelling van het voedsel. De persistente lipofiele milieucontaminanten hopen zich vooral op in de vetfractie van voedingsmiddelen, zoals melk, melkproducten, vlees en vis. Voor de beantwoording van de aan de commissie voorgelegde vragen is het van belang of het voedingspatroon in Nederland zodanig afwijkt van het voedingspatroon in omliggende landen dat de mate van blootstelling aan hormoonontregelaars via de voeding in ons land hoger is dan elders. Tabel 5 (bijlage E) geeft daartoe een overzicht van het gemiddeld voedingsmiddelenverbruik per hoofd van de bevolking in de lidstaten van de Europese Unie. Uit de tabel blijkt dat Nederland in de Europese Unie wat voedingspatroon betreft een gemiddelde positie inneemt. Daaruit zou men kunnen afleiden dat Nederland ook geen uitschieter in positieve of negatieve zin is voor wat betreft de inname van hormoonontregelende stoffen. Daarbij tekent de commissie aan dat tabel 5 ook aangeeft dat het voedingspatroon van regio tot regio sterk kan variëren, terwijl over geografische variaties in concentraties van hormoonontregelaars in voedingsmiddelen weinig tot niets bekend is.

Om een totaalbeeld te krijgen, zou men op de een of andere wijze de uiteenlopende stoffen onder één noemer willen brengen. Safe heeft hiertoe een omrekening naar oestrogenequivalenten voorgesteld (Saf94). De commissie vindt deze benadering te beperkt, omdat alleen van inname wordt uitgegaan en niet met alle fasen van hormoonregulatie rekening wordt gehouden. Bovendien is het goed voorstelbaar dat interacties tussen hormoonontregelaars een rol spelen bij een combinatie van blootstellingen (Arn96, Sim96). Hiermee houdt Safe geen rekening. In het algemeen zijn blootstellingen aan verschillende hormoonontregelaars moeilijk met elkaar te vergelijken, omdat iedere stof een eigen stofwisselingsproces ondergaat. Dat betekent ook dat voorspellingen van effecten van hormoonontregelaars waarvoor geen blootstelling-effectrelatie bekend is, niet op basis van informatie over andere stoffen, bijvoorbeeld anticonceptiva, kunnen worden gedaan.

De commissie concludeert dat er een redelijk kwalitatief inzicht bestaat in de blootstelling van de Nederlandse bevolking aan hormoonontregelaars. Kwantitatieve gegevens zijn echter schaars.

---

## 3.2 Effectonderzoek

In Nederland zijn twee onderzoeken gedaan naar het effect van de blootstelling aan bepaalde hormoonontregelaars op de voortplanting en de ontwikkeling van de mens, één bij zuigelingen en één bij werknemers in de fruitteelt.

### Onderzoek bij zuigelingen

Bij Nederlandse zuigelingen is nagegaan welk effect blootstelling aan dioxinen en dioxine-achtige PCB's via moedermelk heeft op de neurologische en psychomotorische ontwikkeling van het jonge kind. In dit onderzoek zijn geringe effecten vastgesteld op het resultaat van neurologische en psychomotorische tests; deze effecten hingen af van de leeftijd van het kind. Bij de tests werden neonatale reacties, spierspanning, spontane houding en motoriek, en mentale en gedragsfuncties geobserveerd. Ook na correctie voor allerlei versturende variabelen bleef een invloed van de blootstelling aan dioxinen en dioxine-achtige PCB's via de moedermelk aantoonbaar (Bro95, Hui95a, Hui95b, Koo96). De pre- en postnatale blootstelling waren in dit onderzoek negatief gecorreleerd met de testcores op de leeftijd van twee maanden. Op de leeftijd van 18 maanden werd een dergelijk verband alleen gevonden voor de prenatale blootstelling. Voor meer gedetailleerde gegevens uit dit onderzoek, zoals de effecten van de belasting met dioxinen en dioxine-achtige verbindingen via moedermelk op plasmaniveaus van schildklierhormoon, verwijst de commissie naar het Gezondheidsraadadvies 'Dioxinen' (GR96).

### Onderzoek bij werknemers\*

In een onderzoek onder fruitteelers in Nederland is de invloed van blootstelling aan pesticiden op de nakomelingschap bestudeerd. De onderzoekers gebruikten als variabelen 'tijd tot zwangerschap'\*\* en 'sekseverhouding bij nakomelingen'. De

---

\* Naar de beroepsmatige blootstelling aan hormoonontregelaars en de gevolgen daarvan wordt thans veel onderzoek verricht. Zo is enige jaren geleden het Europese Asclepios-project begonnen waarin de spermakwaliteit van werknemers in o.a. de polyester-verwerkende industrie en de agrarische sector in de lidstaten van de EU (waaronder Nederland) wordt onderzocht.

\*\* 'Tijd tot zwangerschap' wordt gebruikt in epidemiologisch onderzoek om de effecten van blootstelling op de vruchtbaarheid te bepalen. De 'tijd tot zwangerschap' is de periode tussen kinderwens en het begin van de zwangerschap.

---

resultaten suggereren dat beroepsmatige blootstelling aan pesticiden leidt tot een verlenging van de ‘tijd tot zwangerschap’ en tot een verschuiving in de sekseverhouding in de richting van meer vrouwelijke nakomelingen (Coc94). Tezamen met die van buitenlands onderzoek leveren de resultaten echter geen consistent beeld op, mede vanwege de methodologische tekortkomingen die aan de diverse onderzoeken kleven. De commissie tekent hierbij aan dat de resultaten weinig inzicht geven in de rol van blootstelling aan hormoonontregelaars. Zo is over de mate van inwendige blootstelling niets bekend. Bovendien weet men niet of andere factoren van invloed waren (en, zo ja, welke), welke van de pesticiden mogelijk een oorzakelijke rol spelen en of de effecten via een interactie met het proces van hormoonwerking tot stand kwamen.

## Conclusie

De commissie stelt vast dat er enige Nederlandse gegevens zijn over blootstelling-effectrelaties. In het onderzoek bij zuigelingen bleek de blootstelling aan dioxinen en dioxine-achtige PCB's via moedermelk invloed te hebben op de neurologische en psychomotorische ontwikkeling. De resultaten van het onderzoek bij fruitteilers geven een aanwijzing dat beroepsmatige blootstelling aan pesticiden leidt tot een verlenging van de tijd tot zwangerschap en een verandering in de sekseverhouding. In dit onderzoek ontbreekt echter informatie over de aard en omvang van de blootstelling, terwijl, naar het oordeel van de commissie, ook andere factoren bepalend kunnen zijn geweest voor de waargenomen effecten. Inmiddels is meer onderzoek gaande.



# Hormoongerelateerde ziekten en aandoeningen in Nederland

---

Waargenomen veranderingen in de bevolking met betrekking tot de voortplanting en ontwikkeling kunnen volgens de commissie richting geven aan het onderzoek naar oorzakelijke factoren. De commissie bespreekt in dit hoofdstuk Nederlandse gegevens over ziekten en aandoeningen die met een verstoring van voortplantings- en ontwikkelingsfuncties samenhangen, inclusief gegevens over geboorteparameters.

---

## 4.1 Algemeen

Tabel 6 in bijlage F geeft een opsomming van de rapportages in de internationale literatuur over veranderingen in de tijd in het optreden van met de voortplanting en ontwikkeling verbonden ziekten en aandoeningen. In tabel 7 in bijlage F heeft de commissie de Nederlandse informatie over deze veranderingen bijeengebracht.

In Nederland is de kankerregistratie centraal gecoördineerd en gestandaardiseerd. Her en der worden daarnaast gegevens verzameld over vroeggeboorte, geboortegewicht, sekseverhouding bij geboorte en over kinderen met gedragsstoornissen en psychosociale problemen. Gegevens over spermaconcentratie en -kwaliteit bij volwassenen en over afwijkingen aan geslachtsorganen bij de geboorte ontbreken.

---

## 4.2 Kanker

De commissie verwacht dat de mogelijk ongunstige invloed van blootstelling aan hormoonontregelaars na 10 tot 20 jaar zou moeten blijken uit een stijging in het

---

optreden van hormoongerelateerde vormen van kanker. Wel past hier enige nuance. Er zijn namelijk enige aanwijzingen dat blootstelling aan bepaalde hormoonontregelaars de incidentie van borst- en prostaatkanker zou doen dalen (Cow93, Lee91). Het feit dat de gevolgen van blootstelling zich pas op termijn uiten houdt ook in dat thans waargenomen veranderingen in de kankerincidentie geen informatie opleveren over de mogelijke invloed van factoren die pas recent van belang zijn geworden.

In Nederland functioneert sinds 1989 een landelijke kankerregistratie. Thans zijn cijfers beschikbaar voor de periode 1989 tot en met 1993 (NCR96). Deze periode van vijf jaar is te kort om conclusies over veranderingen van de kankerincidentie in de tijd te kunnen trekken. In de regio Eindhoven functioneert de kankerregistratie al vanaf 1955 en deze is daarmee thans de enige bron van cijfers voor het vaststellen van trends in de incidenties van kanker (ECR95).

De volgende vormen van kanker kunnen, zo meent de commissie, mede het gevolg zijn van een verstoring van de hormoonregulatie: borstkanker, testiskanker, prostaatkanker, schildklierkanker, bijnierkanker, endometriumkanker en het clear-cell-carcinoom in baarmoederhals of vagina. Dit zijn tumoren in de geslachtsorganen of in organen die een belangrijke rol vervullen bij de voortplanting en ontwikkeling van de mens. Hieronder bespreekt de commissie de gegevens over het optreden van deze vormen van kanker in Nederland.

*Borstkanker:* In de periode 1989-1993 steeg de borstkanker-incidentie bij vrouwen: van 100 per 100 000 ( $10^5$ ) in 1989 tot 118 per  $10^5$  in 1993. In deze periode schommelde het aantal sterfgevallen als gevolg van borstkanker rond de 39 per  $10^5$  vrouwen per jaar (NCR96). De borstkankerincidentie bij mannen in de periode 1989-1993 lag tussen 0,6 en 0,8 per  $10^5$  per jaar. De sterfte aan borstkanker bij mannen bleef in die periode stabiel en bedroeg ongeveer 0,3 per  $10^5$  per jaar (NCR96). De registratie in de regio Eindhoven laat zien dat de incidentie van borstkanker bij vrouwen in de periode 1988-1992 in vergelijking met de periode 1958-1962 is verdubbeld in alle leeftijdsgroepen (bijlage F, tabel 8). De snelheid waarmee de incidentie toenam is voor vrouwen die na 1949 geboren zijn, lager dan voor eerder geboren vrouwen (ECR95, Nab94). De sterfte bleef in de regio Eindhoven nagenoeg onveranderd.

*Testiskanker:* Testiskanker komt in Nederland relatief weinig voor. De incidentie steeg licht in de periode 1989-1993: 4,2 per  $10^5$  mannen in 1989 tot 4,7 per  $10^5$  mannen in 1993. De sterfte aan testiskanker is in deze periode stabiel gebleven: ongeveer 0,4 per  $10^5$  mannen per jaar (NCR96). Uit de kankerregistratie in de regio Eindhoven komt een geringe stijging in het optreden van testiskanker naar voren in de periode 1958-1992

(bijlage F, tabel 9). Deze toename heeft zowel betrekking op seminoom als non-seminoom en deed zich voor in de leeftijdsgroep 15-29 jaar (ECR95).

*Prostaatanker:* In de periode 1989-1993 nam op nationaal niveau de incidentie van prostaatanker toe van 62 per 10<sup>5</sup> mannen in 1989 tot 76 per 10<sup>5</sup> mannen in 1993. Deze toename deed zich voor in alle leeftijdsgroepen. Opvallend is dat bij *jonge* mannen niet alleen de incidentie toenam, maar ook de prognose verslechterde, vermoedelijk door de aanwezigheid van meer slecht gedifferentieerde tumoren (Coe97). De sterfte bleef in deze periode gelijk (ongeveer 32 per 10<sup>5</sup> mannen per jaar; NCR96). De gegevens van de kankerregistratie uit de regio Eindhoven tonen ook een toename van prostaatanker (bijlage F, tabel 10; ECR95).

*Endometriumkanker\**: De incidentie van endometriumkanker in de periode 1989-1993, zoals geregistreerd op nationaal niveau, was stabiel (NCR96). Zij bedroeg 15 tot 16 per 10<sup>5</sup> vrouwen per jaar. De sterfte is in deze periode ook stabiel gebleven: ongeveer 4 per 10<sup>5</sup> vrouwen per jaar (NCR96). De gegevens uit regio Eindhoven in tabel 11 (bijlage F) zijn hiermee in overeenstemming (ECR95).

*Schildklierkanker:* In de periode 1989-1993 is er op landelijk niveau weinig verandering opgetreden in de incidentie van schildklierkanker (NCR96). De incidentie bij mannen varieerde tussen 1,0 en 1,4 en bij vrouwen tussen 2,4 en 3,0 per 10<sup>5</sup> per jaar. De sterfte bleef in deze periode onveranderd (ongeveer 0,7 per 10<sup>5</sup> per jaar voor vrouwen en 0,4 per 10<sup>5</sup> per jaar voor mannen). De gegevens uit de regio Eindhoven, gepresenteerd in tabel 12 in bijlage F, laten zien dat vanaf 1958 de incidentie laag is en schommelt rond de 0,7 per 10<sup>5</sup> persoonsjaren (ECR95). Bij mannen is de incidentie lager dan bij vrouwen.

*Bijnierkanker:* De incidentie van deze uiterst zeldzame vorm van kanker is in de registratieperioden vrijwel niet veranderd, noch in Nederland als geheel, noch in de regio Eindhoven.

*Clear-cell-carcinoom in baarmoederhals en vagina:* De incidentie van clear-cell-carcinoom in de periode 1989-1993, zoals geregistreerd op nationaal niveau, was vrij stabiel (bijlage F, tabel 13; NCR96). Zij varieerde tussen 0,7 en 1,6 per 10<sup>5</sup> persoonsjaren voor het clear-cell-carcinoom in de baarmoederhals en tussen 0,1 en 0,5 per 10<sup>5</sup> persoonsjaren voor het clear-cell-carcinoom in de vagina. Ongeveer 60% van de clear-cell-carcinomen komt voor bij 'DES-dochters' (Han91). In de regio

---

\* Endometrium: het slijmvlies van de baarmoeder.

---

Eindhoven is sinds 1970 geen noemenswaardige verandering van de incidentie opgetreden.

## Beoordeling

De gegevens van de kankerregistratie in de regio Eindhoven wijzen op een toename van de incidentie van testis-, borst- en prostaat­kanker in de periode 1958-1992. Het is onbekend in hoeverre deze trends representatief zijn voor geheel Nederland. De nationale kankerregistratie bestaat, zoals gezegd, nog te kort om conclusies over veranderingen van de incidentie in de loop van de tijd te kunnen trekken. Wel worden in de omliggende landen trends in kankerincidenties gerapporteerd die overeenkomen met de Eindhovense bevindingen (MRC95).

De toename van het aantal geregistreerde gevallen van kanker, zoals prostaat­kanker bij oudere mannen en borstkanker bij vrouwen, moet volgens de commissie zeer waarschijnlijk gedeeltelijk worden toegeschreven aan een betere diagnostiek en screening. Met andere woorden: het is twijfelachtig of de ziekte werkelijk meer voorkomt. De toename van prostaat­kanker is voor het grootste deel te verklaren door de ruimere toepassing van diagnostische tests, zoals die op prostaat­specifiek antigeen (PSA-test). De waargenomen toename van de incidentie van borstkanker wordt mede veroorzaakt door de uitbreiding van het landelijk bevolkingsonderzoek op borstkanker onder vrouwen van 50 tot 70 jaar sinds 1990.

De stijging in de incidentie van prostaat- en testiskanker bij mannen op jonge leeftijd acht de commissie reëel. Jonge mannen krijgen in de praktijk relatief weinig aandacht van urologen. Daarom vindt de commissie het niet aannemelijk dat in dit geval vroegere detectie een van de oorzaken is van de waargenomen stijging van het aantal gevallen van kanker bij jonge mannen.

Behalve door de verbeterde opsporing kan een toename van het aantal geregistreerde gevallen van kanker ook door een aantal andere factoren worden veroorzaakt. De hogere leeftijd waarop de vrouw het eerste kind krijgt, een laag kindertal en de lengte van de periode van borstvoeding zijn risicofactoren voor borstkanker. Overigens is het ook goed mogelijk dat de toegenomen toegankelijkheid van de gezondheidszorg in Nederland één van de oorzaken is.

---

### 4.3 Geboortegegevens

Sinds 1983 is de incidentie van ernstige vormen van vroeggeboorte\* gestegen van 0,63% in 1983 (Ver83) tot 0,77% in 1993 (WBC97). De incidentie van de ernstige

---

\* minder dan 7 maanden (32 weken) zwangerschapsduur

---



vorm van laag geboortegewicht (minder dan 1500 gram) is in deze periode toegenomen van 0,68% (Ver83) tot 0,73% (WBC97).

Evenals in Denemarken (Mol96) wordt in Nederland sedert de Tweede Wereldoorlog een zeer lichte verandering van de sekseverhouding bij geboorte waargenomen. Gegevens van het Centraal Bureau van de Statistiek laten zien dat de fractie jongens is afgenomen van 0,516 in 1950 tot 0,513 in 1994; zij bevindt zich thans vrijwel op vooroorlogs niveau (Pal97, Bro97).

## Beoordeling

De toegenomen incidentie van vroeggeboorte en het toegenomen aantal baby's met een laag geboortegewicht kunnen voor een deel worden toegeschreven aan een gewijzigd obstetrisch\* beleid. Door de verbeterde overlevingskansen van vroeggeborenen en geborenen met een laag geboortegewicht zal de gynaecoloog geneigd zijn eerder selectief in te grijpen door bijvoorbeeld het uitvoeren van een keizersnede of vroegtijdig de partus op te wekken. In de Landelijke Verloskunde Registratie is het aantal keizersnedes bij kinderen geboren na een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken toegenomen van 14,4% in 1989 tot 17,7% in 1993 (SIG96). Andere factoren, zoals de toename van de leeftijd van de vrouw bij het krijgen van het eerste kind, de toename van fertiliteits-bevorderende behandelingen en het gebruik van DES (Bui93a) kunnen ook een rol hebben gespeeld bij de toegenomen incidentie van vroeggeboorten (Bui93b).

---

## 4.4 Gedragsstoornissen

Het aantal leerlingen van scholen voor speciaal onderwijs is in Nederland tot het begin van de jaren negentig aanmerkelijk toegenomen (Orl90). De laatste jaren lijkt een stabilisatie op te treden. In het schooljaar 1996-1997 is het aantal leerlingen in het speciaal onderwijs gedaald. Dit laatste wordt onder meer toegeschreven aan het huidige overheidsbeleid ('weer samen naar school'). In buitenlands onderzoek zijn zwakke aanwijzingen gevonden voor een toename van gedragsstoornissen en emotionele problemen (Pro96); deze bevindingen konden in Nederlands onderzoek niet worden bevestigd (Ver96, Ver97). Ook de gedragsstoornis 'attention deficit hyperactivity disorder'\*\*\* lijkt in Nederland thans niet meer voor te komen dan vroeger (Gun96).

---

\* Obstetrie: verloskunde.

\*\* ADHD: overbeweeglijk gedrag bij kinderen, aandachtzwakte, sterke afleidbaarheid, prikkelbaarheid, impulsiviteit, lage frustratietolerantie, matige schoolprestaties, slaapstoornissen.

---

## Beoordeling

De commissie acht het moeilijk om oorzaken voor een mogelijke toename in het optreden van gedragsstoornissen aan te geven. Zo spelen verschillen in opvatting van hetgeen als een stoornis moet worden beschouwd een rol, evenals wijzigingen in de tolerantie voor afwijkend gedrag op school en in de maatschappij.

---

### 4.5 Spermakwaliteit

Volgens een rapport van Carlsen en collega's (Car92) zou de spermaconcentratie mogelijk wereldwijd verminderen. De auteurs voerden een meta-analyse uit van 61 onderzoeken, waarbij 14 947 mannen uit 23 verschillende landen betrokken waren. Zij meenden vast te kunnen stellen dat de spermaconcentratie is gedaald van  $113 \times 10^6$  zaadcellen per milliliter ejaculaat in 1940 tot  $66 \times 10^6$  zaadcellen per milliliter in 1990. Deze analyse heeft echter in wetenschappelijke kring veel kritiek losgemaakt.

Er zijn geen centraal geregistreerde Nederlandse gegevens over spermaconcentratie en -kwaliteit uit gestandaardiseerd onderzoek. Wel zijn er gegevens uit andere landen. In het Franse Toulouse is de spermaconcentratie stabiel gebleven (Buj96), maar zij is in de loop der jaren in Parijs gedaald (Aug95). In Finland stegen de spermaconcentraties (Suo93), in België (Wae96) en de VS (Fis96) bleven ze stabiel, terwijl ze in Engeland daalden (Irv96); zie bijlage F, tabel 6.

## Beoordeling

De commissie meent dat het moeilijk, zo niet onmogelijk, is om algemene uitspraken te doen over veranderingen in de spermaconcentratie en -kwaliteit in de loop van de tijd. Een groot probleem is dat de reproduceerbaarheid van sperma-onderzoek in het algemeen gering is. Zo heeft een landelijk ringonderzoek waaraan ruim 70 laboratoria meedoen in één monster voor de gemeten spermaconcentratie een variatiecoëfficiënt van 70% te zien gegeven (Web96). Omdat sommige laboratoria de WHO-voorschriften voor het bepalen van de spermaconcentratie en -kwaliteit onvoldoende in acht nemen, is een vergelijking van de onderzoeksresultaten vaak niet mogelijk.

Zelfs als de in bepaalde streken gevonden trends een afspiegeling van de werkelijkheid zijn, dan is het zonder nader onderzoek onmogelijk aan te geven wat de oorzaak van de geobserveerde veranderingen is. Naast mogelijk stoffen in het milieu, hebben andere factoren, zoals stress en temperatuur van de testes, ook invloed op de spermaconcentratie en -kwaliteit.

---

#### **4.6 Afwijkingen aan geslachtsorganen bij geboorte**

Veranderingen in de prevalentie van cryptorchidie, hypospadie en epispadie zijn moeilijk vast te stellen omdat er in Nederland geen centraal geregistreerde gegevens zijn en het diagnostisch onderzoek niet gestandaardiseerd is. De diagnose cryptorchidie is sterk afhankelijk van de omgeving (temperatuur van de onderzoekskamer) en de arts. Bovendien worden hypospadie en epispadie vaak niet van elkaar onderscheiden en tezamen aangeduid als hypospadie.



## Conclusies en aanbevelingen

---

### 5.1 Oordeel

Vele factoren kunnen een invloed uitoefenen op de hormoonhuishouding en als gevolg daarvan effecten veroorzaken op de voortplanting en de ontwikkeling. Blootstelling aan hormoonontregelaars is één van de mogelijke factoren. Dat hormoonontregelende stoffen inwerken op voortplanting en ontwikkeling is biologisch aannemelijk. Onderzoek aan in het wild levende dieren, met proefdieren en bij mensen die accidenteel hoog waren blootgesteld, levert daarvoor aanwijzingen op.

Of, en, zo ja, in welke mate er sprake is van een bedreiging van de volksgezondheid in Nederland door blootstelling aan hormoonontregelaars, laat zich echter niet gemakkelijk vaststellen. De schaarse onderzoeksgegevens laten geen ondubbelzinnige conclusie toe. Dat blootstelling aan de bewuste stoffen optreedt, staat buiten kijf, maar de mate waarin is maar zeer ten dele vast te stellen. In Nederland is de blootstelling aan dioxinen, PCB's en bestrijdingsmiddelen via de voeding nog het beste gedocumenteerd. De gegevens over blootstelling aan andere hormoonontregelaars en blootstelling via andere routes zijn te summier om de blootstelling te kunnen schatten. Een uitzondering hierop is de 'vrijwillige' blootstelling aan hormonale anticonceptiva en via menopauzale suppletie.

Aangrijpingspunten voor inwerking van hormoonontregelaars op de processen in het lichaam zijn aanwezig. Hormoonontregelaars zijn vaak lipofiele verbindingen die in het lichaam kunnen accumuleren en zo over langere tijd, mogelijk in combinatie, hun invloed kunnen uitoefenen. Dat effecten op de gezondheid niet uit te sluiten zijn,

---

blijkt duidelijk uit de gevolgen van de iatrogene blootstelling aan DES: het optreden van clear-cell-carcinomen in baarmoederhals en vagina bij vrouwelijke nakomelingen van de blootgestelde zwangeren. Een tweede voorbeeld in Nederland is de blootstelling aan dioxinen en PCB's met dioxine-achtige werking; bij baby's zijn aan de blootstelling gerelateerde subtiele effecten op de neurologische en psychomotorische ontwikkeling gevonden.

Aanwijzingen voor een bedreiging van de volksgezondheid door hormoonontregelaars zou men kunnen vinden in een toename van hormoongerelateerde ziekten en in ongunstige veranderingen in met de voortplanting en ontwikkeling samenhangende gezondheidskenmerken. De commissie heeft de Nederlandse gegevens zorgvuldig onder de loep genomen (hoofdstuk 4). Zij kan in de gegevens over het optreden van kanker en van gedragsstoornissen en die over geboorten geen aanwijzingen vinden voor een toename van deze ziekten of ongunstige veranderingen. Een uitzondering vormen de stijgende incidenties van kanker van de prostaat en testis bij jonge mannen en van borstkanker bij vrouwen. Onderzoek dat opheldering over de oorzaken van die stijging kan leveren, ontbreekt echter. Of blootstelling aan hormoonontregelaars in dit verband een rol speelt, valt dus niet te zeggen.

De commissie geeft het volgende antwoord op de vraag van de voorzitter van de Gezondheidsraad of er reden tot bezorgdheid is over de invloed van hormoonontregelaars op de menselijke voortplanting en ontwikkeling, speciaal in Nederland. Voor de conclusie dat blootstelling aan hormoonontregelaars een regelrechte, acute bedreiging vormt voor de volksgezondheid, ontbreken aanwijzingen. In Nederland treedt echter wel bevolkingsbreed blootstelling op aan dergelijke stoffen op, terwijl effecten op voortplanting en ontwikkeling — zij het mogelijk van subtiele aard — biologisch plausibel zijn. De commissie meent daarom dat de mogelijke inwerking van hormoonontregelaars op de gezondheid serieuze aandacht verdient. Gezien de lacunes in kennis en het ontbreken van gegevens vereist dit standpunt het ondersteunen van doelgericht onderzoek naar het risico van hormoonontregelaars voor de volksgezondheid. Omdat, er geen aanwijzingen zijn dat Nederland met betrekking tot blootstelling aan hormoonontregelaars en gevoeligheid voor deze stoffen een buitenbeentje is, verdient internationaal gecoördineerd onderzoek uit doelmatigheidsoverwegingen de voorkeur.

---

## **5.2      Voorstellen voor onderzoek**

Volgens de commissie is er dus reden om de blootstelling aan hormoonontregelaars oplettend te volgen. Welke stoffen het hormoonstelsel kunnen ontregelen en op welke wijze zij dat doen, in welke mate de blootstelling aan die stoffen ten minste

---

moet worden ingeperkt en hoe dat op de meest effectieve manier kan gebeuren, valt zonder nader onderzoek niet vast te stellen. Hieronder geeft ze aan, zonder te pretenderen compleet te zijn, waar dat onderzoek zich op moet richten. De opgesomde onderwerpen zijn of van bijzonder belang voor Nederland, of goed inpasbaar in de Nederlandse onderzoeksstructuur.

## Stoffen

De commissie beveelt een gecoördineerde aanpak aan voor het opsporen van stoffen met hormoonontregelende eigenschappen. Zij denkt daarbij zowel aan nieuwe stoffen als aan stoffen die reeds op de markt zijn ('bestaande' stoffen) en natuurlijke stoffen. Daartoe is het onder meer noodzakelijk om:

- *in vitro*-screeningsmethoden voor het opsporen van hormoonontregelaars in het milieu en de voeding verder te ontwikkelen
- dierexperimenteel onderzoek te stimuleren teneinde te komen tot onderbouwde uitspraken over de hormoonontregelende werking van een stof
- verbanden vast te stellen tussen de structuur en hormoonontregelende activiteit van een stof (structuur-activiteitsrelaties zowel kwalitatief als kwantitatief) om voorspellende uitspraken te kunnen doen over de hormoonontregelende werking van stoffen.

## Blootstelling

De commissie beveelt aan onderzoek in Nederland te stimuleren naar de blootstelling van bevolkingsgroepen aan hormoonontregelaars via voedsel en drinkwater. De periodieke voedselconsumptiepeiling kan hiervoor van betekenis zijn. Voor het verkrijgen van meer inzicht in de inwendige blootstelling van mensen is, in aanvulling op de hiervoor genoemde *in vitro*-screeningsmethoden, het verder ontwikkelen en valideren van methoden (o.a. biomarkers) die kwantificering van hormoonontregelaars of hormoonontregelende activiteit in biologische monsters mogelijk maken, noodzakelijk.

## Effecten

Hoewel de meeste zeggingskracht uitgaat van gegevens bij mensen (onderzoek met vrijwilligers en epidemiologisch onderzoek), acht de commissie voor het doen van definitieve uitspraken over de effecten van stoffen op voortplanting en ontwikkeling dierexperimenteel onderzoek onvermijdelijk. Zij vindt het daarom onder meer nodig:

---

- *in vivo*-meetmethoden te ontwikkelen voor het kwantificeren van hormoon-gerelateerde effecten op de voortplanting en ontwikkeling.

De discussie over de mogelijke invloed van hormoonontregelaars op de gezondheid komt voor een deel voort uit waargenomen of vermeende trends in met voortplanting gerelateerde aandoeningen en gezondheidskenmerken. Die discussie zou gediend zijn met meer inzicht in de betrouwbaarheid van diagnoses en meetmethoden. Daarom beveelt de commissie aan te bevorderen dat de diagnose van cryptorchidie, hypospadie en epispadie wordt gestandaardiseerd en dat voor het vaststellen van de spermaconcentratie en -kwaliteit een gestandaardiseerde meetmethode nationaal en internationaal wordt toegepast.

Daarnaast dringt de commissie aan op het verbeteren van de registratie in Nederland van gegevens over ziekten en aandoeningen die met verstoring van het hormoonstelsel samenhangen of kunnen samenhangen, en over geboorten en geboortefwijkingen. De commissie doelt onder meer op gegevens over:

- cryptorchidie, epispadie en hypospadie, die veelal worden geregistreerd door consultatiebureaus
- zwangerschapsduur, geboortegewicht en hoofdomtrek, die worden vastgelegd in het kader van de Landelijke Verloskunde Registratie
- spermaconcentratie en -kwaliteit.

Door een verbeterde registratie zou het mogelijk zijn inzicht te krijgen in trends in de genoemde ziekten en geboorte- en vruchtbaarheidsparameters. Daarnaast ziet de commissie mogelijkheden bij bestaande cohorten in Nederland, evenals voor het monitoren van trends in de incidentie van hormonaal bepaalde tumoren. De gegevens uit dit onderzoek kunnen een basis vormen voor verder onderzoek naar de effecten van blootstelling aan hormoonontregelaars (onder meer chronische, beroepsmatige blootstelling) en opheldering verschaffen over de kwetsbare fase voor die blootstelling (zwangerschap en periode kort na de geboorte).

De vorm van de blootstelling-effectrelaties voor hormoonontregelaars is niet bekend, in het bijzonder niet bij de blootstellingsniveaus in het leven van alledag. Bovendien bestaat twijfel aan het van toepassing zijn van het 'klassieke' drempelmodel (onder een bepaalde drempelwaarde van de blootstelling treedt geen effect op de gezondheid op). Ook zijn er aanwijzingen dat de blootstelling-effectrelatie afwijkt van de gebruikelijke 'S-curve'. In het bijzonder lijkt de levensfase waarin blootstelling optreedt, van groot belang. Om bij de risicobeoordeling van stoffen rekening te kunnen houden met de hier bedoelde effecten op de hormoonhuishouding, beveelt de commissie aan:



- het stimuleren van onderzoek gericht op het ontwikkelen van een methodiek voor risicoschatting voor hormoonontregelaars
- epidemiologisch onderzoek onder risicogroepen met behulp van biomarkers om de blootstelling te karakteriseren
- nader onderzoek te doen naar effecten onder specifieke groepen in Nederland, zoals relatief laag of hoog blootgestelde personen; de commissie denkt daarbij aan groepen met een hoge blootstelling aan bestrijdingsmiddelen (bijvoorbeeld agrariërs) en aan groepen die door hun voedingsgewoonten in relatief hoge mate zijn blootgesteld aan bijvoorbeeld fyto-oestrogenen (vegetariërs en veganisten).

Gezien het mogelijke belang van blootstelling aan hormoonontregelaars voor de volksgezondheid en gegeven de lacunes in kennis acht de commissie een periodieke evaluatie van de wetenschappelijke gegevens aanbevelenswaard.

---

Rijswijk, 10 april 1997,  
voor de commissie,

---

dr S Bosman-Hoefakker,  
secretaris

dr JH van Wijnen,  
voorzitter



---

## Literatuur

- 
- Alb94 Alberman E. Prematurity: epidemiology, prevalence and outcome. In: Pless IB. The epidemiology of childhood disorders. New York: OUP, 1994.
- Ald75 Aldyreva MV, Klimora TS, Izyumova AS, e.a. The influence of phthalate plasticizers on the generative function. *Gi Trud Prof Zool* 1975; 12: 25-9.
- Ara83 Arai Y, Mori T, Suzuki Y, e.a. Long-term effects of perinatal exposure to sex steroids and diethylstilbestrol on the reproductive system of male mammals. *Int Rev Cytol* 1983; 84: 235-68.
- Arn96 Arnold SF, Klotz DM, Collins BM, e.a. Synergistic activation of estrogen receptor with combinations of environmental chemicals. *Science* 1996; 272: 1489-92.
- Aug95 Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, e.a. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med* 1995; 332: 281-5.
- BBC93 Horizon. Assault on the male. London: British Broadcasting Company, 1993.
- Ber96 Bergström R, Adami HO, Möhner M, e.a. Increase in testicular cancer incidence in six european countries: a birth cohort phenomenon. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 727-33.
- Ber93a Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, e.a. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics* 1993; 92: 44-9.
- Ber93b Bertazzi PA, Pesatori AC, Consonni D, e.a. Cancer incidence in a population accidentally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin. *Epidemiol* 1993; 4: 398-406.
- Boe96 de Boer A, van Haren SF, Hartgens F, e.a. Praktijkpublicatie; Onderzoek naar het gebruik van prestatieverhogende middelen bij body-builders in Nederland. Rotterdam: Nederlands Centrum voor Dopingsvraagstukken (NECEDO), 1996.
-

- Bou95 Bouwman CA, Fase KM, Ine DH, e.a. Cytochrome P450 induction in rats after pre- and postnatal exposure to PCB#126, PCB#118, PCB153 or 2,3,4,7,8-PnCDF. *Organohalogen Compounds* 1995; 25: 39-44.
- Bow89a 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.
- Bow89b Bowman RE, Schantz SL, Weerasinghe NCR. 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.
- Bro97 van den Broek JM. Change in male proportion among newborn infants. *Lancet* 1997; 349:805.
- 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; 293: 1-40.
- Bru93 Brussaard JH, Schneijder P, van Aken AMMAM, e.a. Dietary intake of food contaminants in the Netherlands. Input for TNO Total Diet Study 1988-1989 Part 1. Cadmium, lead, organochlorine compounds, nitrate and malathion. Zeist: TNO-Voeding, 1993; (Rapport V93.3567).
- Bui93a Buitendijk SE, Verloove-Vanhorick SP, Beets G. Bijdrage van het DES-probleem aan het totaal aantal vroeggeboorten in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 1622-4.
- Bui93b Buitendijk SE, Verloove-Vanhorick SP. Vroeggeboorten. In: Ruwaard D, Kramers PGN, red. *Volksgezondheid Toekomst Verkenning*. Den Haag: SDU uitgeverij, 1993: 486-489.
- Buj96 Bujan L, Mansat A, Pontonnier F, e.a. Time series analysis of sperm concentration in fertile men in Toulouse, France between 1977 and 1992. *Br Med Journal* 1996; 312: 471-2.
- Bul88 Bull JJ, Gutzke WHN, Crews D. Sex reversal by estradiol in three reptilian orders. *Gen Comp Endocrinol* 1988; 70: 425-8.
- Bus86 Bush B, Bennett A, Snow J. Polychlorinated biphenyl congeners, p,p'-DDE, and sperm function in humans. *Arch Environ Contamin Toxicol* 1986; 15: 333-41.
- Car92 Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, e.a. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br Med J* 1992; 305: 609-13.
- Cas93 Cassidy A, Bingham S, Setchell K. Biological effects of plant estrogens in premenopausal women. *FASEB J* 1993; 7: A866.
- Cas94 Cassidy A, Bingham S, Setchell K. Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 333-40.
- CBS96 Centraal Bureau voor de Statistiek, *Statistisch Jaarboek 1996*. Voorburg: CBS, 1997.
- Che92 Chen YC, Guo YL, Hsu CC, e.a. Cognitive development of Yu-cheng ("oil disease") children prenatally exposed to heat degraded PCBs. *J Am Med Assoc* 1992; 268: 3213-8.
- Che94 Chen YC, Hsu CC. Effects of prenatal exposure to PCBs on the neurological function of children: A neuropsychological and neurophysiological study. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 312-20.
- Coc94 de Cock J, Westveer K, Heederik D, e.a. Time to pregnancy and occupational exposure to pesticides in fruit growers in The Netherlands. *Occup Environ Med* 1994; 51: 693-9.
- Coe97 Coebergh JWW. *Persoonlijke mededeling*, 1997.
-

- Col96 Colborn T, Peterson Myers J, Dumanoski D. Our stolen future-Are we threatening our fertility, intelligence and survival? New York: Dutton, 1996.
- Cow93 Coward I, Barnes NC, Setchell KDR, e.a. Genistein, daidzein, and their b-glycoside conjugates: antitumor isoflavones in soybean foods from American and Asian diets. *J Agric Food Sci* 1993; 41: 1961-7.
- Des89 DeStefano F, Annett JL, Kresnow M, e.a. Semen characteristics of Vietnam veterans. *Reprod Toxicol* 1989; 3: 165-73.
- Dav94 Davis BJ, Maronpot RR, Heindel JJ. Di-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol and ovulation in cycling rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 128: 216-23.
- ECE94 ECETOX. Assessment of non-occupational exposure to chemicals. Brussel: Ecotox, 1994; (Technical report no: 58).
- ECR95 Eindhoven Cancer Registry. Cancer incidence and survival in the Southeast of the Netherlands 1955-1994. Eindhoven: Integraal Kanker Centrum Zuid, 1995.
- Ege94 Egeland GM, Sweeney MH, Fingerhut MA, e.a. Total serum testosterone and gonadotropins in workers exposed to dioxin. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 272-281.
- Egn80 Egnatz DG, Ott MG, Townsend JC, e.a. DBCP and testicular effects in chemical workers: an epidemiological survey in Midland, Michigan. *J Occup Med* 1980; 22: 727-32.
- Eld94 Eldridge JC, Fleenor-Heyser DG, Extrom PC, e.a. Short-term effects of chlorotriazines on estrus in female Sprague-Dawley and Fischer 334 rats. *J Toxicol Environ Health* 1994; 43: 155-67.
- Faw94 Fawell JK, Wilkinson MJ. Oestrogenic substances in water: a review. *Aqua* 1994; 43: 219-221.
- Fei84 Fein GG, Jacobson JL, Jacobson SW, e.a. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: effect on birth size and gestational age. *J Pediatr* 1984; 105: 315-20.
- Fis96 Fisch H, Goluboff ET, Olson JH, e.a. Semen Analyses in 1,283 men from the United States over a 25-year period: no decline in quality. *Fertil Steril* 1996; 65: 1009-14.
- Gar96 Garcia-Rodriguez J, Garcia-Martin M, Nogueras-Ocana M, e.a. Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 1090-5.
- Gil78 Gill WB, Schumacher GFB, Bibbo M. Genital and semen abnormalities in adults males two and one-half decades after in utero exposure to diethylstilbestrol. In: Herbst AL. Intrauterine exposure to diethylstilbestrol in the human. Chicago: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1978: 53.
- Gil79 Gill WB, Schumacher GFB, Bibbo M, e.a. Association of diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities. *J Urol* 1979; 122: 36-9.
- GR96 Gezondheidsraad: Commissie Risico-evaluatie stoffen. Dioxinen. Den Haag: Gezondheidsraad, 1996; publicatie nr 1996/10.
- Gra82 Gray LE Jr. Neonatal chlordecone exposure alters behavioral sex differentiation in female hamsters. *Neurotoxicology* 1982; 3: 67-80.
- Gra94 Gray LE, Ostby JS, Kelce WR. Developmental effects of an environmental antiandrogen: the fungicide vinclozolin alters sex differentiation of the male rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 129: 46-52.
- Gun96 Gunning WB. Universiteit van Amsterdam. Persoonlijke mededeling, 1996.
- Guo94 Guo YL, Lin CJ, Yao WJ, e.a. Musculoskeletal changes in children prenatally exposed to polychlorinated biphenyls and related compounds (Yu-cheng children). *Toxicol Environ Health* 1994; 41: 83-93.
-

- Guz82 Guzelian PS. Comparative toxicology of chlordecone (Kepone) in humans and experimental animals. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1982; 22: 89-113.
- Han91 Hanselaar AGJM, van Leusen NDM, Wilde PCM, e.a. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and baarmoederhals. *Cancer* 1991; 67: 1971-8.
- Hsu89 Hsu CC, Chen YC, Soong WT, e.a. A six-year follow up study of intellectual and behavioral development of Yucheng ("oil-disease") children: cross-sectional findings of the fourth year field work. *Chin Psychiatr* 1989; 3: 101-5.
- Hen76 Henderson BE, Benton B, Cosgrove M, e.a. Urogenital tract abnormalities in sons of women treated with diethylstilbestrol. *Pediatrics* 1976; 58: 505-7.
- 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 perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Hum Dev* 1995; 43: 165-76.
- Irv96 Irvine S, Cawood E, Richardson D, e.a. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *Br Med J* 1996; 312: 467-71.
- Jac85 Jacobson SW, Fein GG, Jacobson JL, e.a. The effects of PCB exposure on visual recognition memory. *Child Dev* 1985; 56: 853-60.
- Jac88 Jacobson JL, Jacobson SW. New methodologies for assessing the effects of prenatal toxic exposure on cognitive functioning in humans. In: Evans M. *Toxic Contaminants and Ecosystem Health: A Great Lakes Focus*. New York: John Wiley and Sons, 1988: 374-88.
- Jac90a Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HEB. Effects of exposure to PCBs and related compounds on growth and activity in children. *Neurotox Terat* 1990; 12: 319-26.
- Jac90b Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HEB. Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and other contaminants on cognitive functioning in young children. *J Pediatr* 1990; 116: 38-45.
- Jon89 Jones GRN. Polychlorinated biphenyls: where do we stand now? *Lancet* 1989; ii: 791-4.
- Kav96 Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, e.a. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 715-40.
- Kel95 Kelce WR, Stone CR, Laws SC, e.a. Persistent DDT metabolite p,p' DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* 1995; 375: 581-5.
- Key94 Key T, Reeves G. Organochlorines in the environment and breast cancer. *Br Med J* 1994; 308: 1520-1.
- Kiwa97 van Dijk-Looijaard AM. Kiwa Onderzoek en Advies. Persoonlijke mededeling, 1997.
- Koo94 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.
- Koo96 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.
- Lee91 Lee HP, Gourley L, Duffy SW, e.a. Dietary effect on breast cancer risk in Singapore. *Lancet* 1991; 337: 1197-200.
-

- Lie96 Liem AKD, Ahlborg UG, Beck H, e.a. Levels of PCBs, PCDDs and PCDFs in human milk. Results from the second round of a WHO-coordinated exposure study. *Organohalogen Compounds* 1996; 40: 268-73.
- Lin88 Linn S, Lieberman E, Schoenbaum SC, e.a. Adverse outcomes of pregnancy in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *J Reprod Med* 1988; 33: 3-7.
- Lio88 Lione A. Polychlorinated biphenyls and reproduction. *Reprod Toxicol* 1988; 2: 83-9.
- Luc91 Lucier GW. Humans are a sensitive species to some of the biochemical effects of structural analogs of dioxin. *Environ Toxicol Chemistry* 1991; 10: 727-35.
- Mab92 Mably TA, Bjerke DL, Moore RW, e.a. In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992; 114: 118-26.
- Mac79 MacLeod J, Wang Y. Male fertility potential in terms of semen quality: a review of the past, a study of the present. *Fertil Steril* 1979; 31: 103-16.
- Mat85 Matlai P, Beral V. Trends in congenital malformations of external genitalia. *Lancet* 1985; i: 108.
- MEE95 Ministry of Environment and Energy, Danish Environmental Protection Agency: Male reproductive health and environmental chemicals with estrogenic effects. Copenhagen: Ministry of Environment and Energy, 1995.
- Moc96 Mocarelli P, Brambilla P, Gerthoux PM, e.a. Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet* 1996; 348: 409.
- Mol96 Moller H. Change in male:female ratio among newborn infants in Denmark. *Lancet* 1996; 348: 829.
- MRC95 Medical Research Council Institute for Environment and Health, University of Leicester. IEH assessment on environmental oestrogens: consequences to human health and wildlife. Leicester: Institute for Environment and Health, 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.
- Nab94 Nab HW, Mulder PGH, Crommelin MA, e.a. Is the peak in breast cancer incidence in Sight? A study conducted in the Southeastern Netherlands. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 50-52.
- NCR96 Netherlands Cancer Registry. Incidence of cancer in the Netherlands 1993. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 1996.
- New87 Newbold RR, Bullock BC, McLachlan JA. Testicular tumors in mice exposed in utero to diethylstilbestrol. *J Urol* 1987; 138: 1446-50.
- Odd94 Oddens BJ, Boulet MJ, Lehert P, e.a. A study on the use of medication for climacteric complaints in Western Europe-II. *Maturitas* 1994; 19: 1-12.
- Ols90 Olsen GW, Lanham JM, Bodner KM, e.a. Determinants of spermatogenesis recovery among workers exposed to 1,2-dibromo-3-chloropropane. *J Occup Med* 1990; 32: 979-984.
- Orl90 Orlebeke JF, Das-Smaal EA, Boomsma DI, e.a. De groei van het speciaal onderwijs: een volksgezondheidsprobleem? *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134: 1315-19.
- Paj97 Paj J, Laippala P, Penttila A, e.a. Incidence of disorders of spermatogenesis in middle aged Finnish men, 1981-91: two necropsy series. *Br Med J* 1997; 314: 13-8.
- Pal96 Palmlund I. Exposure to a xenoestrogen before birth: the diethylstilbestrol experience. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1996; 17: 71-84.
-



- Pal97 van der Pal-de Bruin KM, Verloove-Vanhorick SP, Roeleveld N. Change in male:female ratio among newborn babies in Netherlands. *Lancet* 1997; 349: 62.
- Pau96 Paulsen CA, Berman NG, Wang C, e.a. Data from men in greater Seattle area reveals no downward trend in semen quality: further evidence that deterioration of semen quality is not geographically uniform. *Fertil Steril* 1996; 65: 1015-20.
- Pet93 Peterson RE, Theobald HM, Kimmel GL, e.a. Developmental and reproductive toxicity of dioxins and related compounds: cross-species comparisons. *Crit Rev Toxicol* 1993; 23: 283-335.
- Pow95 Power C. Children's physical development. In: Botting B. *The health of our children*. London: HMSO, 1995.
- Pri85 Price KR, Fenwick GR. Naturally occurring oestrogens in foods-A review. *Food Additives Contaminants* 1985; 2: 73-106.
- Pro96 Prosser J, McArdle P. The changing mental health of children and adolescents: evidence for a deterioration? *Psychol Med* 1996; 26: 715-25.
- Rad79 Radmet M, Sonneborn M. Biologically active oestrogens in potable water and effluents. *Forum Stadic Hygiene* 1979; 30: 45-59.
- Reij86 Reijnders PJH. Reproductive failure in common seals feeding on fish from polluted coastal waters. *Nature* 1986; 324: 456-7.
- RIK96a van Klaveren JD, van Dooren-Flipsen MMH. Blootstelling van de Nederlandse bevolking aan dioxinen en planaire PCB's via de voeding. Wageningen: RIKILT DLO, 1996; (intern rapport; projectnummer 7071106)
- RIK96b van Klaveren JD. Wageningen: RIKILT DLO. Persoonlijke mededeling, 1996.
- RIVM84 Vaessen HAMG. Gehalten aan polycyclische aromatische koolwaterstoffen van enkele levensmiddelen en duplicaten van 24-uurs voeding. Bilthoven: RIVM, 1984; (rapportnummer 648203001).
- RIVM88 Liem AKD, Marsman JA, Berkhoff CJ, e.a. Polychloorbiphenylen in duplicaat 24-uurs voedingen. Bilthoven: RIVM, 1988; (rapportnummer 388474008).
- 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 Vermeire TG, van Apeldoorn ME, de Fouw JC, e.a. Voorstel voor de humaan-toxicologische onderbouwing van C-(toetsings)waarden. Bilthoven: RIVM, 1991; (rapportnummer 725201005).
- RIVM94 Janus JA, Hesse JM, Rikken MGJ, e.a. Aandachtstoffen in het Nederlandse Milieubeleid. Bilthoven: RIVM, 1994; (rapportnummer 601014006).
- RIVM96a Mennes W, Piersma AH. Volksgezondheidsaspecten van oestrogene stoffen in het milieu. Bilthoven: RIVM, 1996; (rapportnummer 613320001).
- RIVM96b Liem AKD, Theelen RMC, Hoogerbrugge R. Dioxinen en PCB's in voeding. Resultaten van aanvullend onderzoek. Bilthoven: RIVM, 1996; (rapportnummer 639102.005).
- 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. Washington: NTIS, 1991; (NTIS# AD A-237-516 through AD A-237-524).
-

- Rog87 Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, e.a. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyl dichloroethene (DDE) in human milk: effects on growth, morbidity, and duration of lactation. *Am J Public Health* 1987; 77: 1294-7.
- Rog88 Rogan WJ, Gladen BC, Hung KL, e.a. Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science* 1988; 241: 334-6.
- Rur79 Rurainski RD, Theiss HJ, Zimmermann W. The occurrence of natural and synthetic oestrogens in drinking water. *Gas-Wasserfach Wasser Abwasser* 1979; 6: 288-291.
- Saf94 Safe SH. Environmental and dietary estrogens and human health: Is there a problem? *Environ Health Perspect* 1995; 102: 346-51.
- Sau94 Sauer PJJ, Huisman M, Koopman-Esseboom C, e.a. Effects of polychlorinated biphenyls (PCBs) and dioxins on growth and development. *Hum Exp Toxicol* 1994; 13: 900-6.
- Sch88 Schouten A. Polycyclische aromatische koolwaterstoffen in voeding. Zeist: TNO-Voeding, 1988; (rapportnr. A88.507)
- Sco64 Scorer CG. The descent of the testis. *Arch Dis Childhood* 1964; 39: 605-9.
- Sha95 Sharpe RM, Fisher JS, Millar MM e.a. Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 1136-43.
- Sho93 Shore LS, Gurevitz M, Shemesh M. Estrogen as an environmental pollutant. *Bull Environ Contamin Toxicol* 1993; 51: 361-366.
- SIG96 SIG Zorginformatie. Verloskunde in Nederland. Grote lijnen 1989-1993. Utrecht: SIG, 1996.
- Sim96 Simons SS Jr. Environmental estrogens: can two alights make a wrong? *Science* 1996; 272: 1451.
- Smi91 Smith AG. Chlorinated hydrocarbon insecticides. In: Hayes WJ, Laws ER. *Handbook of pesticide toxicology*. London: Academic Press, 1991; 2: 731-915.
- Sta95 Staarink T, Kleter G, Visser G, e.a. Bewakingsprogramma mens, voeding en milieu. Rijswijk: Ministerie VWS, 1995; (rapportnummer 8).
- Sti82 Stillman RJ. In utero exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance in male and female offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 905-21.
- Suo93 Suominen J, Vierula M. Semen quality of Finnish men. *Br Med J* 1993; 306: 1579.
- SZW93 Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid: Health-based recommended occupational exposure limit for several phthalate esters. Den Haag: Arbeidsinspectie, 1993.
- Tom81 Tomczak S, Baumann K, Lehnert G. Occupational exposure to hexachlorocyclohexane. IV Sex hormone alterations in HCH-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1981; 48: 283-287.
- Top96 Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, e.a. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 741-76.
- Ver79 Verdeal K, Ryan DS. Naturally-occurring oestrogens in plant foodstuffs-a review. *J Food Protection* 1979; 7: 577-83.
- Ver96 Verhulst FC. Hoe slecht gaat het met onze kinderen? *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140: 2384-7.
- Ver97 Verhulst FC, van der Ende J, Rietbergen A. Ten-year time trends of psychopathology in dutch children and adolescents: no evidence for strong trends. *Acta Psychiatrica Scandinavia*; 1997 in druk.
-

- Ver83 Verloove-Vanhorick SP, Verwey RA. Ernstige vroeggeboorte in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1989; 133: 547-550.
- Wae96 van Waelegem K, de Clercq N, Vermeulen L, e.a. Deterioration of sperm quality in young healthy Belgian men. Human Reprod 1996; 11: 325-9.
- Wam87 Wams FJ. Diethylhexylphthalate as an environmental contaminant. Science Total Environ 1987; 66: 1-16.
- WBC97 Wetenschappelijke BegeleidingsCie Landelijke Neonatologie Registratie. Veranderde incidentie van vroeggeboorte in Nederland. Een verslag van de Landelijke Neonatologie Registratie. In druk.
- Web96 Weber RFA. Persoonlijke mededeling, 1996.
- Wei95 Weisglas-Kuperus N, Sas TJC, Koopman-Esseboom C, e.a. Immunological effects of background prenatal and postnatal exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls in dutch infants. Pediatric Res 1995; 38: 404-10.
- WHO89 World Health Organisation. Levels of PCBs, PCDDs and PCDFs in breast milk: results of WHO-coordinated interlaboratory quality control studies and analytical field studies. Copenhagen: WHO, regional Office for Europe, 1989; (EHC 34).
- WHO91 World Health Organisation. Congenital malformations worldwide: a report from the international clearinghouse for birth defects monitoring systems. Oxford: Elsevier, 1991: 113-8.
- WHO92 World Health Organisation. Diethylhexyl phthalate. Environ Health Crit 1992: 131; 141.
- Zob95 Zober A, Hoffmann G, Ott MG, e.a. Study of morbidity of personnel with potential exposure to vinclozolin. Occup Environ Med 1995; 52: 233-241.
-

- 
- A Genodigden voor de studiebijeenkomst op 25 juni 1996
- 
- B De commissie
- 
- C Wijze van literatuur verzamelen
- 
- D Associaties tussen blootstelling aan hormoonontregelaars en effecten op de voortplanting en ontwikkeling
- 
- E Blootstellingsgegevens
- 
- F Gegevens over veranderingen van met voortplanting en ontwikkeling verbonden ziekten en gezondheidskenmerken
-

---

## **Bijlagen**

---

## **Genodigden voor de studiebijeenkomst op 25 juni 1996**

---

De onderstaande personen zijn uitgenodigd voor de studiebijeenkomst op 25 juni 1996. Personen gemerkt met \* zijn tevoren geïnterviewd.

- dr CJM Arts, medisch bioloog; TNO-voeding, Zeist\*
  - dr A Brouwer, toxicoloog; Landbouwniversiteit Wageningen\*
  - ir W Bosman; levensmiddelentechnoloog-voedingsdeskundige; Gezondheidsraad, Rijswijk
  - dr B van der Burg, ontwikkelingsbioloog, endocrinoloog; Hubrechtlaboratorium, Utrecht\*
  - dr JWW Coebergh, epidemioloog; Erasmus Universiteit Rotterdam en Vereniging Integrale Kankercentra Utrecht\*
  - dr JHJ Copius Peereboom-Stegeman, toxicoloog; Katholieke Universiteit Nijmegen\*
  - dr E Houthoff, toxicoloog, vertegenwoordiger CEFIC-EMSF; AKZO Nobel, Amersfoort\*
  - dr HFP Joosten, reproductie-toxicoloog; Organon, Schaijk\*
  - prof. dr SWJ Lamberts, klinisch-endocrinoloog; Erasmus Universiteit Rotterdam\*
  - dr F van Leeuwen, epidemioloog; Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam\*
  - dr FXR van Leeuwen; European Centre Environment and Health, WHO, Bilthoven
  - dr W Mennes, toxicoloog; RIVM, Bilthoven
  - prof. dr PWJ Peters, teratoloog; Europese Commissie, Luxemburg\*
  - dr AH Piersma, reproductie-toxicoloog; RIVM, Bilthoven\*
  - dr N Roeleveld, epidemioloog; KU Nijmegen\*
-

- dr PT van der Saag, ontwikkelingsbioloog; Hubrechtlaboratorium, Utrecht\*
- prof. dr JJ Sixma, voorzitter Gezondheidsraad; Rijswijk
- dr RW Stephany, analytisch chemicus; RIVM, Bilthoven\*
- prof. dr ER te Velde, gynaecoloog; AZ Utrecht\*
- dr N Vermeulen, moleculair-toxicoloog; VU Amsterdam
- prof. dr SP Verloove-Vanhorick, kinderarts; TNO-PG, Leiden\*
- dr RFA Weber, androloog-endocrinoloog; Erasmus Universiteit Rotterdam\*
- dr JH van Wijnen, medisch-milieukundige; GG&GD, Amsterdam
- prof. dr JW Wladimiroff, gynaecoloog; AZ Rotterdam\*
- dr JA van Zorge, adviseur humane risico's milieucontaminanten; Ministerie van VROM, Den Haag.

## De commissie

- 
- dr JH van Wijnen, *voorzitter*  
medisch milieukundige; GG&GD, Amsterdam
  - ir W Bosman, *waarnemer*  
levensmiddelentechnoloog-voedingsdeskundige; Gezondheidsraad, Rijswijk
  - dr A Brouwer  
toxicoloog; Landbouwwuniversiteit Wageningen
  - dr JWW Coebergh  
epidemioloog; Erasmus Universiteit Rotterdam en Vereniging Integrale  
Kankercentra Utrecht
  - dr E Houthoff  
toxicoloog; AKZO Nobel, Amersfoort
  - dr ir N Roeleveld  
epidemioloog; Katholieke Universiteit Nijmegen
  - dr SP Verloove-Vanhorick  
hoogleraar preventieve en curatieve gezondheidszorg voor kinderen;  
Rijksuniversiteit, Leiden en TNO Preventie en Gezondheid
  - dr RFA Weber  
androloog-endocrinoloog; Erasmus Universiteit Rotterdam
  - dr JA van Zorge, *adviseur*  
adviseur humane risico's milieucontaminanten, Ministerie van Volkshuisvesting,  
Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer, Den Haag
-



- dr S Bosman-Hoefakker, *secretaris*  
toxicoloog; Gezondheidsraad, Rijswijk
- dr WF Passchier, *secretaris vanaf 1 april 1997*  
fysisch-chemicus; Gezondheidsraad, Rijswijk

De commissie werd administratief ondersteund door E Vandenbussche-Parmeus, C Fortman en D van Bladel.

## **Wijze van literatuur verzamelen**

---

De commissie heeft niet alle originele literatuur over het onderhavige onderwerp verzameld en beoordeeld, maar is bij haar oordeelsvorming in eerste instantie uitgegaan van recente overzichtsrapporten van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM96), van de Miljø-og Energiministeriet Miljøstyrelsen uit Denemarken (MEE95), van de Medical Research Council in het Verenigd Koninkrijk (MRC95) en van de Environmental Protection Agency van de Verenigde Staten (Kav96). In aanvulling op deze rapporten brachten de commissieleden wetenschappelijke artikelen in. De literatuurlijst van het voorliggende advies bevat de door de commissie geselecteerde publicaties.

---



## Associaties tussen blootstelling aan hormoonontregelaars en effecten op de voortplanting en ontwikkeling

In deze bijlage vat de commissie in tabelvorm de publicaties samen over associaties tussen hormoonontregelaars en effecten op de voortplanting en ontwikkeling van zowel de mens als van proefdieren.

*Tabel 1* Associaties tussen blootstelling *in utero* van mensen en proefdieren aan hormoonontregelaars en effecten op voortplanting en ontwikkeling.

vermoed effect	species	stof	blootstelling	referentie
<i>ontwikkeling van het voortplantingssysteem bij mannen</i>				
spermaconcentratie en -kwaliteit (morfologie en beweeglijkheid)				
vermindering spermaconcentratie, beweeglijkheid en morfologische afwijkingen	mens	DES	iatrogeen	Gil78, Pal96
vermindering spermaconcentratie, geen morfologische afwijkingen	rat	PCB's	voedsel	Bou95
vermindering productie spermacellen per testis, geen effect op morfologie en beweeglijkheid	rat	dioxinen	voedsel	Mab92
vermindering spermaproductie	rat	ftalaten	voedsel	Sha95
vermindering spermaproductie	rat, hamster	dioxinen	voedsel	Bro95
vermindering spermaconcentratie en beweeglijkheid	rat, muis	DES	voedsel	Sti82, Lin88

vermoed effect	species	stof	blootstelling	referentie
<i>cryptorchidie</i>				
toename	mens	DES	iatrogeen	Gil79, Hen76
toename	mens	bestrijdings- middelen	voeding	Gar96 <sup>a</sup>
toename	rat, muis	DES	voedsel	MEE95
<i>hypospadie/epispadie</i>				
toename	mens	DES	iatrogeen	Gil79, Hen76
toename	rat	vinclozolin <sup>b</sup>	voedsel	Gra94
toename	rat, muis	DES	voedsel	Ara83, New87, Bul88
<i>feminisatie</i>				
	rat, muis, hamster	dioxinen	voedsel	Bro95
<i>testiskanker</i>				
toename	mens	DES	iatrogeen	Pal96
toename	rat, muis	DES	voedsel	Ara83, New87, Bul88
<i>ontwikkeling van het voortplantingssysteem bij vrouwen</i>				
toename clear-cell-carcinoom in vagina of baarmoederhals	mens	DES	iatrogeen	MRC95
<i>masculinisatie</i>				
	rat, muis, hamster	dioxinen	voedsel	Bro95
<i>ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel</i>				
<i>neurologische, cognitieve en (seksuele) gedragsontwikkelingsstoornissen</i>				
toename neurologische, cognitieve, intellectuele en gedragsontwikkelings- stoornissen	mens	dioxinen, PCB's	voedsel, ongeval (Yu-Cheng-incident)	Rog88, Hsu89 Che92, Che94
toename neurologische en psycho-motorische ontwikkelingsstoornissen	mens	dioxinen, PCB's	voedsel (moedermelk)	Hui95a,b, Koo94, Wei95, Sau94
verminderd leergedrag en effecten op sociale interacties	aap	dioxinen (TCDD)	voedsel	Bow89a
<i>vermindering hoofdomtrek</i>				
	mens	PCB's	voedsel (vis)	Fei84, Jac85,88, 90a,b

vermoed effect	species	stof	blootstelling	referentie
<i>ontwikkeling algemeen</i>				
verkorte zwangerschapsduur	mens	DES	iatrogeen	MRC95
	mens	ftalaten	beroep	Ald75
	mens	dioxinen, PCB's	voedsel, ongeval (Yu-Cheng-incident)	Luc91, Guo94
	rat	dioxinen (TCDD)	voedsel	Mur79
	aap	dioxinen (TCDD)	voedsel	Bow89b
lager geboortegewicht	mens	dioxinen, PCB's	voedsel, ongeval (Yu-Cheng-incident)	Luc91
	mens	PCB's	voedsel (vis)	Fei84, Jac85, 88, 90a,b
	zeehond	PCB's	voedsel	Reij86
verstoorde hormoonstofwisseling	mens	DES	iatrogeen	MRC95
	rat, muis, hamster	dioxinen, PCB's	voedsel	Bro95, Pet93
	aap	PCB's	voedsel	Lio88
geremde groei	mens	dioxinen, PCB's	voedsel, ongeval (Yu-Cheng-incident)	Guo94
	aap	PCB's	voedsel	Jon89
veranderde sekseverhouding	mens	vinclozolin <sup>b</sup>	beroep	Zob95
	mens	mix van fungiciden, herbiciden en insecticiden	beroep	Coc94
	mens	dioxinen	voedsel, ongeval (Seveso-incident)	Moc96

<sup>a</sup> ecologisch onderzoek

<sup>b</sup> bestrijdingsmiddel

Tabel 2 Associaties tussen blootstelling van kinderen en volwassenen en van proefdieren aan hormoonontregelaars en effecten op voortplanting en ontwikkeling.

vermoed effect	species	stof	blootstelling	referentie
<i>voortplantingssysteem in zijn functioneren vanaf de geboorte bij mannen</i>				
spermaconcentratie en -kwaliteit, spermatogenese				
vermindering beweeglijkheid sperma en morfologische afwijkingen	mens	chlordecon	beroep	Guz82
vermindering spermaconcentratie	mens	DBCP <sup>a</sup>	beroep	Egn80
vermindering spermaconcentratie en morfologische afwijkingen	mens	DBCP <sup>a</sup>	beroep	Ols90
vermindering spermaconcentratie en morfologische afwijkingen	mens	TCDD <sup>a</sup>	beroep (US Air Force Vietnam)	Des89
vermindering beweeglijkheid sperma en morfologische afwijkingen	mens	PCB's	voedsel	Bus86
vermindering sperma- concentratie, geen morfologische afwijkingen	rat	PCB's	voedsel	Bou95
vermindering productie spermacellen per testis, geen effect op morfologie en beweeglijkheid	rat	dioxinen	voedsel	Mab92
vermindering spermaproductie	rat	ftalaten	voedsel	Sha95
vermindering spermaproductie	rat, hamster	dioxinen	voedsel	Bro95
verstoring hormoongehalten				
	mens	ftalaten	beroep	Ald75
	mens	DBCP <sup>a</sup>	beroep	Ols90
	mens	vinclozolin <sup>a</sup>	beroep	Zob95
	mens	β-hexachloor-cyclohexanen <sup>a</sup>	beroep	Tom81
	mens	TCDD <sup>a</sup>	beroep	Ege94
	rat, muis, hamster	PCB's, dioxinen	voedsel	Bro95, Pet93
	rat	ftalaat	voedsel	WHO92
vermindering testisgrootte/gewicht				
	mens	dioxinen	beroep (US Air Force Vietnam)	Roe91
	hamster	chlordecon <sup>a</sup>	voedsel	Gra82
	rat	DDT <sup>a</sup>	voedsel	Kel95
	rat	APE's	voedsel	Sha95
<i>voortplantingssysteem bij vrouwen in zijn functioneren vanaf de geboorte</i>				
problemen bij borstvoeding (verkorting duur van borstvoeding)				
	mens	DDE <sup>a</sup>	beroep	Rog87
	muis	DDT <sup>a</sup>	voedsel	Smi91

vermoed effect	species	stof	blootstelling	referentie
verstoring hormoongehalten, cyclus of menopauzale symptomen	mens	ftalaten	beroep	Ald75
	mens	DBCP <sup>a</sup>	beroep	Egn80
	mens	DBCP <sup>a</sup>	beroep	Ols90
	mens	vinclozolin <sup>a</sup>	beroep	Zob95
	mens	β-hexachloor-cyclohexanen <sup>a</sup>	beroep	Tom81
	mens	TCDD <sup>a</sup>	beroep	Ege94
	mens	fyto-oestrogenen (zearalenon)	voedsel	Ver79, Pri85
	mens	isoflavonen	voedsel	Cas93,94
	rat	chloortriazine <sup>a</sup>	voedsel	Eld94
rat	ftalaten	voedsel	Dav94	
<hr/>				
voortplanting				
toename tijd tot zwangerschap	mens	bestrijdingsmiddelen	beroep	Coc94
<hr/>				
<i>hormoongerelateerde aandoeningen</i>				
<hr/>				
tumoren				
toename borstkanker bij vrouwen	mens	DDT <sup>a</sup> , PCB's	voedsel	Key94
toename endometriumkanker	mens	dioxinen	voedsel, ongeval (Seveso incident)	Ber93b

<sup>a</sup> bestrijdingsmiddel

Tabel 3 Associaties tussen blootstelling *in utero*, van kinderen en van volwassenen aan hormoonontregelaars en effecten op voortplanting en ontwikkeling in Nederland.

vermoed effect	stof	blootstelling	referentie
<i>effecten na blootstelling in utero</i>			
toename neurologische en psycho-motorische ontwikkelingsstoornissen	dioxinen, PCB's	voeding (moedermelk)	Hui95a,b, Koo94, Wei95, Sau94
veranderde sekseverhouding	bestrijdingsmiddelen	beroep	Coc94
<hr/>			
<i>effecten na blootstelling van kinderen en volwassenen</i>			
toename tijd tot zwangerschap	bestrijdingsmiddelen	beroep	Coc94





## Blootstellingsgegevens

Tabel 4 bevat gegevens over de blootstelling aan hormoonontregelaars in Nederland.  
Tabel 5 geeft informatie over de inname van diverse categorieën voedsel in landen van de EU.

*Tabel 4* Gegevens over de inname van hormoonontregelaars via de voeding door de Nederlandse bevolking.

stof	type onderzoek	gemiddelde inname	referentie
<i>klassieke PCB's</i> (28, 53, 101, 118, 138, 153, 180)	'market-basket'-onderzoek 1988/'89	0,5 µg/dag	Bru93
	24-uurs-duplicaatonderzoek	0,1-0,3 µg/dag	RIVM88
<i>planaire PCB's met dioxinewerking</i>	gehalten in voedingsmiddelen/ voedselconsumptiepeiling 1987/88	0,001 ngTEQ/kg/dag <sup>a</sup> 14% verlaging <sup>b</sup>	RIVM91a, RIVM96b
	conversiemodel RIKILT DLO <sup>c</sup> op basis van de voedselconsumptiepeiling 1987/88	119 pgTEQ/dag	RIK96a
	idem op basis van de voedselconsumptiepeiling 1992	123 pgTEQ/dag	RIK96a
<i>dioxinen</i> (PCDD, PCDF)	gehalten in voedingsmiddelen/ voedselconsumptiepeiling 1987/88	0,001 ngTEQ/kg/dag <sup>a</sup> , 14% verlaging <sup>b</sup>	RIVM91a, RIVM96b
	conversiemodel RIKILT DLO op basis van de voedselconsumptiepeiling 1987/88	78 pgTEQ/dag	RIK96a
	idem op basis van de voedselconsumptiepeiling 1992	76 pgTEQ/dag	RIK96a

stof	type onderzoek	gemiddelde inname	referentie
<i>organochloor-bestrijdingsmiddelen</i>			
dieldrin, endosulfan, simazin, atrazin	24-uurs-duplicaatonderzoek	< 1 µg/dag in voeding (detectielimiet) < 3 ng/kg l.g./dag in drinkwater	RIVM91b, RIVM94
HCH, vinclozolin, mirex, methoxychloor, toxafeen		geen innamegegevens bekend	
DDT	'market-basket'-onderzoek 1988/'89	1 µg/dag	Bru93
	voedselconsumptieonderzoek op basis van gegevens uit 1985-1990	0,7 µg/dag	RIK96b
HCB	'market-basket'-onderzoek 1988/'89	0,2 µg/dag	Bru93
malathion	'market-basket'-onderzoek 1988/89	1 µg/dag	Bru93
PAK's	'market-basket'-onderzoek 1984-1986 (18-jarige mannen)	5,4 µg/dag	Sch88
	24-uurs-duplicaatonderzoek (1976-1978)	10,6 µg/dag	RIVM84
<i>ftalaten, fenolen, fyto-oestrogenen</i>		geen innamegegevens bekend	

<sup>a</sup> Inname als mediaan aangegeven.

<sup>b</sup> Met latere visoliegegevens.

<sup>c</sup> In dit model worden voedingsmiddelen herleid naar grondstoffen. Voor de schatting van de belasting zijn enerzijds voedselconsumptiegegevens gebruikt zoals verzameld in de periodieke landelijke voedselconsumptiepeilingen en anderzijds residugegevens zoals aangetroffen in de grondstoffen (primaire producten) van de betreffende voedingsmiddelen.

Table 5 Gemiddeld verbruik van voedingsmiddelen per hoofd van de bevolking in 1992 in de Europese Unie op basis van nationale voedselbalansen<sup>a</sup> (food balance sheets); Nederland = 100 (ECE94).

voedingsmiddel	EU	België	Dene- mar- ken	Fran- krijk	Duits- land	Grie- ken- land	Ier- land	Italie	Portu- gal	Spanje	UK	min	max
vlees	105	119	121	124	119	86	98	98	76	107	88	76	124
- rund & kalfs	111	122	100	167	122	100	100	144	67	56	89	56	167
- varkens	86	105	150	82	136	46	73	68	55	100	55	46	150
- overig	111	100	67	133	67	156	144	111	111	144	133	67	156
vis	100	100	400	80	60	60	120	100	240	200	40	40	400
melk & yoghurt	105	87	95	84	84	87	222	89	68	130	157	68	222
boter	100	200	150	200	200	0	150	50	0	0	100	0	200
kaas	100	86	86	157	114	143	43	114	29	43	57	29	157
groenten & fruit	84	71	62	80	81	102	61	114	68	104	54	54	114
granen	157	134	126	137	134	197	194	217	169	131	160	100	217
aardappelen	95	112	73	85	81	100	161	44	129	124	122	44	161

<sup>a</sup> Een voedselbalans van een land geeft de hoeveelheden voedingsmiddelen (grondstoffen) weer die per jaar per persoon per dag voor consumptie beschikbaar zijn gekomen. Bij het opstellen van de balans wordt gebruik gemaakt van de zogenaamde balansmethode: verbruik = productie + import - export. Met verliezen die optreden als gevolg van bederf, breuk e.d. tijdens opslag, vervoer, verhandeling en in het huishouden wordt geen rekening gehouden. De voedselbalans geeft dus eigenlijk meer de voedselvoorziening (=brutoverbruik) dan de werkelijke consumptie (=voedselgebruik) weer, maar is op dit moment de enige bron van gegevens die in alle landen op dezelfde wijze wordt gegenereerd.



---

## Gegevens over veranderingen van met voortplanting en ontwikkeling verbonden ziekten en gezondheidskenmerken

---

In de tabellen 6 en 7 zijn onderzoeken opgesomd die veranderingen in de tijd rapporteren in het optreden van ziekten of aandoeningen die met de voortplanting en ontwikkeling verbonden zijn. Ook zijn veranderingen in met voortplanting en ontwikkeling samenhangende gezondheidskenmerken opgenomen. In de tabellen 8, 9, 10, 11, 12 en 13 zijn gegevens over de kankerincidentie vermeld. Deze zijn afkomstig uit de Kankerregistratie Eindhoven (tabellen 8 tot en met 12) en de Nederlandse Kankerregistratie (tabel 13).

*Tabel 6* Internationale rapportages over effecten op de voortplanting en ontwikkeling bij de mens.

ziekte of gezondheidskenmerk	referentie
<i>ontwikkeling van het voortplantingssysteem bij mannen</i>	
spermaconcentratie en spermakwaliteit (morfologie en beweeglijkheid), spermatogenese	
vermindering spermaconcentratie	Car92, Aug95, Irv96
geen verandering van spermaconcentratie, wel afname spermakwaliteit	Wae96
geen verandering van spermaconcentratie en spermakwaliteit	Mac79, Buj96, Fis96, Pau96
vermindering spermatogenese	Paj97
cryptorchidie	
toename	Sco64, MEE95
geen verandering	Ber93a, MEE95

---

ziekte of gezondheidskenmerk	referentie
hypospadie/epispadie	
toename	Mat85, WHO91
geen effect	MRC95
testiskanker	
toename	MRC95, MEE95, Ber96
<i>ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel</i>	
neurologische, cognitieve en (seksuele) gedragsontwikkelingsstoornissen	
toename gedragsstoornissen en emotionele problemen	Pro96
<i>ontwikkeling algemeen</i>	
verkorte zwangerschapsduur	Pow95, Alb94
lager geboortegewicht	Pow95, Alb94
veranderde sekseverhouding	Mol96, Pal97, Bro97
<i>hormoongerelateerde aandoeningen</i>	
tumoren	
toename borstkanker bij vrouwen	MRC95, MEE95
toename borstkanker bij mannen	MRC95, MEE95

Tabel 7 Nederlandse rapportages over effecten op de voortplanting en ontwikkeling bij de mens.

aandoening en bevinding	referentie
<i>ontwikkeling van het voortplantingssysteem bij mannen</i>	
toename testiskanker	NCR96, ECR95
<i>ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel:</i>	
neurologische, cognitieve en (seksuele) gedragsontwikkelingsstoornissen	
geen effect	Gun96
geen effect	Ver96,97
<i>ontwikkeling algemeen</i>	
verkorte zwangerschapsduur	WBC97
lager geboortegewicht	WBC97
veranderde sekseverhouding	Pal97
<i>hormoongerelateerde aandoeningen:</i>	
tumoren	
toename borstkanker bij vrouwen	ECR95
toename prostaatkanker bij jonge mannen	ECR95
toename testiskanker bij jonge mannen	ECR95

Tabel 8 Incidentie van borstkanker in de regio Eindhoven per 10<sup>5</sup> persoons-jaren en leeftijd en omgerekend naar de Wereld Standaard Bevolking (WSB); N is het aantal gevallen in de aangegeven periode.

periode	vrouwen							mannen	
	N	leeftijd (jaren)					WSB	N	WSB
		15-	30-	45-	60-	75+			
1958-62 <sup>a</sup>	231	1,2	36,3	89	150	180	37,1	3	0,51
1963-67 <sup>a</sup>	285	1,1	33,6	104	162	182	39,9	3	0,25
1968-72 <sup>a</sup>	656	2,8	52,2	152	173	257	54,3	7	0,55
1973-77	1.475	2,6	60,0	167	239	266	63,4	12	0,53
1978-82	1.776	2,4	61,8	171	245	296	65,4	13	0,54
1983-87	2.068	1,8	62,9	184	251	287	67,7	10	0,42
1988-92	2.288	2,0	66,4	188	262	352	71,2	17	0,54

<sup>a</sup> kleiner registratiegebied



*Tabel 9* Incidentie van testiskanker in de regio Eindhoven per 10<sup>5</sup> persoons-jaren en leeftijd en omgerekend naar de Wereld Standaard Bevolking (WSB); N is het aantal gevallen in de aangegeven periode.

periode	N	leeftijd (jaren)					WSB
		15-	30-	45-	60-	75+	
1958-62 <sup>a</sup>	16	4,6	2,3	3,1	4,5	-	2,37
1963-67 <sup>a</sup>	21	1,5	8,5	2,9	1,8	7,5	2,64
1968-72 <sup>a</sup>	33	3,8	6,4	3,5	0,7	-	2,72
1973-77	61	2,9	5,8	3,2	3,4	-	2,63
1978-82	74	4,9	4,1	3,8	2,1	3,5	3,02
1983-87	89	5,3	5,3	4,2	1,3	3,2	3,02
1988-92	106	7,9	6,2	3,5	3,0	-	3,79

<sup>a</sup> kleiner registratiegebied

*Tabel 10* Incidentie van prostaatcancer in de regio Eindhoven per 10<sup>5</sup> persoons-jaren en leeftijd en omgerekend naar de Wereld Standaard Bevolking (WSB); N is het aantal gevallen in de aangegeven periode.

periode	N	leeftijd (jaren)				WSB
		30-	45-	60-	75+	
1958-62 <sup>a</sup>	54	-	6,2	52	203	9,8
1963-67 <sup>a</sup>	100	-	9,9	105	228	16,0
1968-72 <sup>a</sup>	247	-	9,6	126	482	22,8
1973-77	525	-	11,3	141	504	24,0
1978-82	699	-	11,1	178	543	27,8
1983-87	809	0,4	12,7	176	558	28,9
1988-92	1.054	-	21,0	224	637	35,6

<sup>a</sup> kleiner registratiegebied

*Tabel 11* Incidentie van endometriumkanker in de regio Eindhoven per 10<sup>5</sup> persoons-jaren en leeftijd en omgerekend naar de Wereld Standaard Bevolking (WSB); N is het aantal gevallen in de aangegeven periode.

periode	N	leeftijd (jaren)					WSB
		15-	30-	45-	60-	75+	
1958-62 <sup>a</sup>	56	-	2,3	19,0	63,5	32,1	9,4
1963-67 <sup>a</sup>	73	-	4,1	29,0	54,6	26,3	10,5
1968-72 <sup>a</sup>	129	0,2	2,9	30,7	49,0	41,6	10,5
1973-77	233	-	3,0	31,9	46,0	35,5	10,1
1978-82	293	-	2,4	27,4	54,8	58,5	10,5
1983-87	345	-	2,6	32,3	53,3	55,2	11,2
1988-92	332	0,2	1,3	28,2	54,3	48,6	10,2

<sup>a</sup> kleiner registratiegebied

*Tabel 12* Incidentie van schildklierkanker in de regio Eindhoven per 10<sup>5</sup> persoons-jaren en leeftijd en omgerekend naar de Wereld Standaard Bevolking (WSB); N is het aantal gevallen in de aangegeven periode.

periode	mannen							vrouwen						
	N	leeftijd (jaren)					WSB	N	leeftijd (jaren)					WSB
		15-	30-	45-	60-	75+			15-	30-	45-	60-	75+	
1958-62 <sup>a</sup>	5	-	0,7	1,0	6,7	-	1,02	5	0,6	-	2,0	-	15,2	0,88
1963-67 <sup>a</sup>	2	-	0,6	-	-	7,4	0,24	12	1,1	0,7	2,8	9,7	-	1,66
1968-72 <sup>a</sup>	9	1,0	0,3	0,4	0,7	2,7	0,46	25	1,9	4,4	3,4	5,4	2,1	2,25
1973-77	18	-	0,4	1,6	5,1	4,0	0,87	32	0,9	1,8	2,5	4,8	1,7	1,42
1978-82	24	0,9	0,9	1,3	2,5	5,6	0,93	46	1,5	1,6	2,2	8,0	2,6	1,80
1983-87	18	0,1	0,7	1,5	2,7	1,5	0,65	61	1,3	2,8	3,0	6,1	8,6	1,96
1988-92	23	0,5	1,2	2,1	1,3	1,5	0,80	57	2,0	3,1	2,2	4,8	5,7	1,88

<sup>a</sup> kleiner registratiegebied

*Tabel 13* Incidentie van clear-cell-carcinoom in de baarmoederhals en vagina in Nederland, 1989-1993, per 10<sup>5</sup> persoons-jaren en leeftijd en omgerekend naar de Wereld Standaard Bevolking (WSB); N is het aantal gevallen in de aangegeven periode.

	N	leeftijd (jaren)															WSB
		15-	20-	25-	30-	35-	40-	45-	50-	55-	60-	65-	70-	75-	80-	85+	
baarmoederhals	49	0,8	1,0	1,3	1,0	0,7	-	1,3	1,5	2,2	2,3	2,9	2,1	5,9	2,3	5,9	0,9
vagina	10	-	0,7	0,9	0,3	0,3	0,3	-	0,5	-	-	-	-	-	-	1,5	0,2
totaal	59	0,8	1,6	2,2	1,3	1,0	0,3	1,3	2,0	2,2	2,3	2,9	2,1	5,9	2,3	7,4	1,1