

Discussie rond beoordeling hormoonverstorende stoffen

Annemarie van Wezel en Merijn Schriks (KWR)

Naar aanleiding van een pittig wetenschappelijk debat over de relevantie van blootstelling aan mengsels van hormoonverstorende stoffen, vat dit artikel de gebruikte argumenten samen en plaatst de discussie in perspectief voor de watersector.

Er is een pittig debat gaande in de wetenschappelijke literatuur over de gevolgen van gecombineerde blootstelling aan potentieel hormoonverstorende stoffen (waaronder veel geneesmiddelen) in zeer lage concentraties, en in hoeverre hiervoor aanvullingen of wijzigingen in beleid noodzakelijk zijn.

De WHO/UNEP concludeert [1] dat hormoonverstorende stoffen kunnen interfereren met de ontwikkeling en het functioneren van weefsels en organen. Daardoor zouden ze de gevoeligheid voor verscheidene ziektes kunnen beïnvloeden. De WHO/UNEP benoemt dit als een wereldwijde bedreiging van de gezondheid, die dient te worden weggenomen.

Naar aanleiding van zeer prille voorgenomen beleidswijzigingen van de Europese Commissie voor de markttoelating van hormoonverstorende stoffen, hebben redacteurs van veertien toxicologische wetenschappelijke tijdschriften een open brief aan de commissie gestuurd en deze in gewijzigde vorm gepubliceerd als redactioneel artikel [2]. Er is nog geen officieel document met de voorgenomen wijzigingen door de Europese Commissie gepubliceerd, maar er zijn beleidsvoorbereidingen om hormoonverstorende stoffen te reguleren. De voorgenomen maatregelen zijn gebaseerd op de aanname dat er voor dergelijke stoffen geen veilig niveau kan worden afgeleid. Dit redactionele artikel heeft geleid tot verschillende in artikel-vorm gepubliceerde reacties.

Hier geven we de discussie en de gebruikte argumenten op hoofdlijnen weer. Voor de nuances wordt de geïnteresseerde lezer verwezen naar de oorspronkelijke literatuur.

Standpunten

Grofweg vallen er twee 'scholen' te onderscheiden:

- de 'klassieke' school, die uitgaat van risicobeoordeling op basis van o.a. toxicologische dierstudies en de jarenlange ervaring en doorontwikkeling die met deze systematiek is opgedaan [2-4];
- de 'alternatieve' school, die alternatieve typen bewijsvoering voor mogelijke risico's zwaarder wil laten meewegen, zoals milieu-epidemiologische associaties en op celsystemen of -omics (genomics, metabolomics, proteomics) gebaseerde informatie [5-9].

Hieronder volgen de argumenten die steeds terugkomen in de discussie.

De 'klassieke' school

- Vrijwel alle definities van hormoonverstorende stoffen (in het Engels *endocrine disrupting compounds* or EDC's) kijken naar ongewenste effecten die zijn aangetoond in hele organismen (definities van WHO, EU, EFSA, UK, BfR). Ongewenste effecten zijn veranderingen in morfologie, fysiologie, groei, ontwikkeling, reproductie of levensduur van een organisme, systeem of (sub)populatie, die resulteren in verminderde functionele capaciteit, compensatie van additionele stress of verhoogde gevoeligheid voor andere invloeden. Het gaat dus niet om hormoonverstoring op zichzelf. Variaties in hormoonniveaus zijn normaal; het gaat erom of een organisme zich aan veranderingen kan aanpassen of niet.
- Screeningsmethoden, zoals op cellen gebaseerde testsystemen, kunnen wel aangeven of verder testen in dierstudies nodig is, maar kunnen niet aantonen of iets toxisch is. Als oestrogene activiteit wordt aangetoond in screeningstesten, kan deze vaak niet bevestigd worden in wettelijk voorgeschreven proefdierstudies waarin gekeken wordt naar mogelijke effecten op de voortplanting.
- Wanneer regulatie alleen wordt gebaseerd op 'hazard' - de intrinsieke stofeigenschappen, zoals het vermogen van een stof om aan een hormoonreceptor te binden - zou dit extreme consequenties hebben. Daarom is het beter om, volgens de basisprincipes van risicobeoordeling, uit te gaan van het daadwerkelijke risico op basis van dierstudies én de blootstelling.
- De aanname dat er geen veilige drempel bestaat voor EDC's is gebaseerd op een klein aantal publicaties, terwijl er ook veel bewijs is dat zo'n drempel wél bestaat. Om bepaalde dosis-respons-relaties (bijvoorbeeld een U-vorm of bifasisch in plaats van de gebruikelijk sigmoïde curve) en het effect van zeer lage doses statistisch significant te kunnen aantonen zouden heel veel proefdieren nodig zijn, terwijl men juist naar minder dierproeven toe wil.
- Ondanks hoge en langdurige blootstelling aan 'de pil' laat deze zeer krachtige EDC geen ongewenste effecten zien op bevolkingsniveau, ook niet bij de foetussen die in de baarmoeder zijn blootgesteld aan de pil in zwangerschappen die ontstaan ondanks pilgebruik. Daarom is het onwaarschijnlijk dat minder krachtige chemische stoffen, waaraan blootstelling in veel lagere concentraties plaatsvindt, effect hebben.
- De dagelijkse blootstelling aan natuurlijke oestrogeen-equivalenten, bijvoorbeeld via voedsel (zoals isoflavonen uit soja) is ongeveer duizend keer hoger dan de blootstelling aan door de mens gemaakte EDC's.
- Epidemiologische studies leiden vaak tot tegengestelde conclusies. Zo laten kleinere onderzoeken soms een verband zien tussen bepaalde ziekten en blootstelling aan EDC's, terwijl uitgebreidere studies dat niet doen. Verschillende studies wijzen bijvoorbeeld juist op groei in vruchtbaarheid: spermagetallen lijken in Denemarken te groeien en zijn stabiel in Japan, Zweden en de USA. Na 20 jaar experimenteel en epidemiologisch onderzoek aan EDC's, en de ruim 150 miljoen euro die alleen al aan EU-onderzoek is gependend, is er nog geen duidelijke verband tussen blootstelling aan EDC's en achteruitgang van vruchtbaarheid aangetoond.

- EDC's vertonen grote verschillen in adsorptie, distributie, metabolisme en uitscheiding en in het exacte mechanisme van toxicologische werking. Daarom is het niet waarschijnlijk dat de effecten van verschillende EDC's bij elkaar kunnen worden opgeteld.

De 'alternatieve' school

- Hormonen hebben een belangrijke programmerende functie tijdens de ontwikkeling. Verstoring hiervan kan onherstelbare gevolgen hebben. Daarom is het nodig om gevoelige ontwikkelingsstadia, zoals de foetale ontwikkeling, het perinatale, kinder- en puber stadium, te identificeren.
- Duizenden studies tonen gezondheidseffecten aan van EDC's op dieren in het milieu en op laboratoriumdieren. Bovendien zijn er verbanden gelegd tussen EDC's en effecten in de mens. Er komen steeds meer hormoon-gerelateerde ziekten voor, en zowel dierproeven als epidemiologische studies wijzen op een verband tussen blootstelling aan EDC's en deze ziektes.
- Er zijn veel chemicaliën die een interactie kunnen aangaan met hormoonreceptoren, of de synthese of omzetting van hormonen kunnen beïnvloeden, maar slechts een klein gedeelte hiervan is getest in dierstudies.
- De principes van de klassieke toxicologie zijn gebaseerd op chemicaliën die geen hormoonverstoorders zijn. De gebruikelijke standaardtesten zijn weinig gevoelig voor hormoon-effecten. Dosis-respons-curves die juist bij lage niveaus effecten laten zien komen bij hormonen veel voor, zowel op cel- en organismeniveau als op populatieniveau. Dit betekent dat bij de risicobeoordeling effecten bij hoge doses niet zonder meer kunnen worden vertaald naar veel lagere doses.
- Het één voor één uitvoeren van klassieke risicobeoordeling, inclusief de benodigde dierproeven voor tienduizenden stoffen, is een uitstelstrategie van een 'vorige generatie' toxicologen. Er moeten snellere tools zoals *genomics*, *epigenetica*, *computational chemistry*, genexpressie, receptorbindingassays etc., worden ingezet.
- Effecten die niet als 'ongewenst' worden bestempeld kunnen toch serieuze gevolgen hebben voor een populatie. Een voorbeeld is een lichte verlaging van het IQ.
- Het is noodzakelijk helderder onderscheid te maken tussen wetenschap en beleid/politiek. De huidige regelgeving beschermt onvoldoende tegen de door de WHO/UNEP gesignaleerde wereldwijde bedreiging van de gezondheid. Uitstel van maatregelen is geen optie; het voorzorgprincipe geldt wanneer serieuze onherstelbare schade dreigt, en gebrek aan zekerheid is geen reden om kosteneffectieve maatregelen na te laten. Er zijn veel (technologische) manieren waarop de blootstelling aan EDC's verminderd kan worden. Door via wet- en regelgeving een markt voor deze technologieën te creëren kan industriële innovatie worden bevorderd.
- De redacteurs van de toxicologische tijdschriften zijn onvoldoende transparant over hun mogelijke belangenverstrengeling.

Tabel 1. Samengevatte standpunten

Klassieke school	Alternatieve school
Variatie in hormoonspiegels is normaal.	Verstoring kan tijdens ontwikkeling tot onomkeerbare effecten lijden.
Uitgebreide epidemiologische studies leveren geen hard bewijs voor samenhang tussen ziektes en blootstelling. Zelfs langdurige blootstelling aan hoge gehalten van de pil geeft geen ongewenste effecten.	Er komen steeds meer hormoon-gerelateerde ziektes voor. Soms is verband aangetoond met blootstelling aan EDC's. Veruit de meeste mogelijke EDC's zijn niet getest. Dit vraagt om voorzorg. Emissiereductie is technisch goed mogelijk.
EDC is gedefinieerd als ongewenst effect, aangetoond in dierstudie. Gecombineerd met een inschatting van de blootstelling dient dit de basis te zijn voor risicobeoordeling. Alleen beleid op basis van <i>hazard</i> is niet proportioneel.	Klassieke risicobeoordeling maakt onvoldoende gebruik van moderne technieken, en leidt tot onnodig uitstel van maatregelen.
Aantonen van afwijkende dosis-respons-relaties en de relevantie van lage doses is statistisch lastig en vraagt veel proefdieren.	Dosis-respons-relaties zijn bij hormonen soms afwijkend van vorm, met relatief hoge effecten bij lage concentraties. Dit maakt extrapolatie naar lagere doses voor risicobeoordeling moeilijk.

Betekenis voor de watersector

Het is van belang om op de hoogte te zijn en te blijven over deze nog lopende discussie.

Er is weinig debat over de effecten van (potentieel) hormoonverstorende stoffen op het ecosysteem; relevante effecten zijn waargenomen.

De relevantie van blootstelling van mensen aan mengsels van deze stoffen is bij de huidige concentraties onzeker. Deze onzekerheid beïnvloedt ook de publieke perceptie.

Blootstelling via water aan deze stoffen vormt voor de meeste stoffen maar een klein aandeel van de totale blootstelling van mensen aan deze stoffen. Zeker voor vetoplosbare stoffen speelt blootstelling via voeding een belangrijke rol. Alleen voor goed wateroplosbare stoffen, die lastig verwijderd kunnen worden met klassieke drinkwaterproductietechnieken, kan blootstelling via water een relevante blootstellingsroute vormen.

Door de drinkwaterbedrijven wordt veel geïnvesteerd in zuiveringstechnologie om potentieel hormoonverstorende stoffen terug te dringen. Voorbeelden zijn membraanbehandeling of oxidatieve waterbehandelingstechnieken. Deze worden met name toegepast op de productielocaties waar drinkwater gemaakt wordt uit oppervlaktewater. Ook in kwetsbaar grondwater worden steeds vaker lage gehalten aan medicijnen of potentieel hormoonverstorende stoffen aangetroffen. Omdat het hier om veel, maar kleine, productielocaties gaat, is de implementatie van aanvullende waterzuiveringstechnologie een flinke uitdaging.

In het bedrijfstakonderzoek van de drinkwaterbedrijven en aanpalende EU-projecten worden in vitro screeningsassays ontwikkeld. In combinatie met chemisch-analytische technieken worden deze in de watersector gebruikt voor prioritering van stoffen en stofgroepen voor

verder onderzoek en voor verdere risicobeoordeling. Ook worden deze assays ingezet om uitspraken te doen over de effectiviteit van technologieën voor het zuiveren van water.

Eind januari vond een rondetafelgesprek met de Tweede Kamer plaats over geneesmiddelen en waterkwaliteit. De watersector heeft toen aangedrongen op maatregelen zo vroeg mogelijk in de keten, om de belasting van het watersysteem met deze stoffen terug te brengen. Te denken valt daarbij aan het ontwerpen van zo 'groen' en afbreekbaar mogelijke stoffen, het betrekken van de milieurisico's bij de toelating van geneesmiddelen (bij toelatingskaders voor andere stoffen worden milieurisico's ook meegewogen), verandering in voorschrijfgedrag en gebruik, en het omgaan met restanten. Dergelijke maatregelen zijn ook relevant voor hormoonverstorende stoffen die geen geneesmiddel zijn. Als deze maatregelen worden doorgevoerd, zullen emissies van potentieel hormoonverstorende stoffen lager worden, maar niet helemaal verdwijnen.

Technologisch is het mogelijk de meeste stoffen efficiënt te verwijderen met de beschikbare technieken. Wel hangen verwijderingsefficiënties samen met de fysisch-chemische eigenschappen van een stof, en is bij oxiderende technieken het ontstaan van mogelijk giftige bijproducten een aandachtspunt. Deze behandelingstechnieken kunnen op diverse punten in de waterketen worden ingezet; *point-of-use*, *rwzi's* en/of drinkwaterproductielocaties. Gezien de onzekerheid over effecten en het bijhorende voorzorgsprincipe is het goed om, daar waar mogelijk, emissiereducerende maatregelen te nemen, in overeenstemming met het ALARA (as low as reasonable achievable)-principe uit het milieubeleid. Waar precies de juiste balans ligt tussen het voorzorgsprincipe en het proportionaliteitsbeginsel? Dat zal nog best even voer zijn voor discussie!

Literatuur

1. WHO/UNEP (2013) State of the science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012. Edited by Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT.
2. Dietrich DR, Von Aulock S, Marquardt H, Blaauboer B, Dekant W, Kehrer J, Hengstler J, Collier A, Gori GB, Pelkonen O, Lang F, Nijkamp FP, Stemmer K, Li A, Savolainen K, Hayes AW, Gooderham N, Harvey A. 2013a. Scientifically unfounded precaution drives European Commission's recommendations on EDC regulation, while defying common sense, well-established science and risk assessment principles. *Toxicol in Vitro* 27:2110-2114.
3. Nohynek GJ, Borgert CJ, Dietrich D, Rozman KK. 2013. Endocrine disruption: Fact or urban legend? *Toxicol. Lett.* 223:295-305
4. Testai E, Galli CL, Dekant W, Marinovich M, Piersma AH, Sharpe RM. 2013. A plea for risk assessment of endocrine disrupting chemicals. *Toxicology* 314: 51-59
5. Bergman A, Andersson AM, Becher G, Van Den Berg M, Blumberg B, Bjerregaard P, Bornehag CG, Bornman R, Brandt I, Brian JV, Casey SC, Fowler PA, Frouin H, Giudice LC, Iguchi T, Hass U, Jobling S, Juul A, Kidd KA, Kortenkamp A, Lind M, Martin OV, Muir D, Ochieng R, Olea N, Norrgren L, Ropstad E, Ross PS, Rudén C, Scheringer M, Skakkebaek NE, Söder O, Sonnenschein C, Soto A, Swan S, Toppari J, Tyler

- CR, Vandenberg LN, Vinggaard AM, Wiberg K, Zoeller RT. 2013a. Science and policy on endocrine disruptors must not be mixed: A reply to a "common sense" intervention by toxicology journal editors. *Environ. Health: A Global Access Science Source*: 12, Art nr 69
6. Bergman Å , Heindel JJ, Kasten T, Kidd KA, Jobling S, Neira M, Zoeller RT, Becher G, Bjerregaard P, Bornman R, Brandt I, Kortenkamp A, Muir D, Drisse MNB, Ochieng R, Skakkebaek NE, Byléhn AS, Iguchi T, Toppari J, Woodruff TJ. 2013b. The impact of endocrine disruption: A consensus statement on the state of the science. *Environ. Health Persp.* 121:A104-A106.
 7. Gore AC, Balthazart J, Bikle D, Carpenter DO, Crews D, Czernichow P, Diamanti-Kandarakis E, Dores RM, Grattan D, Hof PR, Hollenberg AN, Lange C, Lee AV, Levine JE, Millar RP, Nelson RJ, Porta M, Poth M, Power DM, Prins GS, Ridgway EC, Rissman EF, Romijn JA, Sawchenko PE, Sly PD, Söder O, Taylor HS, Tena-Sempere M, Vaudry H, Wallen K, Wang Z, Wartofsky L, Watson CS. 2013. Policy decisions on endocrine disruptors should be based on science across disciplines: A response to Dietrich et al. *Endocrinology* 154:3957-3960.
 8. Grandjean P, Ozonoff D (2013) Transparency and translation of science in a modern world. *Environmental Health* 12:70.
 9. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs Jr DR, Lee DH, Peterson Myers J, Shioda T, Soto AM, Vom Saal FS, Welshons WV, Zoeller RT. 2013. Regulatory decisions on endocrine disrupting chemicals should be based on the principles of endocrinology. *Repr. Tox.* 38:1-15.