



**Vlaanderen**  
is milieu

# Ontwikkeling van milieu-indicatoren gebaseerd op Humane Biomonitoringsresultaten in Vlaanderen



# **Ontwikkeling van milieu-indicatoren gebaseerd op Humane Biomonitoringsresultaten in Vlaanderen**

Jurgen Buekers, Ann Colles, Christa Cornelis,  
Rosette Van Den Heuvel, Greet Schoeters

VITO

**Studie uitgevoerd in opdracht van MIRA,  
Milieurapport Vlaanderen**

Onderzoeksrapport MIRA/2017/01  
VITO/2015/MRG/R/0406

Maart 2017

## DOCUMENTBESCHRIJVING

### **Titel**

Ontwikkeling van milieu-indicatoren gebaseerd op Humane Biomonitoringsresultaten in Vlaanderen

Dit rapport verschijnt in de reeks MIRA Ondersteunend Onderzoek van de Vlaamse Milieumaatschappij. Deze reeks bevat resultaten van onderzoek gericht op de wetenschappelijke onderbouwing van het Milieurapport Vlaanderen. Dit rapport is ook beschikbaar via [www.milieurapport.be](http://www.milieurapport.be).

### **Samenstellers**

Jurgen Buekers, Ann Colles, Christa Cornelis, Rosette Van Den Heuvel, Greet Schoeters  
VITO

### **Wijze van refereren**

Buekers J., Colles A., Cornelis Ch., Van Den Heuvel R. & Schoeters G. (2017), Ontwikkeling van milieu-indicatoren gebaseerd op Humane Biomonitoringsresultaten in Vlaanderen, studie uitgevoerd in opdracht van de Vlaamse Milieumaatschappij, MIRA, MIRA/2017/01, VITO, VITO/2015/MRG/R/0406.

### **Verantwoordelijke uitgever**

Michiel Van Peteghem, Vlaamse Milieumaatschappij

### **Vragen in verband met dit rapport**

Vlaamse Milieumaatschappij  
Milieurapportering (MIRA)  
Dokter De Moorstraat 24-26  
9300 Aalst  
tel. 053 72 67 35  
[mira@vmm.be](mailto:mira@vmm.be)

### **Depotnummer**

D/2017/6871/010

### **ISBN**

9789491385575

### **NUR**

973/943

### **Foto cover**

Shutterstock

## INHOUD

<b>SAMENVATTING</b>	<b>7</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>9</b>
<b>1 INLEIDING</b>	<b>10</b>
<b>2 DOELSTELLING</b>	<b>12</b>
<b>3 HUMANE BIOMONITORING (HBM)</b>	<b>13</b>
<b>3.1 DEFINITIE HBM</b>	<b>13</b>
<b>3.2 DOELSTELLINGEN HBM</b>	<b>13</b>
<b>3.3 VOORBEELDEN VAN HBM-PROGRAMMA'S</b>	<b>13</b>
3.3.1 BUITENLANDSE HBM-PROGRAMMA'S	14
3.3.2 VLAAMSE HBM-PROGRAMMA'S	16
<b>3.4 LEEFTIJDSCATEGORIEËN IN VERSCHILLENDE HBM-STUDIES</b>	<b>18</b>
<b>3.5 MATRICES GEBRUIKT IN VERSCHILLENDE HBM-STUDIES</b>	<b>18</b>
<b>3.6 CHEMICALIËN (POLLUENTEN, MILIEUVERVUILENDE STOFFEN) GEMETEN MET HBM</b>	<b>20</b>
<b>3.7 INVLOED VAN HBM OP BELEID</b>	<b>22</b>
3.7.1 VLAANDEREN	23
3.7.2 INTERNATIONAAL (REGELGEVING)	26
3.7.3 TOEKOMST VAN HET EUROPEES HBM-BELEID	29
<b>4 GEZONDHEIDSGERELATEERD TOEZICHT OP HET MILIEU: INDICATOREN</b>	<b>31</b>
<b>4.1 INDICATOREN IN ANDERE LANDEN</b>	<b>31</b>
VSA	31
ZWEDEN	31
CANADA	32
WHO	32
<b>4.2 CRITERIA VOOR INDICATOREN</b>	<b>33</b>
<b>4.3 INDICATORFICHES</b>	<b>34</b>
<b>5 TOETSINGSWAARDEN: HBM I, HBM II EN BIOMONITORING EQUIVALENTEN (BE)</b>	<b>36</b>
<b>5.1 DEFINITIE EN ONDERBOUWING</b>	<b>36</b>
<b>5.2 ONZEKERHEDEN EN AANDACHTSPUNTEN BIJ HET GEBRUIK VAN GEZONDHEIDSKUNDIGE TOETSINGSWAARDEN</b>	<b>39</b>
<b>6 SELECTIE VAN INDICATOREN HUMANE BIOMONITORING VOOR MILIEURAPPORTERING</b>	<b>41</b>
<b>6.1 MOTIVATIE EN CRITERIA VOOR DE SELECTIE VAN INDICATOREN HUMANE BIOMONITORING</b>	<b>41</b>
<b>6.2 GRAFISCHE VOORSTELLING EN INTERPRETATIE VAN DE BIOMERKERGEGEVENS</b>	<b>49</b>
<b>6.3 INDICATORENFICHES HUMANE BIOMONITORING</b>	<b>50</b>
BLOOTSTELLING AAN PERFLUOROCTAANZUUR (PFOA): CONCENTRATIES IN NAVELSTRENGSERUM VAN PASGEBORENEN (VLAANDEREN, FLEHS II-III)	52
BLOOTSTELLING AAN CADMIUM (Cd): CONCENTRATIES IN BLOED VAN JONGEREN (VLAANDEREN, FLEHS I-III)	54
BLOOTSTELLING AAN LOOD (Pb): CONCENTRATIES IN NAVELSTRENGBLOED VAN PASGEBORENEN (VLAANDEREN, FLEHS I-III)	57
BLOOTSTELLING AAN POLYCHLOORBIFENYLEN (PCB'S): CONCENTRATIES IN SERUM VAN JONGEREN (VLAANDEREN, FLEHS I-III)	60
BLOOTSTELLING AAN HEXACHLOORBENZEEN (HCB): CONCENTRATIES IN SERUM VAN VOLWASSENEN (VLAANDEREN, FLEHS I EN III)	63
BLOOTSTELLING AAN ARSEEN (As): CONCENTRATIES IN URINE VAN JONGEREN (VLAANDEREN, FLEHS II-III)	66

<b>7</b>	<b>ALGEMEEN BESLUIT EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN</b>	<b>70</b>
	<b>REFERENTIES</b>	<b>73</b>
	<b>AFKORTINGEN</b>	<b>80</b>
	<b>BIJLAGE 1 BESCHIKBARE INDICATOREN IN DE VSA, ZWEDEN EN CANADA EN VOLGENS DE WHO</b>	<b>81</b>
<b>1</b>	<b>INDICATOREN VSA</b>	<b>81</b>
<b>2</b>	<b>INDICATOREN ZWEDEN</b>	<b>86</b>
<b>3</b>	<b>INDICATOREN CANADA</b>	<b>88</b>
<b>4</b>	<b>INDICATOREN WHO</b>	<b>91</b>
	<b>BIJLAGE 2 SELECTIE HBM EN BE-WAARDEN VOOR INTERPRETATIE VAN BLOOTSTELLINGSBIOMERKERS</b>	<b>103</b>
<b>1</b>	<b>AANPASSINGEN TEN OPZICHTE VAN FEBRUARI 2016</b>	<b>103</b>
<b>2</b>	<b>AANPAK EN OVERZICHTSTABEL</b>	<b>103</b>
<b>3</b>	<b>UITWERKING PER STOF(GROEP)</b>	<b>108</b>
3.1	METALEN EN METALLOÏDEN	108
3.2	PERSISTENTE ORGANISCHE VERBINDINGEN (POP's)	115
<b>4</b>	<b>LIJST VAN AFKORTINGEN</b>	<b>119</b>
<b>5</b>	<b>REFERENTIES</b>	<b>120</b>

## Lijst van tabellen

Tabel 1. Leeftijdscategorieën in de verschillende nationale HBM-studies.....	18
Tabel 2. Matrices gebruikt in verschillende HBM-studies. ....	19
Tabel 3. Klassen van polluenten geanalyseerd in ten minste twee nationale HBM-studies. ....	21
Tabel 4. Overzicht van beschikbare HBM-indicatorfiches bij de verschillende landen. ....	33
Tabel 5. Overzicht informatie gezondheid gerelateerde milieu-indicatorfiche.....	35
Tabel 6. HBMI en HBMIII waarden volgens UBA (juni 2016). ....	38
Tabel 7. Overzicht van de blootstellingsmerkers waarvoor Vlaamse tijdstrends beschikbaar zijn en met indicatie van de beschikbaarheid van toetsingswaarden voor niet-carcinogene en carcinogene effecten. ....	43
Tabel 8. Criteria in rekening gebracht bij de selectie van de zes indicatorfiches. ....	45
Tabel 9. Overzicht van de biomerkers die momenteel niet geselecteerd werden als indicator, voorzien van een beknopte motivatie. ....	48
Tabel 10. Onzekerheidsscores op de GTW's gebruikt in de indicatorfiches.....	51

## Lijst van figuren

Figuur 1. Voorstelling van DPSIR-keten waarbij indicatoren horen onder voorstelling van de “Impact”.	11
Figuur 2. Tijdstrend van bloedloodconcentraties in kinderen in de VSA (Indicator B1 volgens NHANES). De mediaan en het 95 <sup>ste</sup> percentiel zijn gegeven. De beschouwde periode is 1976-2010.	26
Figuur 3. Relatie tussen kwik in urine en aantal tanden met amalgaamvullingen (Kolossa-Gehring et al., 2010).	27
Figuur 4. Kwik in urine van studenten in Duitsland voor de periode 1995-2013.	28
Figuur 5. Presentatie van BE en BE <sub>POD</sub> waarden die als afbakening dienen voor gebieden respectievelijk tussen lage en medium risico beoordeling en tussen medium en hoge risicobeoordeling.	37
Figuur 6. Grafische voorstelling van een indicator waarvoor gezondheidskundige toetsingswaarden beschikbaar zijn en waarbij data van verschillende campagnes voorgesteld zijn (FLEHS I, II en III).	49
Figuur 7. PFOA gemeten in navelstrengserum in twee Vlaamse HBM-campagnes (FLEHS II en III).	53
Figuur 8. Cadmium gemeten in bloed van jongeren in de drie Vlaamse HBM-campagnes (FLEHS I-III).	56
Figuur 9. Lood gemeten in navelstrengbloed bij pasgeborenen in de drie Vlaamse HBM-campagnes (FLEHS I-III).	59
Figuur 10. Som van PCB's (138+153+180) gemeten in serum van jongeren (14-15 jaar) in de drie Vlaamse HBM-campagnes (FLEHS I- III).	62
Figuur 11. HCB gemeten in serum van volwassenen (50-65 jaar) in twee Vlaamse HBM-campagnes (FLEHS I en III).	65
Figuur 12. Toxisch relevant arseen gemeten in urine van jongeren in twee Vlaamse HBM-campagnes (FLEHS II en III).	68
Figuur 13. Toxisch relevant arseen gemeten in urine van jongeren in twee Vlaamse HBM-campagnes (FLEHS II en III).	69



## Samenvatting

In deze studie werd een aanzet gegeven tot de ontwikkeling van humane biomonitoring (HBM) indicatoren in het kader van Milieurapportering in Vlaanderen (MIRA). Verschillende buitenlandse HBM-campagnes, en hierop gebaseerde bestaande indicatoren, werden doorgelicht. Informatie werd gevonden bij o.a. de Verenigde Staten, Canada, Zweden en de WereldgezondheidsOrganisatie (WGO). Op basis van wat in deze indicatoren vermeld stond en wat de leemtes waren, werden criteria verzameld die nuttig waren voor de ontwikkeling van de Vlaamse indicatoren. Tevens werd rekening gehouden met in de literatuur vermelde criteria aan welke een goede indicator moet voldoen (biologische, methodologische, maatschappelijke relevantie). Eén van de leemtes in de buitenlandse HBM-indicatoren is de afwezigheid van gezondheidkundige toetsingswaarden (GTW) uitgedrukt als lichaamsbelasting en een weergave van hoe de HBM-resultaten zich ten opzichte van deze waarden verhouden. Hieruit kan afgeleid worden of er mogelijk een gezondheidsrisico is. In de wetenschappelijke literatuur zijn er voor sommige chemische stoffen wel GTW's beschikbaar of kunnen deze mogelijk afgeleid worden uit toxicologische, epidemiologische data.

Voor de ontwikkeling van de Vlaamse indicatoren werd gekeken naar de biomerkers waarvoor er metingen gebeurden in meer dan één HBM-campagne zodat een evolutie in de tijd kon bepaald worden. Ook werd nagegaan of er mogelijk GTW's konden afgeleid worden, of indien niet, er corresponderende buitenlandse HBM data beschikbaar waren om toch een referentie te hebben. Er werden zes indicatorfiches ontwikkeld:

- 1) Perfluorooctaanzuur in navelstrengserum van pasgeborenen
- 2) Cadmium in bloed van jongeren
- 3) Lood in navelstrengbloed van pasgeborenen
- 4) Polychloorbifenylen (PCB's) in serum van jongeren
- 5) Hexachloorbenzeen in serum van volwassenen
- 6) Arseen in urine van jongeren

Indien beschikbaar, werden voor deze chemische stoffen de meest relevante GTW's geselecteerd/afgeleid zodat de HBM-data in perspectief konden geplaatst worden. Een eerste versie van dit rapport werd afgewerkt in januari 2016. Toen werd gesteld dat een ruimere discussie met experts en beleidsmakers over de te selecteren GTW's wenselijk was. In september 2016 werd daarom een expertenoverleg gehouden omtrent de te hanteren GTW's en de grafische weergave van de indicatoren. De resultaten van dit overleg werden gerapporteerd binnen het Steunpunt Milieu en Gezondheid (Cornelis *et al.*, 2016). De genomen beslissingen werden geïntegreerd in de huidige versie van het rapport.

In elke fiche is een omschrijving gegeven van de blootstelling en de mogelijke gezondheidseffecten. De evolutie in de tijd van de HBM data wordt geschetst. Verder wordt, indien mogelijk, het gezondheidsrisico besproken aan de hand van een vergelijking van de HBM-data met de GTW's. In afwezigheid van GTW's wordt een vergelijking gemaakt met HBM-data uit buitenlandse literatuur. Als laatste wordt het beleidskader besproken.

Naast deze zes geselecteerde indicatoren zijn er nog andere HBM-gegevens beschikbaar die interessant zijn om te vertalen naar indicatoren. Deze werden momenteel nog niet uitgewerkt wegens onvoldoende gegevens voor tijdstrends, technische complicaties of wetenschappelijke onzekerheden betreffende brongerichte informatie of beoordeling van de gezondheidsimpact.

## Summary

This study aimed at setting the scene for the development of human biomonitoring (HBM) indicators for Environmental Report Flanders (MIRA). Several foreign HBM campaigns were screened to gather useful information. A literature survey of already existing indicators from the US, Canada, Sweden and the WHO was performed. Based on these indicators (factsheets) and on the lacunas therein, useful criteria were gathered for the development of the Flemish indicators. Documents summarizing criteria on how a good indicator should look like were also screened (methodological, biological and social relevance). One of the lacunas of the HBM indicators from abroad, was the absence of health based benchmarks and how the HBM data relate to these. Based on this comparison, a health risk evaluation can be made. In the scientific literature health based benchmarks can be found or can be derived for some chemicals based on toxicological, epidemiological data.

For the development of the Flemish indicators, only those pollutants were selected for which measurements took place in more than one campaign, with the result that the evolution in time could be discussed, and for which health based benchmarks could be derived or if not, corresponding HBM data was available in foreign HBM campaigns to put the Flemish measurements in perspective. Six (according to scope) indicators were developed:

- 1) Perfluorooctanoic acid in cord serum of newborns
- 2) Cadmium in blood of adolescents
- 3) Lead in cord blood of newborns
- 4) Polychlorinated biphenyls (PCB's) in serum of adolescents
- 5) Hexachlorobenzene in serum of adults
- 6) Arsenic in urine of adolescents

For the selected pollutants, relevant health based benchmarks (HBBs) (based on BE or biomonitoring equivalents or German HBMI & HBMI values or toxicological/epidemiological data) were selected/derived in case data were available. In a first version of this report (January 2016), it was stated that a broad discussion with experts and policymakers about the chosen health based benchmarks would be necessary. An expert consultation was held in September 2016 to discuss the selection of HBBs and the graphical representation of the indicators. The results of this consultation were reported in a separate note (Cornelis *et al.*, 2016). The decisions taken were incorporated in the current version of the report.

For each indicator a description of the exposure and possible health effects is given. The evolution in time of the HBM data is drafted and the health risks discussed according to the relation to the health based benchmarks, when available. If no health-based benchmark is available, data can be compared with international results. The policy framework for each indicator was also shortly discussed.

In addition to these six selected indicators, other HBM data are available that are interesting to translate into indicators. These were not yet developed due to insufficient data on time trends, technical complications or scientific uncertainties concerning source relevance or health impact.

## 1 INLEIDING

---

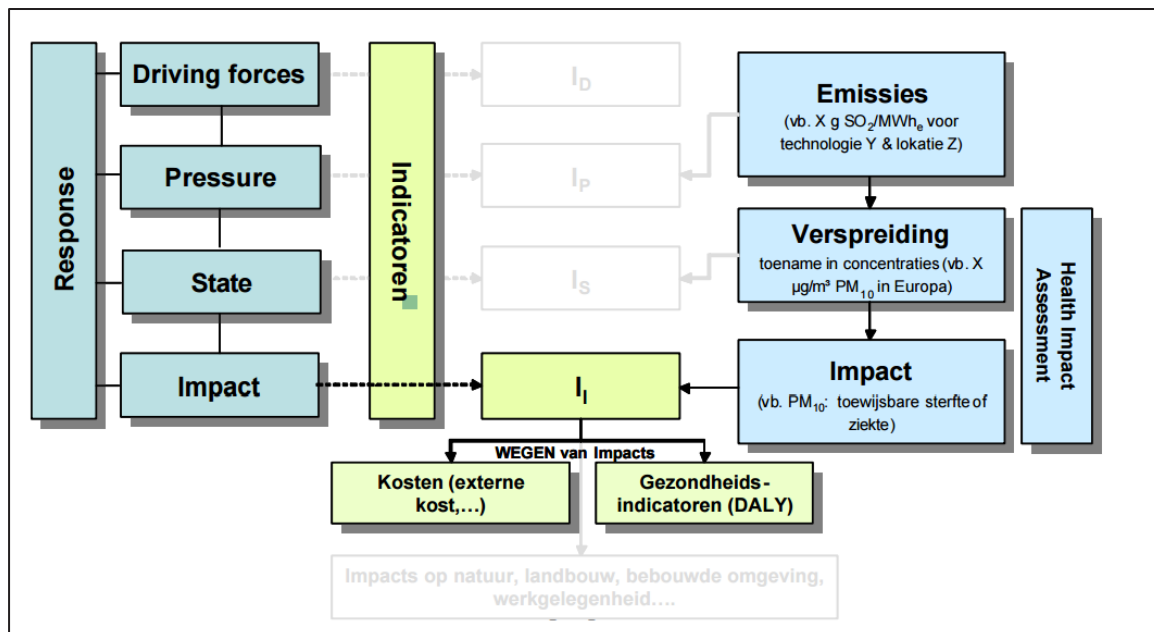
De kwaliteit van de leefomgeving heeft invloed op de mens. Na blootstelling aan milieuverstoringen kan de mens gezondheidseffecten ondervinden. De relatie tussen milieu en gezondheid is complex. Vaak liggen ook meerdere (milieu)factoren aan de basis van een gezondheidseffect. Eén van de methoden die gehanteerd wordt om de blootstelling van de mens aan milieuvervuilende stoffen (polluenten) in te schatten is Humane Biomonitoring (HBM).

Humane biomonitoring wordt door het Steunpunt Milieu en Gezondheid al sinds 2002 gebruikt voor opvolging van de blootstelling van de Vlaamse bevolking aan chemische stoffen. Hieronder valt ook de opvolging van milieublootstelling. De humane biomonitoringcampagnes van het Steunpunt Milieu en Gezondheid genereren biomerkergegevens voor een groot aantal milieuvervuilende stoffen, gaande van gekende historische polluenten tot nieuwe stoffen die meer recent in het milieu werden geïntroduceerd, en dit in verschillende leeftijdsgroepen. De bekomen resultaten kunnen vergeleken worden met beschikbare gezondheidkundige richtlijnen om de gezondheidsrelevantie in te schatten. Ook kunnen de resultaten in een aantal gevallen vergeleken worden met data uit buitenlandse HBM-campagnes, tussen leeftijdsgroepen om gevoelige populaties te detecteren, of over de jaren heen om tijdstrends op te volgen. De data kunnen in relatie gebracht worden met invloedsfactoren (vb. eten van groenten uit eigen tuin, aanwezigheid van loden drinkwaterleidingen etc.) die aangrijpingspunten voor beleid kunnen reflecteren. Deze veelheid van informatie op een compacte en bondige manier weergeven (bijvoorbeeld in de vorm van een milieu-indicator) vormt een hele uitdaging.

Deze studie heeft als doel milieu-indicatoren van HBM in Vlaanderen te ontwikkelen. De milieu-indicatoren brengen de milieudruk op de mens in kaart en om de oorzaken en gevolgen van de milieuproblemen te beschrijven wordt de milieuverstoringsketen (of DPSIR-keten: *Driving forces, Pressure, State, Impact, Response*; Figuur 1) gebruikt. Concreet voor indicatoren Milieu en Gezondheid gaat het om de “Impact” factor in de keten, m.a.w. indicatoren die een inschatting maken van de negatieve gevolgen van het milieu voor de volksgezondheid, de keten. Er wordt tevens aandacht besteed aan een grafisch aantrekkelijke en relatief eenvoudig te interpreteren voorstelling van de indicator.

## 1. Inleiding

Figuur 1. Voorstelling van DPSIR-keten waarbij indicatoren horen onder voorstelling van de "Impact".



## 2 DOELSTELLING

---

Deze studie focust op de ontwikkeling van (ver)nieuw(d)e indicatoren van humane biomonitoring in Vlaanderen in het kader van milieurapportering.

Doel van deze studie was:

- (1) Een beknopte literatuurstudie uitvoeren omtrent de *'state-of-the-art'* en toekomst van humane biomonitoring in het kader van milieurapportering in andere (Europese en/of niet-Europese) landen.
- (2) Een kritische evaluatie van de bestaande indicatoren humane biomonitoring en, in het bijzonder, een selectie van en/of voorstel voor nieuwe indicatoren, of combinatie van indicatoren.

## 3 HUMANE BIOMONITORING (HBM)

---

### 3.1 DEFINITIE HBM

Humane biomonitoring (HBM) wordt gedefinieerd als een methode om blootstelling van mensen aan chemicaliën te beoordelen (blootstellingsbiomarker) of de daarmee gepaarde effecten (effectbiomarker) en dit door het meten van de chemicaliën, hun metabolieten of reactieproducten in de mens (CDC, 2005). Een voordeel van HBM t.o.v. milieumetingen van pollutanten aan dewelke de mens is blootgesteld, is de meting van de interne blootstelling zodat er rekening gehouden wordt met alle blootstellingsbronnen (geïntegreerde blootstelling) en met beïnvloedende factoren zoals levensstijl. Er wordt tevens rekening gehouden met persoonskarakteristieken zoals leeftijd, geslacht, metabolisme en eventueel opstapeling in de tijd. Er kan worden gemeten in verschillende matrices, o.a. bloed, urine, speeksel, uitgeademde lucht, haar, nagels en zweet. Moderne analysetechnieken laten toe van een groot spectrum van chemicaliën te meten bij zeer lage concentraties.

### 3.2 DOELSTELLINGEN HBM

Enkele doelstellingen van HBM kunnen zijn: de spreiding meten van de blootstelling aan een pollutant in een (sub)populatie; het detecteren van aandachtspunten zoals tijdstrends of ruimtelijke patronen; efficiënt monitoren van een beleidsinterventie om de blootstelling en effecten aan schadelijke chemische stoffen te reduceren; het prioriteren van risico's; het opvolgen van blootstelling en effect in hotspots; het identificeren van hoog blootgestelde subgroepen; het ondersteunen van bevolkingsonderzoek (WHO, 2015).

### 3.3 VOORBEELDEN VAN HBM-PROGRAMMA'S

Hieronder worden enkele Vlaamse en buitenlandse HBM-campagnes toegelicht. Buitenlandse HBM-studies werden geselecteerd op basis van volgende kenmerken: een goed uitgewerkt programma, een voldoende grote studiepopulatie (meer dan 1 000 deelnemers) en de toegang tot gepubliceerde resultaten.

### 3. Humane Biomonitoring (HBM)

---

#### 3.3.1 BUITENLANDSE HBM-PROGRAMMA'S

Het langst lopende HBM-programma en daarmee gepaarde voedingsonderzoek is het *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES<sup>1</sup>)*, uitgevoerd door het *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* en het *National Center for Health Statistics (NCHS)* in de VSA. Dit programma loopt sinds 1971 (Yetley & Johnson, 1987; Wright *et al.*, 2007).

In Duitsland bestaan sinds 1985 de nationale *German Environmental Surveys (GerES)* campagnes (Schulz *et al.*, 2007). Parallel hieraan werd de *Environmental Specimen Bank (ESB)* of biobank<sup>2</sup> opgericht, die (historische) stalen bevat met bloed, plasma, urine, speeksel en haar (Kolossa-Gehring *et al.*, 2012). De ESB vormt een belangrijk onderdeel van het Duitse milieuobservatiesysteem dat als wetenschappelijke basis gebruikt wordt door het Duits Federaal Ministerie van Milieu, Natuurbehoud, Gebouwen en Nucleaire veiligheid (BMUB) voor het monitoren van de effectiviteit van beleidsmaatregelen.

De **WHO**<sup>3</sup> monitort reeds geruime tijd persistente organische polluenten (POP's; *Persistent Organic Pollutants*) in moedermelk in de Europese Unie (EU). De bewaking hiervan moet voortgezet worden in het kader van de Stockholm conventie (UNEP, 2015) en de Parma verklaring (WHO, 2010), welke formeel de gezondheid van kinderen beschermt door de blootstelling aan gevaarlijke polluenten zoals hormoonverstoorders te verminderen. Internationaal werden maatregelen ingevoerd onder de Stockholm conventie om de blootstelling aan POP's te verminderen.

In Frankrijk is er het *Etude nationale Nutrition Santé (ENNS)* onderzoek dat patronen in voedingsgewoontes, voedingsstatus en fysieke activiteit beschrijft en biomerkers meet in de gehele bevolking (3-74 jarigen). Het HBM-programma wordt geïmplementeerd door het *Institute for Public Health Surveillance (InVS<sup>4</sup>)*. De *Esteban cross-sectional survey* is een onderdeel van het ENNS waarin referentiewaarden<sup>5</sup> van biomerkers voor de blootstelling aan chemische stoffen vastgesteld worden, tijdstrends en de impact van beleidsmaatregelen geanalyseerd worden en de impact van beleidsmaatregelen, om de blootstelling aan deze stoffen te verminderen, gemonitord wordt<sup>6</sup>. Daarnaast is er de studie *Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance (ELFE)* die de ontwikkeling van een cohorte kinderen opvolgt en de gevolgen van blootstelling aan polluenten (o.a. pesticiden) gedurende de prenatale fase en de kindertijd bestudeert voor neurocognitieve en reproductieve effecten.

---

<sup>1</sup> <http://wwwn.cdc.gov/Nchs/Nhanes/Search/DataPage.aspx?Component=Laboratory&CycleBeginYear=2011>

<sup>2</sup> <http://www.umweltprobenbank.de/en/documents/investigations/analytes>

<sup>3</sup> <http://www.who.int/foodsafety/chem/POPtechnicalnote.pdf>

<sup>4</sup> <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Biosurveillance/Index-de-A-a-Z>

<sup>5</sup> Referentiewaarden worden gebruikt om de verdeling van een variabele in een populatie bij achtergrond blootstelling weer te geven (bijvoorbeeld P<sub>50</sub>: 50 % van de populatie heeft een waarde die kleiner is dan de P<sub>50</sub>). Door o.a. wijzigingen in het milieu kunnen referentiewaarden wijzigen en is het nodig om deze continu op te volgen en te actualiseren.

<sup>6</sup> voorbeeld: <http://www.actu-environnement.com/ae/news/pesticides-population-impregnation-Invs-etude-PCB-organochlores-organophosphores-pyrethrinoides-18433.php4>



Het **BIOAMBIENT.ES** programma<sup>7</sup> in Spanje is een cross-sectionele<sup>8</sup> studie ontworpen om alle geografische gebieden, geslacht, en beroepssectoren te dekken om een representatieve steekproef van de Spaanse beroepsbevolking te verkrijgen (Pérez-Gómez *et al.*, 2013). Studie personen van 16 jaar of ouder werden gerekruteerd tussen maart 2009 en juli 2010. De niveaus van de volgende stoffen werden geanalyseerd in bloed en urinestalen: PBDE's, cotinine, metalen (Cd, Pb en Hg), organochloorpesticiden, PAK metabolieten en PCB's. De studie werd uitgevoerd met als doel om referentiewaarden van blootstelling aan chemische stoffen (namelijk PCB's, Pb en Hg) te genereren.

*Czech Republic-Human Biomonitoring Project (CZ-HBM)*<sup>9</sup> is een beperkte cross-sectionele studie van de (voor)stedelijke bevolking in de Tsjechische Republiek en omvat twee perioden: (1) 1994-2003 en (2) 2005-2009. CZ-HBM is een onderdeel van het nationale milieu en gezondheid monitoring systeem gefinancierd door het Tsjechische Ministerie van Gezondheid.

**Zweden** heeft een lange geschiedenis van milieumonitoring waaraan een gezondheidsmonitoringprogramma verbonden is. HBM-gegevens worden hierin gebruikt als indicatoren voor de kwaliteit van het milieu. Sinds 1993 coördineert het Zweedse *Environmental Protection Agency* (Zweedse EPA) gezondheidsgerelateerde milieumonitoring met als doel de menselijke blootstelling aan milieufactoren te evalueren, trends in de tijd op te volgen en effecten van interventies te evalueren. Hierbij zijn verschillende nationale agentschappen en instituten betrokken. Het *Institute of Environmental Medicine* (IMM) is verantwoordelijk voor de humane monitoringgegevens<sup>10</sup>.

In Canada is de *Canadian Health Measures Survey*<sup>11</sup> (**CHMS**) een nationaal biomonitoringsonderzoek opgestart in 2007 en nog steeds lopend (in 2015 werd de 4<sup>de</sup> twee jaren cyclus van het onderzoek gestart). Om te focussen op gevoelige groepen (zwangere vrouwen en baby's) werd de studie *Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals* (MIREC) opgestart.

Een **Europese humane biomonitoring** pilootstudie werd opgericht in het kader van de EU-projecten *DEMOstration of a study to COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale* (DEMOCOPHES) en *COnsortium to Perform Human biomonitoring survey on a European Scale* (COPHES). In 17 Europese landen werden milieuverontreinigende stoffen gemeten om in heel Europa vergelijkbare waarden van een aantal biomerkers te verkrijgen door middel van gemeenschappelijke protocollen en strategieën. De studie diende als een

---

<sup>7</sup> [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-organizacion/fd-estructura-directiva/fd-subdireccion-general-servicios-aplicados-formacion-investigacion/fd-centros-unidades/fd-centro-nacional-sanidad-ambiental/fd-servicios-cientifico-tecnicos\\_sanidad-ambiental/CNSA\\_PUBLICACIONES/CNSA\\_PUBLICACIONES\\_TOXI.shtml](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-organizacion/fd-estructura-directiva/fd-subdireccion-general-servicios-aplicados-formacion-investigacion/fd-centros-unidades/fd-centro-nacional-sanidad-ambiental/fd-servicios-cientifico-tecnicos_sanidad-ambiental/CNSA_PUBLICACIONES/CNSA_PUBLICACIONES_TOXI.shtml)

<sup>8</sup> Cross-sectionele studie: Bij transversaal (cross-sectioneel) onderzoek wordt ieder individu in een groep éénmaal en op hetzelfde tijdstip geobserveerd of gemeten.

<sup>9</sup> <http://www.szu.cz/topics/environmental-health/environmental-health-monitoring>

<sup>10</sup> <http://www.imm.ki.se/Datavard/index.htm>

<sup>11</sup> <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/contaminants/human-humaine/index-eng.php>

demonstratieproject voor de ondersteuning van het milieu en gezondheidsbeleid in Europa (Aerts & Casteleyn, 2015).

#### 3.3.2 VLAAMSE HBM-PROGRAMMA'S

Sinds 2002 organiseert het Steunpunt Milieu en Gezondheid in opdracht van de Vlaamse overheid Vlaamse HBM-campagnes, namelijk de *Flemish Environment and Health Study (FLEHS)*: FLEHS I (2002-2006; focus op klassieke pollutanten), FLEHS II (2007-2011; focus op Vlaamse referentiewaarden en metingen in twee hotspots) en FLEHS III (2012-2015; focus op Vlaamse referentiewaarden en metingen in één hotspot)(Schoeters *et al.*, 2012).

Hieronder wordt een gedetailleerd overzicht gegeven van de verschillende Vlaamse HBM-campagnes:

##### - FLEHS I

- Periode: 2002-2006
- Doelstelling: nagaan of er in Vlaanderen meetbare signalen zijn van milieuvervuiling in de mens, of deze signalen in Vlaanderen geografische verschillen vertonen en nagaan of deze signalen geassocieerd zijn met vroegtijdige gezondheidseffecten.
- Studiegebied: acht verschillende aandachtsgebieden met specifieke bronnen verspreid over Vlaanderen (agglomeraties Gent en Antwerpen, havengebieden (Gent en Antwerpen), afvalverbrandingsovens, de fruitstreek, het landelijk aandachtsgebied, regio Olen (non-ferro industrie), Albertkanaalzone (chemische industrie)).
- Drie studiepopulaties:
  - Pasgeborenen (n=1196)
  - Jongeren (14-15 jaar) (n=1679)
  - Volwassenen (50-65 jaar) (n=1583)
- Polluenten
  - Persistente organische pollutanten (POP's)
  - Zware metalen
  - PAK's-merker
  - Benzeenmerker
- Matrix: navelstrengbloed, perifere bloed en urine

##### - FLEHS II

- Periode: 2007-2011
- Doelstelling: bepalen van referentiewaarden voor Vlaanderen en vergelijking met HBM-resultaten bij inwoners van gebieden met een specifieke milieudruk (hotspots).
- Studiegebied:
  - Referentiecampagnes: heel Vlaanderen
  - Hotspots: Genk-Zuid en regio Menen

- Referentiecampagne: drie studiepopulaties:
    - Pasgeborenen (n=255)
    - Jongeren (14-15 jaar) (n=210)
    - Volwassenen (20-40 jaar) (n=204)
  - Polluenten:
    - POP's
    - Zware metalen
    - PAK's-merker
    - Benzeenmerker
    - Gebromeerde vlamvertragers
    - Plastiekcomponenten
    - Recente pesticiden
    - Perfluorverbindingen
    - zonnefilters
    - Persoonlijke hygiëneproducten
    - Tabaksrook
  - Matrix: navelstrengbloed, perifere bloed, urine en haar
- **FLEHS III**
- Periode: 2012-2015
  - Doelstelling: bepalen van referentiewaarden voor Vlaanderen en vergelijking met HBM-resultaten bij inwoners van gebieden met een specifieke milieudruk (hotspots).
  - Studiegebied:
    - Referentiecampagnes: heel Vlaanderen
    - Hotspot: Gentse kanaalzone
  - Referentiecampagnes: drie studiepopulaties
    - Pasgeborenen (n=280)
    - Jongeren (14-15 jaar) (n=208)
    - Volwassenen (50-65 jaar) (n=209)
  - Polluenten:
    - POP's
    - Zware metalen
    - PAK's-merker
    - Benzeenmerker
    - Recente pesticiden
    - Perfluorverbindingen
    - Plastiekcomponenten
  - Matrix: navelstrengbloed, perifere bloed, urine, ademlucht en -condensaat, haar en nagels

Voor het vergelijken van resultaten of het bepalen van tijdstrends moet rekening worden gehouden met de aard van de biomerker (1), de matrix (2) en de leeftijdsgroep (3) waarin de biomerker gemeten werd.

### 3. Humane Biomonitoring (HBM)

- (1) Aard van de biomerker: de blootstellingstermijn die de biomerker weerspiegelt (enkele dagen, enkele maanden, enkele jaren) kan bijvoorbeeld van belang zijn, alsook het lipofiel of hydrofiel karakter van de biomerker.
- (2) Matrix: eenzelfde biomerker gemeten in een andere matrix kan een andere blootstellingstermijn weerspiegelen. Bij het vergelijken van tijdstrends wordt dus best steeds dezelfde biomerker in dezelfde matrix beschouwd.
- (3) Leeftijdsgroep: sommige biomerkers kunnen opstapelen in het lichaam en dus leiden tot hogere concentraties in oudere leeftijdsgroepen. In dit geval is het aangewezen om bij tijdstrends dezelfde leeftijdsgroep te beschouwen.

#### 3.4 LEEFTIJDSCATEGORIEËN IN VERSCHILLENDE HBM-STUDIES

Verschillende leeftijdscategorieën worden gemonitord in de HBM-studies (Tabel 1). In sommige studies is er aandacht voor volwassenen en adolescenten terwijl andere focussen op kinderen of nog meer gevoelige groepen (pasgeborenen).

Omdat o.a. blootstelling, metabolisme, nadelige gezondheidseffecten en gezondheidskundige toetsingswaarden afhankelijk zijn van de leeftijd, is het nuttig om verschillende leeftijdsgroepen te beschouwen, waaruit dan bijvoorbeeld de meest kritische kan gebruikt worden om voor te stellen in een indicator.

Tabel 1. Leeftijdscategorieën in de verschillende nationale HBM-studies.

Doelgroepen	HBM-campagne						
	NHANES (VSA)	CHMS (Canada)	GerES (Duitsland)	FLEHS (Vlaanderen)	ENNS (Frankrijk)	CZ-HBM (Tsechië)	BIOAMBIE NT.ES (Spanje)
Volwassenen (≥18j)	x	X	x	x	x	X	x
Adolescenten (13-17j)	x	X	x	x	x		x
Kinderen (3-12j)	x	x	x		x	X	
Moeder-pasgeborenen				x		X	

Bron: Choi *et al.* (2015b)

#### 3.5 MATRICES GEBRUIKT IN VERSCHILLENDE HBM-STUDIES

Verschillende biologische matrices (bv. bloed, urine, haar, nagels, moedermelk, ademlucht) worden gebruikt om pollutanten in te meten (Tabel 2) (Alves *et al.*, 2014). De keuze van de meest geschikte matrix is afhankelijk van verschillende factoren. De fysicochemische eigenschappen van de te onderzoeken molecule en de blootstellingsweg (inademing, voeding, huidcontact) bepalen het metabolisme en de excretieroutes, welke de selectie van de gepaste matrix bepaalt. Daarnaast kan de keuze van de matrix ook afhangen van het tijdsvenster dat beschouwd wordt. Zo is cadmium in urine een maat voor de totale lichaamsconcentratie opgestapeld gedurende verschillende jaren, terwijl cadmium in bloed een beeld geeft van de meer recente plus de geaccumuleerde blootstelling. De halfwaardetijd

### 3. Humane Biomonitoring (HBM)

van cadmium in urine bedraagt namelijk 10-40 jaar, terwijl deze voor cadmium in bloed gelijk is aan 1-3 maanden. De keuze van de matrix kan dus afhankelijk zijn van de vraagstelling of van de te evalueren maatregelen. Ook de kritische doelgroep kan een rol spelen in de keuze van de matrix. Zo wordt bij pasgeborenen voornamelijk gemeten in navelstrengbloed of kan bij kleine kinderen de voorkeur gegeven worden aan minder invasieve staalname.

Alle HBM-studies hebben bloedstalen verzameld. Bloed is voor veel pollutanten de te verkiezen matrix omdat het in contact staat met heel het lichaam en in evenwicht is met de organen en weefsels waarin chemicaliën zich opstapelen. Een nadeel ervan is dat de staalname van bloed invasief is terwijl dit niet zo is voor bijvoorbeeld urine.

Tabel 2. Matrices gebruikt in verschillende HBM-studies.

HBM-studie	Matrices				
	Bloed	Urine	Haar	Moedermelk	Tanden
NHANES (VSA)	x	x	X	X	x
CHMS (Canada)	x	x	X	X	
GerES (Duitsland)	x	x	X	X	
FLEHS (Vlaanderen)	x	x	X	*	
ENNS (Frankrijk)	x	x			
CZ-HBM (Tsechië)	x	x	X	X	x
BIOAMBIENT.ES (Spanje)	x	x			

Bron: Choi *et al.* (2015a)

\* Vlaanderen doet mee aan WHO moedermelkcampagnes.

De matrices waarin de biomerkers gemeten worden in de FLEHS-campagnes vertonen grote overeenkomsten met andere grote nationale HBM-campagnes. Dit laat toe de situatie in Vlaanderen te vergelijken met deze in de andere landen. Dit kan nuttig zijn indien geen gezondheidkundige toetsingswaarden beschikbaar zijn of ter evaluatie van de effecten van Vlaamse en buitenlandse beleidsmaatregelen.

#### 3.6 CHEMICALIËN (POLLUENTEN, MILIEUVERVUILENDE STOFFEN) GEMETEN MET HBM

Enkele voorbeelden van polluenten die via humane biomonitoring (met focus op kinderen) bepaald worden zijn (WHO, 2015):

- (1) Metalen (lood, cadmium, kwik (totaal en methylkwik), arseen)
- (2) Organische polluenten gemeten in bloed en/of moedermelk:
  - Perfluorverbindingen (PFC's)
  - Organochloorpesticiden
  - Polygechloreerde dibenzo-dioxines (PCDDs), dibenzofuranen (PCDF's) en bifenyl verbindingen (PCB's)
  - Polygebromeerde difenylethers (PBDE's)
- (3) Organische verbindingen en afgeleide metaboliëten gemeten in urine:
  - Niet-persistente pesticiden en herbiciden
  - Bisphenol A (BPA)
  - Parabenen
  - Ftalaten
  - Vluchtige organische verbindingen (VOCs)
  - Polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK's)

Tabel 3 geeft een overzicht van de verschillende klassen van polluenten gemeten in de HBM-studies in de VSA, Canada, Duitsland, Vlaanderen, Frankrijk, Spanje en Tsjechië.

De meeste HBM-campagnes zijn gestart met de 'klassieke' milieuvervuilende stoffen zoals zware metalen en persistente organische polluenten (POP's) zoals dioxines, PCB's en organochloorpesticiden zoals DDT. Stilaan werden ook andere componenten, waarrond de bezorgdheid voor de invloed op de volksgezondheid toenam, toegevoegd. Voorbeelden hiervan zijn onder andere recente pesticiden, vlamvertragers en plasticcomponenten. De biomerkers die in studies worden opgenomen, zijn ook afhankelijk van de bevoegdheid van de financierende overheden en van de beschikbare budgettaire ruimte.

### 3. Humane Biomonitoring (HBM)

Tabel 3. Klassen van pollutanten geanalyseerd in ten minste twee nationale HBM-studies.

Klasse pollutant	HBM-campagne						
	NHANES (VSA)	CHMS (Canada)	GerES (Duitsland)	FLEHS (Vlaanderen)	ENNS (Frankrijk)	CZ-HBM (Tsjechië)	BIOAMBIENT.ES (Spanje)
Metalen	x	x	x	x	x	X	x
PCB's	x	x	x	x	x	X	x
Cotinine	x	x	x	x		X	x
Organochloorverbindingen (insecticides)	x	x	x	x	x	X	x
PAK's	x	x	x	x			x
Pyrethroiden (insecticides)	x	x	x	x	x		
Natuurlijke fenolen	x	x	x	x			
Organofosfaatverbindingen (insecticides)	x	x	x	x	x		
Gechloreerde fenolen	x	x	x	x	x		
PBDE's (vlamvertragers)	x	x		x			x
Ftalaten	x	x		x			
PFC's (perfluorcomponenten)	x	x		x			
Acrylamide	x	x					
Carbamaten (insecticides)	x	x					
VOCs (vluchtige organische componenten)	x	x					
Dioxines (PCDDs)	x			x*			
Furanen (PCDF's)	x			x*			

Bron: Choi *et al.* (2015b)

\* In de Vlaamse FLEHS-studies werd de Calux-assay gebruikt als maat voor biologische activiteit van dioxineachtige stoffen.

#### 3.7 INVLOED VAN HBM OP BELEID

Grootschalige humane biomonitoringsprogramma's (o.a. VSA, Canada, Duitsland, Tsjechië, Frankrijk ...) werden geïnitieerd op vraag van en worden gefinancierd door de nationale of regionale overheden. Het betreft cross-sectionele studies met als doel het in kaart brengen van de blootstelling van de algemene bevolking aan milieupolluenten, de opvolging van de blootstelling in de tijd (surveillance systeem), het genereren van referentiewaarden en het opvolgen van tijdstrends als gevolg van beleidsacties.

Beleid is een zeer breed begrip. Afhankelijk van de beleidsfunctionaliteit die beschouwd wordt, zal HBM hierin een andere rol vervullen. Bijvoorbeeld:

- Beleid gericht op het vastleggen van gezondheidkundige normen of richtwaarden.  
In deze vorm van beleid zullen vooral resultaten uit toxicologische studies, dierproefstudies of *in vitro* studies data aanleveren waarvan gezondheidkundige advieswaarden kunnen worden afgeleid. In deze studies wordt gewerkt in laboratoriumomstandigheden en met oplopende concentratiereeksen van bepaalde schadelijke stoffen. Epidemiologische studies of HBM bij de algemene bevolking geven aanvullende informatie over waargenomen biologische effecten of gezondheidseffecten bij reële blootstelling in de algemene populatie en ondersteunen op die manier de bevindingen uit de toxicologische studies.
- Beleid gericht op het formuleren van reductiemaatregelen of remediërende maatregelen.  
Om deze vorm van beleid te ondersteunen, zullen de HBM-gegevens gecombineerd worden met andere gegevens zoals nabijheid van bronnen, emissiedata, voedingsgegevens, gedragspatronen (zoals bijvoorbeeld roken, stoken), gegevens over de woningcondities, enz. Associaties tussen HBM-gegevens en deze gegevens of interpretatie van HBM-gegevens via modellering van blootstelling laten toe maatregelen te definiëren die kunnen leiden tot een verminderde blootstelling en/of een betere gezondheid.
- Beleid onder de vorm van screening en opvolging.  
De HBM-gegevens op zich geven een beeld van de actuele toestand van de beschouwde biomarker in de studiepopulatie. Dit laat toe om een idee te krijgen over de huidige toestand, het verloop in de tijd op te volgen, invloed van maatregelen na te gaan door metingen voor en na de ingreep, gevoelige subpopulaties te identificeren, hoog blootgestelde groepen te identificeren, geografische clusters of hotspots te identificeren, enz. Dit laat toe om beleid bij te sturen of specifieker te ontwikkelen in bepaalde regio's, voor bepaalde doelgroepen of voor bepaalde milieustressors.



#### 3.7.1 VLAANDEREN

In Vlaanderen heeft het HBM programma al geleid tot verschillende (milieu)maatregelen en sensibilisatiecampagnes. Hierna staan enkele voorbeelden.

##### → FLEHS-campagnes

De Vlaamse HBM-campagnes van het Steunpunt Milieu en Gezondheid leveren een grote hoeveelheid aan informatie over milieu en gezondheid. De doorwerking naar beleid is echter niet altijd eenvoudig. Daarom werd in het kader van het Steunpunt Milieu en Gezondheid 'het faseplan' ontwikkeld, een procedure om de resultaten van HBM-campagnes verder te interpreteren en te vertalen naar beleidsacties op een transparante, systematische en participatieve manier. Het Faseplan is m.a.w. een vervolgtraject op HBM-onderzoek, waarin zowel wetenschappers, beleidsmakers als maatschappelijke stakeholders participeren en waarbij verschillende aspecten beschouwd worden zoals de (gezondheidskundige) ernst van de resultaten, de oorzaken achter verhoogde waarden, mogelijke oplossingen voor geïdentificeerde problemen en prioriteiten voor beleid. De HBM-gegevens uit de FLEHS-campagnes worden in het faseplan gecombineerd met milieugegevens, brongegevens, vragenlijsten, data uit andere databanken, literatuurgegevens en expertadvies. Na elke HBM-campagne werd een faseplan-procedure opgestart om de verdere interpretatie en de vertaling naar beleidsacties mogelijk te maken. Deze procedures resulteerden in volgende actieplannen van de Vlaamse overheid:

- FLEHS I:
  - Pilotproject Faseplan DDE: dit resulteerde in twee acties, namelijk i) een inzamel- en sensibiliseringsactie met betrekking tot pesticiden en ii) verder onderzoek naar de huidige en historische opnameroute van DDT.
  - Faseplan POP's in het landelijk aandachtsgebied: het actieplan bevat vijf actiepunten rond gecoördineerd beleid inzake afvalverbranding en kachels, vijf acties rond opvolging van dioxines en PCB's in mens en milieu, één actie rond sensibilisatie over open vuren en verbrandingstoestellen en één actie rond lokaal geteelde voeding (zie actieplan<sup>12</sup>).
  - Faseplan astma en allergie in steden: dit actieplan bevat twee acties rond systematische inventarisatie van Vlaamse gegevens, één actie rond effectgerichte milieumetingen, drie acties rond sensibiliseren en informeren van doelgroepen over ventileren, drie acties rond binnenmilieukwaliteit van scholen en kinderdagverblijven, één actie rond binnenmilieukwaliteit van duurzame gebouwen, twee acties rond gezondheidsimpact van verkeersblootstelling, drie acties rond sensibiliseren en informeren van doelgroepen over verkeer en gezondheid, één actie rond betere detectie van astma op school (zie actieplan<sup>13</sup>).

---

<sup>12</sup> <http://www.lne.be/themas/milieu-en-gezondheid/acties/faseplan/actieplan-gechloreerde-verbindingen/beleidsantwoord-fase-2>

<sup>13</sup> <http://www.lne.be/themas/milieu-en-gezondheid/acties/faseplan/actieplan-gechloreerde-verbindingen/beleidsantwoord-fase-2>

- FLEHS II:
  - Faseplan hotspots:
    - Regio Menen: de HBM-campagne in de regio Menen heeft , naast ondersteuning van reeds lopend beleid, geleid tot 15 nieuwe acties, waaronder bronaanpak (2), opvolging in de mens (2), opvolging in het leefmilieu (4) en zeven acties rond communicatie en educatie (actieplan Menen<sup>14</sup>).
    - Genk-Zuid: de HBM-campagne in Genk-Zuid heeft, naast ondersteuning van reeds lopend beleid, geleid tot 12 nieuwe acties, waaronder bronaanpak (3), opvolging in de mens (4), opvolging in het leefmilieu (4) en één actie rond communicatie en educatie (actieplan Genk-Zuid<sup>15</sup>).
  - Faseplan genotoxiciteit in relatie tot PAK's: gegevens rond genotoxiciteit en PAK's uit de referentiecampaagnes van FLEHS II hebben geleid tot zes acties rond externe blootstelling, twee acties rond interne blootstelling, één actie rond PAK's en sociaaleconomische status, vier acties rond vroege merkers voor biologische effecten en vijf acties rond informeren en sensibiliseren (actieplan genotoxiciteit en PAK's<sup>16</sup>).
- FLEHS III:
  - Faseplan Gentse kanaalzone: lopende.

#### → Actieplan Cadmium voor de Noorderkempen<sup>17</sup>

De activiteit van non-ferrobedrijven in de Noorderkempen heeft geleid tot een historische belasting van het milieu met onder meer cadmium en arseen. De blootstelling van de bevolking en de mogelijke gezondheidseffecten werden al bestudeerd in de jaren 80 (Cadmibel-studie 1985-1989) en in de jaren 90 (PheeCad-studie 1991-1994). Deze informatie vormde onder meer de basis voor beleidsmaatregelen (waaronder adviezen naar de bevolking). Het Actieplan Cadmium kwam er naar aanleiding van de Lancet-publicatie over de link tussen milieublootstelling aan cadmium en de ontwikkeling van longkanker in de Kempen (Nawrot *et al.*, 2006). Het actieplan cadmium heeft als doelstelling de cadmiumproblematiek in Vlaanderen in kaart te brengen en een overzicht te geven van de maatregelen die worden genomen om dit probleem op te lossen. In dit plan worden 42 acties opgelijst om de cadmiumproblematiek in de Noorderkempen en op andere plaatsen aan te pakken. Het document behandelt zowel het cadmiumdossier Noorderkempen als andere hotspots in Vlaanderen. Voor elk van de locaties wordt de actuele situatie beschreven. Deze beschrijving bundelt de kennis en ervaring van de verschillende Vlaamse administraties. Vervolgens wordt per milieucompartiment zoals bv. lucht en bodem, een overzicht gegeven van de in het verleden reeds uitgevoerde maatregelen en de momenteel lopende acties. Het actieplan cadmium bevat naast deze acties een aantal nieuwe, bijkomende maatregelen die een antwoord geven op de vele vragen die er bij de bevolking leven. De acties hebben onder meer betrekking op een intensere controle van de bedrijven, het nagaan van mogelijke begroeiing op braakliggende terreinen, versnelde en bijkomende acties die te maken hebben met de uitvoering van de convenant tussen OVAM en Umicore, bijkomend biomonitoringsonderzoek en sensibilisatiecampagnes.

---

<sup>14</sup> <http://www.lne.be/themas/milieu-en-gezondheid/acties/actieplanMenen%20def.pdf>

<sup>15</sup> <http://www.lne.be/themas/milieu-en-gezondheid/acties/actieplanGenk-Zuid.pdf>

<sup>16</sup> <http://www.lne.be/themas/milieu-en-gezondheid/acties/actieplangeneriek-def.pdf>

<sup>17</sup> <http://www.lne.be/themas/milieu-en-gezondheid/acties/cadmiumproblematiek/actieplan-cadmium>

In 2006 werd een grootschalig bevolkingsonderzoek opgestart (uitvoering actiepunten 17 van het Cadmiumactieplan). Hierin werd bij de volwassen bevolking in het gebied rond de non-ferrobedrijven in de Noorderkempen en in een referentiegebied (Hechtel-Eksel) biomonitoring van arseen en cadmium uitgevoerd, terzelfdertijd werden milieumetingen uitgevoerd en werden vragenlijsten afgenomen bij de deelnemers. Bij kinderen werden metingen van lood in bloed uitgevoerd. De biomerkergegevens werden geïnterpreteerd in relatie tot: evolutie van de blootstelling in vergelijking met eerder uitgevoerde biomonitoring (Cadmibel en PheeCad-studies), woonzone ten opzichte van de non-ferrobedrijven, bronnen van blootstelling. Daarnaast werd een modellering van de blootstelling aan arseen en cadmium uitgevoerd om de belangrijkste blootstellingswegen in kaart te brengen. De informatie werd gebruikt om na te gaan of de reeds bestaande bevolkingsadviezen verder gehandhaafd moesten blijven en of nieuwe maatregelen nodig waren. Dit bevolkingsonderzoek resulteerde ook in de ontwikkeling van een webtool<sup>18</sup> gericht op de bevolking van de Noorderkempen.

#### → Lood in kinderen in Hoboken

Bij schoolkinderen in de omgeving van het bedrijf Umicore wordt sinds tientallen jaren het gehalte van lood in bloed opgevolgd. Deze opvolging kadert in het 23-punten programma dat voorzien is in een Koninklijk Besluit van juli 1978 en geactualiseerd werd in 2003. Het halfjaarlijks bloedonderzoek is gericht op kinderen in de leeftijd 1-12 jaar, die wonen in de wijken Moretusburg-Hertogvelden in Hoboken. Sinds 1993 worden ook loodbloedmetingen uitgevoerd bij kinderen uit een referentieschool. De bekomen resultaten werden en worden steeds vergeleken met de – in de tijd evoluerende – adviezen van de Amerikaanse *Centers for Disease Control* (CDC). De resultaten worden gebruikt voor terugkoppeling op individuele basis, voor het evalueren van de noodzaak tot beleidsmaatregelen (emissiereductie, sanering, adviezen ...) en voor het opvolging van de tijdsevolutie en het effect van genomen maatregelen.

In het gebied wordt de luchtkwaliteit ook in detail opgevolgd en werden uitgebreide studies uitgevoerd naar de bodemkwaliteit en modellering van de bijdrage van verschillende blootstellingswegen (waaronder evaluatie van lucht, bodem- en huisstofkwaliteit).

#### → Lood in kinderen in Beerse

De jarenlange aanwezigheid van industrie, waaronder veel non-ferro industrie, in de regio Beerse heeft bijgedragen tot historische vervuiling van de regio en ook tot ongerustheid bij de omwonenden over de leefbaarheid van de regio. De hoge concentraties zware metalen in de omgevingslucht en de lood- en cadmiumresultaten van een HBM-campagne in de regio gaven in 2007 aanleiding tot een participatieproject waarbij verschillende stakeholders werden betrokken. Een samenwerking tussen lokale besturen, Vlaamse overheidsinstanties, huisartsen, buurtbewoners, industrie en verenigingen heeft geleid tot een gezamenlijk actieplan rond een gezonder leefmilieu in die regio. Het actieplan<sup>19</sup> bestaat uit 27 acties die de nadruk leggen op drie grote uitdagingen, namelijk i) samen het wederzijds, historisch

---

<sup>18</sup> [www.cadmiumwebtool.be](http://www.cadmiumwebtool.be)

<sup>19</sup> <http://www.lne.be/themas/milieu-en-gezondheid/acties/participatieproject-beerse/actieplanbeerse>

gegroeide gevoel van wantrouwen, onduidelijkheid en onbegrip wegwerken, ii) samen de leefbaarheid voor zowel de omwonenden als de bedrijven verbeteren en iii) samen werken aan een goede gezondheid voor de omwonenden, werknemers en de kinderen, zowel op fysiek als op psychosociaal en maatschappelijk vlak.

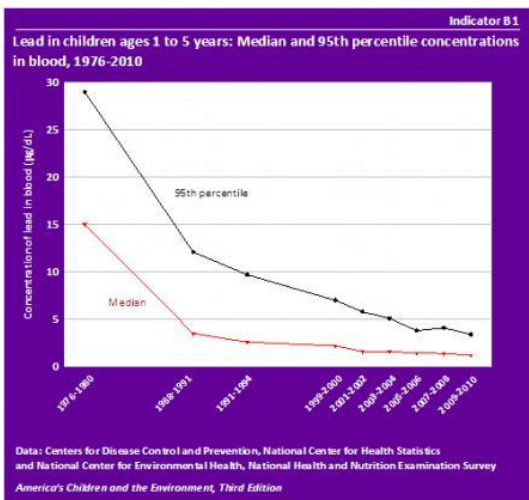
#### 3.7.2 INTERNATIONAAL (REGELGEVING)

Hier volgen enkele internationale voorbeelden waaruit blijkt dat HBM invloed heeft gehad op het beleid. Deze sectie is vooral gelimiteerd tot voorbeelden van regelgeving.

##### → VSA NHANES<sup>20</sup>

De ban van lood als antiklopmiddel in benzine in de VSA kwam er na het meten van verhoogde menselijke bloedloodconcentraties door de *National Health and Nutrition Examination Survey* NHANES (Pirkle *et al.*, 1994). Verhoogde blootstelling aan lood veroorzaakt o.a. intellectuele en gedragsproblemen bij kinderen (Sanders *et al.*, 2009). In Figuur 2 wordt de tijdstrend van bloedloodconcentraties in kinderen voor de periode 1976-2010 weergegeven.

*Figuur 2. Tijdstrend van bloedloodconcentraties in kinderen in de VSA (Indicator B1 volgens NHANES)<sup>21</sup>. De mediaan en het 95<sup>ste</sup> percentiel zijn gegeven. De beschouwde periode is 1976-2010.*



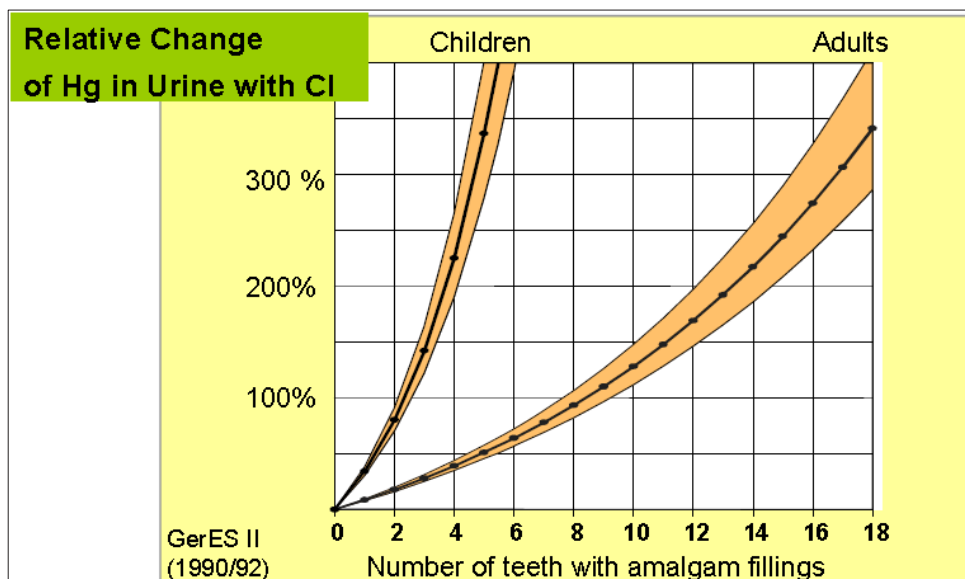
<sup>20</sup> Als reactie op één van de e-mails die we gestuurd hebben over het gebruik van HBM data in beleid en het gebruik van indicatoren: "CDC is not a regulatory agency and does not set national policies for exposure reduction; however, CDC's data are used by the U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Food and Drug Administration (FDA), policymakers, and scientists to inform regulatory policies and other interventions. U.S. biomonitoring data are also used to help assess the effectiveness of policies and other public health interventions over time."

<sup>21</sup> Bron: <http://www2.epa.gov/ace/biomonitoring-lead>

#### → Duitsland

Resultaten van het Duitse biomonitoringsonderzoek (*German Environmental Survey, GerES*) leidden tot de uitdoving van het gebruik van kwik bevattend amalgaam voor tandvullingen bij kinderen (Becker *et al.*, 2013). Kwik is een belangrijk neurotoxine (Rodier, 1995; Andersen *et al.*, 2000; Grandjean & Landrigan, 2014). In de GerES II-studie werd een significant verband gevonden tussen kwik in urine en het aantal tanden met amalgaamvulling (Figuur 3/Figuur 3).

Figuur 3. Relatie tussen kwik in urine en aantal tanden met amalgaamvullingen (Kolossa-Gehring *et al.*, 2010).



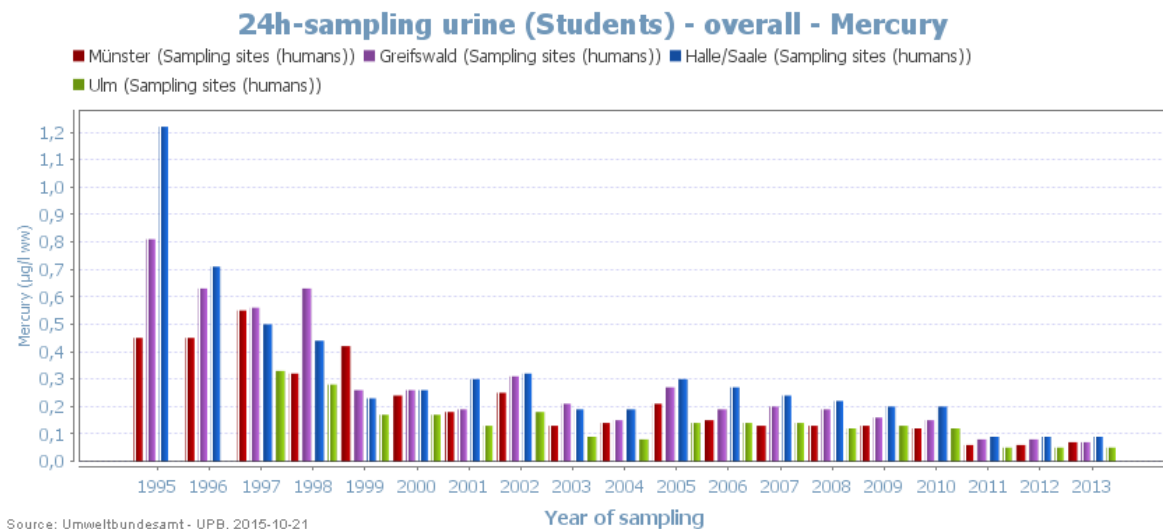
CI: confidence interval (betrouwbaarheidsinterval)

Deze vaststelling resulteerde o.a. in de aanbeveling van de Duitse overheid (1992) om zeer omzichtig om te gaan met het gebruik van amalgaam bij kinderen jonger dan zes jaar. Figuur 4 toont de afname van kwik in urine bij studenten in Duitsland voor de periode 1995-2013.

Ook leverden resultaten van het Duitse biomonitoringsonderzoek een bijdrage tot het verbod van het gebruik van specifieke ftalaten in plastic (Göen *et al.*, 2011). Er werd bij knaagdieren aangetoond dat sommige ftalaten toxisch zijn voor ontwikkeling en reproductie (invloed op testosteron, follikel stimulerend hormoon) en ook bij de mens toonden bevolkingsstudies effecten aan op de ontwikkeling van geslachtsorganen bij mannelijke nakomelingen (Latini, 2005; Koch & Angerer, 2012; Swan *et al.*, 2015). Sommige ftalaten (ortho-ftalaten: DEHP, DBP, BBP) mogen nu niet meer gebruikt worden in speelgoed en in cosmetica<sup>22</sup>.

<sup>22</sup> [http://www.plasticisers.org/en\\_GB/regulation/reach](http://www.plasticisers.org/en_GB/regulation/reach)

Figuur 4. Kwik in urine van studenten in Duitsland voor de periode 1995-2013<sup>23</sup>.



#### → Zweden

Verhoogde concentraties van polybromeerde difenylethers (PBDE's) in moedermelk in Zweden, leidden op basis van de Stockholm conventie (UNEP, 2011) tot het gradueel uitdoven van het gebruik van gebromeerde congenere afgeleid van PBDE's (Meironyte *et al.*, 1999; Den Hond *et al.*, 2015).

#### → Europa

In de EU is er sinds 2011 een verbod om bisfenol A (BPA) in de productie van babyflessen te gebruiken. Bisfenol A is een endocriene verstoorder. Een recente review concludeerde dat BPA toxisch is voor de reproductie (Peretz *et al.*, 2014). In Zweden is het gebruik van BPA in coatings en lakken van verpakkingsmateriaal waarmee kinderen (< 3 jaar) in contact komen verboden sinds 2013.

In het Europese COPHES/DEMOCOPHES project werd een associatie gevonden tussen kwik gehalten in haarstalen en de inname van vis (Castano *et al.*, 2015; Esteban *et al.*, 2015). Er werd een kwaliteitsprogramma ontwikkeld om kwikgehalten in haarstalen van Europese burgers te beoordelen hetgeen nuttig is voor de implementatie van de Minamata Conventie rond kwik (UNEP, 2013). De Minamata Conventie is een globale overeenkomst, die tot doel heeft de menselijke gezondheid en het milieu te beschermen tegen de nadelige effecten van kwik.

Alhoewel parabenen wereldwijd beschouwd worden als veilig, zijn er toch bezorgdheden over de gezondheid voor endocrien verstorende effecten bij relatief hoge niveaus van blootstelling (Boberg *et al.*, 2010; Smith *et al.*, 2013). Omwille van deze bezorgdheid heeft

<sup>23</sup>Bron: [http://www.umweltprobenbank.de/en/documents/investigations/results/analytes?analytes=10003&sampling\\_areas=&sampling\\_years=&specimen\\_types=10004](http://www.umweltprobenbank.de/en/documents/investigations/results/analytes?analytes=10003&sampling_areas=&sampling_years=&specimen_types=10004)

de Europese Commissie recent de Annex II van de EU Cosmetics Directive (Vordering nr. 358/2014) aangepast en vijf parabenen (isopropyl, isobutyl, fenyl, benzyl en pentyl) toegevoegd aan de lijst van bestanddelen die niet gebruikt mogen worden in cosmetica producten (WHO, 2015).

Eén van de acties vermeld in de Parma verklaring (WHO, 2010) is de toezegging om HBM tot een gestandaardiseerde en rationele methode uit te bouwen zodat op feiten gebaseerde maatregelen kunnen genomen worden om de publieke gezondheid en het milieu te beschermen.

Het toepassen van gestandaardiseerde methodes binnen de EU (COPHES, (Schindler *et al.*, 2014); DEMOCOPHES, (EU, 2013)) leidt tot internationale vergelijkbaarheid van de HBM-data. Binnen COPHES en DEMOCOPHES werden uniforme vragenlijsten, rekruteringsdocumenten en methodes voor dataverwerking ontwikkeld, alsook gestandaardiseerde protocols voor staalname en chemische analyse van kwik, cadmium, tabaksrook, ftalaten en bisfenol A bij dezelfde leeftijdsgroepen in de deelnemende landen. Dit laat toe om in de toekomst beleidsacties, zoals interventies bij populaties met een verhoogde blootstelling, te ondersteunen en genomen maatregelen te monitoren op hun effectiviteit (Etzel & Neira, 2010; Kolossa-Gehring *et al.*, 2012; Den Hond *et al.*, 2015).

#### 3.7.3 TOEKOMST VAN HET EUROPEES HBM-BELEID

Een belangrijke uitdaging van HBM is het ontwikkelen en valideren van biomerkers voor subklinische<sup>24</sup> gezondheidseffecten die de gecombineerde blootstelling aan verschillende pollutanten (chemisch, fysisch, biologisch) reflecteert. Ook de ontwikkeling van statistische methoden die biomerkers, gerelateerd aan blootstelling aan verschillende pollutanten, linken aan één gezondheidseffect, is nodig. Daarnaast is het onderzoeken van verschillende determinanten die afzonderlijk of tezamen kanker kunnen veroorzaken noodzakelijk gezien de publieke onrust (Choi *et al.*, 2015a).

Een tekortkoming voor het gebruik van HBM in risicoanalyses is het feit dat HBM alleen geen informatie geeft over de bron van blootstelling en hoe lang een pollutant reeds in het lichaam aanwezig is. Daarom is er de behoefte om HBM-data te combineren met andere data (bv. milieuanalyses) en methodes (bv. (inverse) modellering) voor risicobeoordeling. Daarbij kunnen gezondheidskundige toetsingswaarden uitgedrukt als lichaamsbelasting (HBM guidance (HBM I & HBM II) of biomonitoring equivalents BE) ontwikkeld worden. Deze gezondheidskundige toetsingswaarden stemmen overeen met bepaalde richtwaarden in de risicobeoordeling (Choi *et al.*, 2015a). Biomonitoring kan gezien worden als een spil tussen milieu en gezondheid, aan de ene kant steunend op milieuanalyses om informatie te geven over de bron en blootstellingsweg en aan de andere kant als verduidelijking van hypothesen over de relatie tussen interne dosis van een pollutant en effecten (Smolders *et al.*, 2009).

Het beleidsaspect van HBM was een van de objectieven van het COPHES/DEMOCOPHES programma en heeft geleid tot verschillende publicaties, workshops met belanghebbenden en conferenties (Kolossa-Gehring *et al.*, 2012; Joas *et al.*, 2015; Smolders *et al.*, 2015).

---

<sup>24</sup> Subklinisch: van te geringe omvang om klinisch vastgesteld te kunnen worden.

In de Europese Unie is er de uitdaging om alle HBM-campagnes te standaardiseren en te integreren zodat het een bruikbaar beleidsinstrument wordt op Europese schaal. Moeilijkheid hierbij is dat de verantwoordelijkheid voor de collectie van data en toezichtsmechanismen bij de lidstaten ligt en dat deze verschillende belangen, wetgeving, privacy bescherming en financiële middelen hebben. In detail zijn uitdagingen in de EU bijvoorbeeld het prioriteren van chemicaliën, het ontwikkelen van biomerkers en analytische methodes, het ontwikkelen van een studieopzet, data interpretatie en communicatie.

Het geplande “*European Human Biomonitoring Initiative*” (EHBMI) dat verder bouwt op COPHES/DEMOCOPHES heeft als doel een raamwerk op te stellen voor de verschillende Europese meetprogramma’s door o.a. gestandaardiseerde protocollen, kwaliteitsstandaarden en -systemen te ontwikkelen (Choi *et al.*, 2015b).

Op Europees niveau wordt ook gestreefd naar een vlottere toegankelijkheid van milieu- en biomonitoringdata via het IPChem-project<sup>25</sup>. Hierdoor moet de interpretatie van gegevens en het leggen van relaties tussen blootstelling en epidemiologische data makkelijker verlopen. Het IPChem portaal omvat vier modules: humane biomonitoring data, milieudata, voedsel- en voederdata, en binnenluchtdata.

---

<sup>25</sup> IPChem: Information Platform for chemical Monitoring Data  
(<https://ipchem.jrc.ec.europa.eu/RDSIdiscovery/ipchem/index.html>)



## 4 GEZONDHEIDSGERELATEERD TOEZICHT OP HET MILIEU: INDICATOREN

---

Milieu-indicatoren zijn relatief eenvoudig te interpreteren meetresultaten die de toestand van het milieu en de menselijke gezondheid in de tijd opvolgen. Ze zijn voornamelijk gebaseerd op metingen van fysische of biologische parameters binnen een duidelijk afgebakend geografisch gebied.

De HBM-resultaten kunnen voorgesteld worden in indicatoren voor milieu en gezondheid. Goed ontworpen indicatoren, gebaseerd op gestandaardiseerde methodes, kunnen waardevolle informatie overbrengen naar beleidsmakers en de gemeenschap die op hun beurt hier rekening mee kunnen houden of in het geval van beleidsmakers, maatregelen kunnen nemen.

### 4.1 INDICATOREN IN ANDERE LANDEN

De websites van nationale milieuagentschappen werden doorzocht om na te gaan of milieu-indicatoren gebaseerd op HBM data worden gerapporteerd. Figuur 4 geeft een overzicht van de HBM indicatoren die gerapporteerd worden in andere landen. In de VSA, Canada, Zweden en Duitsland werden de HBM milieu-indicatoren opgesteld met als doel blootstelling van mensen aan milieuverontreinigende stoffen te volgen in de tijd.

#### VSA

Het Amerikaanse *Environmental Protection Agency* (EPA) beschrijft zeven milieu-indicatoren die gebaseerd zijn op HBM data<sup>26</sup> afkomstig van de NHANES bewakingsprogramma's.

De indicatoren werden geselecteerd om te voldoen aan de hoge normen van EPA's "[Information Quality Guidelines](#)" betrouwbaarheid, nauwkeurigheid en representativiteit. Deze indicatoren (gebaseerd op gegevens van de National Health en voeding onderzoek enquête (NHANES) van de *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) zijn niveaus van geselecteerde verontreinigende stoffen of metaboliëten van verontreinigende stoffen in menselijk bloed en urine van een representatieve steekproef van de Amerikaanse bevolking. Meetbare niveaus van deze pollutanten zijn aanwezig in minstens enkele van de geteste subpopulaties. De indicatorfiches zijn terug te vinden in bijlage 1.

#### Zweden

Het Zweedse *Swedish Environmental Protection Agency* (EPA)<sup>27</sup> bewaakt de kwaliteit van het milieu. Het toezicht op het milieu omvat het programmaonderdeel 'Gezondheid gerelateerde milieu-monitoring'. Hierin zijn vijf HBM-gerelateerde milieu-indicatoren opgenomen<sup>28</sup> (zie Bijlage 1).

---

<sup>26</sup> (<http://cfpub.epa.gov/roe/chapter/health/exposure.cfm>)

<sup>27</sup> <http://www.swedishepa.se/>

<sup>28</sup> <http://mdp.vic-metria.nu/miljodataportalen/>

De resultaten worden gebruikt voor het monitoren van de niveaus van de verontreinigende stoffen in de mens, het opvolgen van verandering met de tijd, het bestuderen van geografische verschillen in blootstelling, het evalueren van de effecten van de maatregelen die zijn genomen om de menselijke blootstelling te verminderen en de opvolging van de nationale milieu-kwaliteitsdoelstellingen met name de milieudoelstelling van het 'giftig milieu'.

##### **Canada**

Het Canadese milieuagentschap, Environment Canada, maakt gebruik van milieu-indicatoren (*Canadian Environmental Sustainability Indicators of CESI*) om de toestand van het milieu op te volgen. Indicatoren betreffende de niveaus van menselijke blootstelling aan schadelijke stoffen maken deel uit van het CESI programma. Er worden vijf HBM-gebaseerde milieu-indicatoren beschreven<sup>29</sup>. De data zijn afkomstig van het *Canadian Health Measures Survey* (CHMS) programma. De indicatorfiche is terug te vinden in bijlage 1.

##### **WHO**

In het kader van een geharmoniseerd Europees beleid (Joas *et al.*, 2015) heeft WHO de *Environment and Health Information System* (ENHIS<sup>30</sup>) databank geïnitieerd. ENHIS is een interactief informatiesysteem gebaseerd op wetenschappelijke bewijzen (*evidence-based*) en gericht op de ondersteuning van het volksgezondheids- en milieubeleid in de Europese regio. De informatie in ENHIS wordt gepresenteerd in de vorm van gestandaardiseerde indicatorfiches. De fiches integreren nationale niveaus van blootstelling, gezondheidseffecten en gegevens rond beleidscontext.

In de ENHIS-databank zijn twee indicatoren opgenomen die gebaseerd zijn op HBM-gegevens:

- Persistente organische verontreinigende stoffen (POP's) in de moedermelk

Deze indicator is gebaseerd op de gegevens van de door het WHO gecoördineerd toezicht op persistente organische verontreinigende stoffen in de moedermelk evenals data van nationale studies in Zweden (Egorov *et al.*, 2013).

Het bevat informatie over het milieu en de gezondheid context en de beleidsrelevantie, en een evaluatie van de situatie in de WHO Europese regio.

- Lood in bloed bij kinderen

Deze indicator is gebaseerd op de gegevens van nationale studies op verschillende tijdstippen tussen 1990 en 2006. De indicatorfiches zijn terug te vinden in bijlage 1.

---

<sup>29</sup> <http://www.ec.gc.ca/indicateurs-indicators/default.asp?lang=en&n=2D28BA64-1>

<sup>30</sup> <http://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/environment-and-health-information-system-enhis>

Tabel 4. Overzicht van beschikbare HBM-indicatorenfiches bij de verschillende landen.

Indicator	VSA	Canada	Zweden	WHO
Pb in bloed	x	x	x	x
Cd in bloed	x	x	x	
Cd in urine			x	
Hg in bloed	x	x	x	
Hg in haar				
Cotinine in serum	x			
POP's in serum/bloed	x			
POP's in moedermelk			x	x
Pesticiden in urine	x			
Ftalaten in urine	x			

#### 4.2 CRITERIA VOOR INDICATOREN

Milieu- en gezondheid-indicatoren zijn instrumenten voor het kwantificeren van de wetenschappelijke koppeling tussen milieu en gezondheid. Milieu-indicatoren voor de gezondheid moeten de relatie tussen de menselijke gezondheid en het milieu betrouwbaar kunnen voorspellen.

De milieufactieschappen die gebruik maken van milieu-indicatoren hebben criteria gedefinieerd waaraan een goede milieu-indicator moet voldoen (WHO, 1999; UBA, 2013); (US-EPA, 2002). De criteria werden opgesteld om ervoor te zorgen dat de indicatoren nuttig zijn (in staat een antwoord te geven op een bepaalde vraagstelling), objectief, transparant en wetenschappelijk betrouwbaar zijn. Volgende criteria werden gedefinieerd (WHO, 1999; Drew *et al.*, 2000; CDC, 2006; Kingsland, 2006; Choi *et al.*, 2015a):

- betrouwbaar, gevoelig en kwantificeerbaar (waarde boven de detectielimiet);
- eenvoudig (één eindpunt);
- traceerbaar in loop van de tijd;
- robuust (om regelmatig geactualiseerd te kunnen worden);
- unbiased (niet vertekend);
- begrijpelijk voor diverse bevolkingsgroepen (informatie in een bruikbare vorm);
- informatief (voor het publiek en de verantwoordelijke instanties) (MIRA richt zich vooral op de beleidsmaker);
- gekoppeld zijn aan doelstellingen voor de volksgezondheid. De relevantie en de waarde voor het voorspellen van schade aan de volksgezondheid moeten gekend zijn.
- de richtlijnen en methoden voor de detectie en meting van een indicator en voor een effectieve monitoring zijn goed gedefinieerd.

Vele van deze criteria verwijzen naar de wetenschappelijke kwaliteit van de biomerkers. Gestandaardiseerde protocollen en een strenge kwaliteitscontrole en garantie zijn noodzakelijk voor de interpreteerbaarheid en vergelijkbaarheid van gegevens in tijd en ruimte.

In een review van indicatoren voor de menselijke en ecologische gezondheid definiëren Burger en Goghfeld (2001) drie sets van criteria waaraan indicatoren moeten voldoen:

- Criteria voor **biologische** relevantie
  - Indicator vertoont verandering in respons op veranderende milieudruk.
  - Veranderingen in de indicator kunnen worden gemeten.
  - De mate van verandering in de indicator komt overeen met de mate van verandering in milieudruk.
  - De veranderingen zijn biologisch relevant en vinden vroeg genoeg plaats zodat preventie mogelijk is.
  
- Criteria voor **methodologische** relevantie
  - De indicator is gemakkelijk inzetbaar.
  - De indicator is gemakkelijk te meten en te interpreteren.
  - De indicator meet wat het verondersteld wordt te meten (eenduidigheid).
  - De indicator is inzetbaar voor beleidsvragen.
  - De indicator kan gebruikt worden voor het testen van hypothesen.
  
- Criteria voor **maatschappelijke** relevantie
  - Interessant voor het algemene publiek.
  - Gemakkelijk verstaanbaar voor het algemene publiek.
  - Meet aspecten van het milieu die verband houden met volksgezondheid of met ecologische diensten van het leefmilieu.
  - Kosteffectief.

#### 4.3 INDICATORFICHES

De nationale overheden en internationale instanties presenteren hun HBM milieu-indicatoren in de vorm van gestandaardiseerde indicatorfiches. De inhoud van de indicatorfiches die in dit rapport werden opgenomen is sterk vergelijkbaar voor de verschillende landen en komen zeer sterk overeen met de Vlaamse indicatorfiches. In de Vlaamse FLEHS-studies worden ook fiches opgesteld voor alle biomerkers die in de FLEHS-campagnes gemeten worden. De informatie die in deze fiches is opgenomen, vertoont ook sterke overeenkomsten met deze van andere landen.

In Tabel 5 wordt een overzicht gegeven van de informatie die wordt weergegeven in de indicatorfiche van de andere landen. Alle fiches zijn sterk vergelijkbaar wat de inhoud betreft. Per land kan de inhoud of grafische weergave van de verschillende indicatoren lichtjes wijzigen.

#### 4. Gezondheidsgerelateerd toezicht op het milieu: indicatoren

Tabel 5. Overzicht informatie gezondheid gerelateerde milieu-indicatorfiche.

	HBM-indicator				
	VSA	Canada	Zweden	WHO	Vlaanderen*
Tekst					
Omschrijving	X	X	X	X	X
Gezondheidsrisico	X	X	X		X
Populatie	X	X	X	X	X
Periode	X	X	X	X	X
Tabel	-	GM, 95 % BI	-	-	-
Analytische methode	-	-	-	X	-
Bronvermelding HBM data	X	X	X	X	X
Referenties	X	X	X	X	X
Grafische voorstelling	X	-	X	X	X
Tijdstrend	X	-	X	X	X
Waarde	GM,95 % BI		mediaan P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> min, max outliers	GM	GM, P <sub>50</sub> , P <sub>90</sub> , max

GM: geometrisch gemiddelde

BI: betrouwbaarheidsinterval

\* Zoals ze nu opgebouwd worden.

## 5 TOETSINGSWAARDEN: HBM I, HBM II EN BIOMONITORING EQUIVALENTEN (BE)

---

### 5.1 DEFINITIE EN ONDERBOUWING

Om de humane biomonitoringsdata te evalueren en een inschatting te maken van het gezondheidsrisico worden de gemeten concentraties van de biomerkers vergeleken met gezondheidkundige toetsingswaarden (GTW's). De beschikbare gepubliceerde gezondheidkundige toetsingswaarden voor biomerkergehalten in de mens bestaan momenteel uit de Duitse gezondheidkundige toetsingswaarden (HBMI- en HBMI-waarden) en de biomonitoringsequivalenten (BE-waarden). Deze toetsingswaarden werden afgeleid voor een bepaalde doelgroep en op basis van welbepaalde kritische gezondheidkundige eindpunten. Ze maken het mogelijk om gemeten biomarkerwaarden in de mens te onderwerpen aan een gezondheidkundige risico-inschatting. Ook de Vlaamse HBM-resultaten kunnen met deze gezondheidkundige toetsingswaarden vergeleken worden, indien ze gemeten zijn in de doelgroep en matrix waarvoor de toetsingswaarden werden afgeleid.

Door de *Umwelt Bundesamt* (Duitsland) werden voor verschillende polluenten gezondheidkundige HBMI- en II-waarden afgeleid op basis van toxicologische en epidemiologische studies. Deze HBMI- en II-waarden maken het mogelijk om HBM data te gebruiken in een risicobeoordeling<sup>31</sup>.

- **HBM I** staat voor de concentratie in een menselijk biologisch staal waaronder – volgens kennis en oordeel van de HBM Commissie<sup>32</sup> – geen nadelige effecten voorkomen en er bijgevolg geen actie nodig is. De HBMI-waarde moet aanzien worden als een **verificatie- of controlewaarde**.

Bij concentraties hoger dan de HBM I waarden en lager dan de HBM II waarden moeten de resultaten geverifieerd worden door nieuwe, andere metingen. Blootstelling aan mogelijke bronnen moet geminimaliseerd of geëlimineerd worden waar nodig en mogelijk.

- **HBM II** staat voor de concentratie in een menselijk biologisch staal waarboven – volgens kennis en oordeel van de HBM Commissie – er een verhoogd risico op nadelige effecten is en bijgevolg er een acute behoefte is om de blootstelling te verminderen en biomedisch advies te geven. De HBM II waarde moet aanzien worden als een **interventieniveau**.

---

<sup>31</sup> <http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/human-biomonitoring-commission/reference-hbm-values>

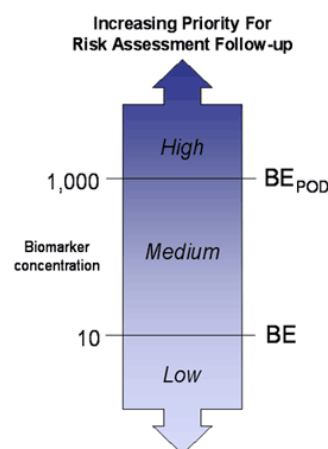
<sup>32</sup> De HBM-Commissie is een adviesorgaan van het Duits Federaal Milieu Agentschap dat advies geeft over HBM gerelateerde onderwerpen. Leden hiervan zijn wetenschappers, experts, universitaires, personen werkzaam bij klinische instellingen en gezondheidsinstellingen.

Tot nu toe heeft de HBM-Commissie HBM I en II waarden afgeleid voor cadmium, kwik, thallium, PCP, DEHP, Bisphenol A, PCB, glycol ethers gemetaboliseerd tot methoxy azijnzuur, DINCH en DPHP in urine of bloed, en in najaar 2016 ook voor PFOS en PFOA. Tabel 6 geeft een overzicht.

*Biomonitoring equivalenten*<sup>33</sup> (BE) zijn gezondheidkundige toetsingswaarden voor interne blootstelling, die – in geval van niet-kankerverwekkende stoffen of kankerverwekkende stoffen met drempel voor effecten – afgeleid zijn van de veilige waarden voor externe blootstelling (bv. *Tolerable Daily Intake* of TDI, *Reference Dose* of RfD) en die door verschillende instituten (o.a. USEPA, WHO, JMPR) bepaald werden. De BE-waarden komen overeen met de veilige waarde voor de mens (TDI of RfD), de BE<sub>POD</sub>-waarden komen overeen met de humaan-equivalente dosis van het geen-effectniveau in proefdieren (indien vertrokken is van proefdiergegevens). Het verschil tussen BE en BE<sub>POD</sub> wordt typisch gegeven door de factor voor inter-individuele variabiliteit. Daarnaast is het mogelijk dat TDI-waarden (en vergelijkbaar) afgeleid zijn op basis van interne blootstelling en daarna vertaald werden naar externe blootstelling. In dit geval kunnen de onderliggende waarden voor interne blootstelling als equivalent als een BE (of BE<sub>POD</sub>) gebruikt worden. Voorbeelden zijn de evaluaties voor lood en cadmium door de *European Food Safety Authority* (EFSA). In het geval van kankerverwekkende stoffen, waarbij aangenomen wordt dat er geen drempel bestaat voor het optreden van kanker, worden de BE-waarden afgeleid van de dosissen bij een bepaald extra levenslang kankerrisico. Het verschil tussen de BE- en de BE<sub>POD</sub>-waarde wordt dan gegeven door het vooropgestelde kankerrisico dat men aanvaardt. Deze keuze is een beleidsbeslissing.

In de publicatie van Hays *et al.* (2008) is een voorbeeld gegeven hoe de resultaten van de HBM-campagnes zouden kunnen voorgesteld worden in een indicator, rekening houdend met bijvoorbeeld BE en BE<sub>POD</sub> waarden, indien gekend (Figuur 5).

*Figuur 5. Presentatie van BE en BE<sub>POD</sub> waarden die als afbakening dienen voor gebieden respectievelijk tussen lage en medium risico beoordeling en tussen medium en hoge risicobeoordeling*<sup>34</sup>.



<sup>33</sup> [http://biomonitoringequivalents.net/html/what\\_is\\_an\\_exposure\\_guidance\\_v.html](http://biomonitoringequivalents.net/html/what_is_an_exposure_guidance_v.html)

<sup>34</sup> Bron: [www.biomonitoringequivalents.net](http://www.biomonitoringequivalents.net)

Tabel 6. HBMI en HBMIII waarden volgens UBA (juni 2016).

Chemische component en matrix	Bevolkingsgroepen	HBM I-waarde	HBM II-waarde
<b>Lood in volbloed (1996, 2002, 2009)</b>	Kinderen tot 12 jaar en vrouwen in vruchtbare leeftijd, andere personen	opgeschort	opgeschort
<b>Cadmium in urine (1998, 2011)</b>	Kinderen en jongeren, volwassenen	0,5 µg/l; 1 µg/l	2 µg/l; 4 µg/l
<b>Kwik in urine (1999)</b>	Kinderen en volwassenen	7 µg/l (5 µg/g crea.)	25 µg/l (20 µg/g crea.)
<b>Kwik in volbloed (1999)</b>	Kinderen en volwassenen (was afgeleid voor vrouwen in vruchtbare leeftijd, aanbevolen om ook voor de andere groepen toe te passen)	5 µg/l	15 µg/l
<b>Thallium in urine (2011)</b>	Algemene bevolking	5 µg/l	/
<b>Pentachloorfenol (PCP) in serum (1997)</b>	Algemene bevolking	40 µg/l	70 µg/l
<b>Pentachloorfenol (PCP) in urine (1997)</b>	Algemene bevolking	25 µg/l (20 µg/g crea.)	40 µg/l (30 µg/g crea.)
<b>Som van DEHP metabolieten 5 oxo en 5 OH-MEHP in urine (2007)</b>	Kinderen van 6 tot 13 jaar, vrouwen in vruchtbare leeftijd, mannen vanaf 14 jaar als evenzeer algemene bevolking	500 µg/l; 300 µg/l; 750 µg/l	/
<b>Bisfenol A in urine (2012, herzien 2015)</b>	Kinderen en volwassenen	0,1 mg/l; 0,2 mg/l	/
<b>Som van PCB's (138+153+180) in serum x 2 (2012)</b>	Zuigelingen, kleine kinderen en vrouwen in vruchtbare leeftijd	3,5 µg/l	7 µg/l
<b>Glycoether, gemetaboliseerd tot methoxyazijnzuur (MAA) in urine (2014)</b>	Algemene bevolking	0,4 mg MAA/g crea.	1,6 mg MAA/g crea.
<b>Glycoether, gemetaboliseerd tot 2-ethoxyazijnzuur (EAA) in urine (2016)</b>	Volwassenen	5 mg EAA/l	/
<b>ΣDINCH® metabolieten OH-MINCH en cx-MINCH in urine (2015)</b>	Kinderen, volwassenen	3 mg/l; 4,5 mg/l	/
<b>Σ DPHP metabolieten OH-MPHP en oxo-MPHP in urine (2015)</b>	Kinderen, volwassenen	1 mg/l; 1,5 mg/l	/
<b>Hexabromocyclododecaan (HBCD(D)) (2015)</b>	Algemene bevolking	0,3 µg/g vet (1,6 µg/l plasma)	/
<b>Triclosan in urine (2015)</b>	Kinderen, volwassenen	2 mg/l; 3 mg/l	/
<b>2-Mercaptobenzothiazol (2-MBT) in urine (2015)</b>	Kinderen, volwassenen	4,5 mg/l; 7 mg/l	/
<b>Σ N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP)-metabolieten 5-hydroxy-NMP en 2-hydroxy-N-methylsuccinimide in urine (2015)</b>	Kinderen, volwassenen	10 mg/l; 15 mg/l	30 mg/l; 50 mg/l



<b>Σ N-ethyl-2-pyrrolidon (NEP)-metabolieten 5-HNEP en 2-HESI in urine (2015, actualisatie)</b>	Kinderen, volwassenen	10 mg/l; 15 mg/l	25 mg/l; 40 mg/l
<b>Σ 3-(4-Methylbenzylideen)-kamfer (4-MBC) metabolieten: 3-4CBHC en 3-4CBC in urine (2015)</b>	Kinderen, volwassenen	0,3 mg/l; 0,5 mg/l	/
<b>PFOA in bloedplasma (2016)</b>	Algemene bevolking	2 ng/ml	/
<b>PFOS in bloedplasma (2016)</b>	Algemene bevolking	5 ng/ml	/

Crea. = creatinine; PCB = polygechloreerde bifenylen; DEHP = Bis(2-ethylhexyl)ftalaat; MEHP = Mono-(2-ethylhexyl) ftalaat; DINCH = di-isononyl-1,2-cyclohexaandicarboxylaat; OH-MINCH = mono hydroxy-isononylester; cx-MINCH = Cyclohexan-1,2- dicarbonzuur mono carboxyisooctylester

## 5.2 ONZEKERHEDEN EN AANDACHTSPUNTEN BIJ HET GEBRUIK VAN GEZONDHEIDSKUNDIGE TOETSINGSWAARDEN

Gezondheidskundige toetsingswaarden bij biomonitoring worden op verschillende manieren afgeleid. Het vertrouwen in de toetsingswaarden neemt af naarmate de basisgegevens verder afstaan van de menselijke biomarker. Het vertrouwen neemt als volgt af:

1. GTW gebaseerd op gegevens bij mensen uitgedrukt als lichaamsbelasting: de gegevens zijn rechtstreeks toepasbaar, onzekerheden bevinden zich vooral op dosis-responsrelatie en het vastleggen van het kritisch responsniveau en/of eindpunt.
2. GTW gebaseerd op gegevens bij mensen uitgedrukt als externe dosis: een bijkomende onzekerheid wordt geïntroduceerd door de omrekening van externe blootstelling naar interne blootstelling.
3. GTW gebaseerd op gegevens bij proefdieren uitgedrukt als lichaamsbelasting: de bijkomende onzekerheid ten opzichte van punt 1 wordt onder meer gegeven door de verschillen in gevoeligheid tussen dier en mens en de inter-individuele gevoeligheid.
4. GTW gebaseerd op gegevens bij proefdieren uitgedrukt als externe dosis: alle hierboven genoemde onzekerheden zijn van toepassing.

Dit wil zeggen dat de interpretatie van het risico bij overschrijding van een GTW tussen stoffen niet vergelijkbaar is. Men dient hierbij verder te kijken naar de onderbouwende gegevens. Het vertrouwen in de toepassing van een bepaalde waarde wordt bijkomend beïnvloed door de mate van toepasbaarheid op de beschouwde bevolkingsgroep. Is de waarde afgeleid voor de groep die men beschouwt? Zijn er bijkomende (onzekere) factoren toegepast voor extrapolatie naar een bepaalde bevolkingsgroep?

Deze GTW's (zoals ook bij het vastleggen of kiezen van GTW's voor externe blootstelling) worden idealiter vastgelegd op basis van wetenschappelijke feiten en consensus. Het kritische eindpunt of de kritische eindpunten worden geselecteerd, evenals de meest geschikte toxicologische of epidemiologische studie. Op basis van de dosis-responsrelatie wordt een referentiepunt (*Point of Departure* of POD) vastgelegd en worden geschikt geachte veiligheidsfactoren toegepast om voldoende bescherming te bieden aan de menselijke populatie en gevoelige groepen. In de praktijk zijn vaak meerdere externe GTW's

beschikbaar omwille van andere keuzes in de bovengenoemde punten, door verschillende experts of comités van experts. Ook kunnen beleidskeuzes, beschikbaarheid van algemene richtlijnen en diepgang van de evaluatie hierin een rol spelen. Concreet betekent dit dat voor het vastleggen van de GTW's vaak meerdere externe GTW's beschikbaar zijn en dat een 'geschikte' keuze moet gemaakt worden of dat men deze onzekerheid weergeeft. In het geval van kankerverwekkende stoffen zonder drempel voor effecten maakt men gebruik van extra levenslange kankerrisico's en is het aan het beleid een keuze te maken in het niveau dat men verwaarloosbaar, aanvaardbaar of niet aanvaardbaar vindt. Hetzelfde geldt voor niet-kankerverwekkende stoffen waarvoor geen drempel vastgesteld werd voor het kritische eindpunt. Een ruimere discussie (met experts en beleidsmakers) over de te selecteren waarden binnen een bepaald kader is daarom noodzakelijk.

Een ander aandachtspunt is de actualiteitswaarde van de gepubliceerde HBM- en BE-waarden. Bij het uitwerken van deze waarden werd vastgesteld dat een aantal hiervan verouderd waren en dus een nieuwe afleiding noodzakelijk is. Bij het gebruik van GTW's voor interne blootstelling is het dus noodzakelijk na te gaan of hun afleiding gebaseerd is op de meest recente wetenschappelijke informatie.

## 6 SELECTIE VAN INDICATOREN HUMANE BIOMONITORING VOOR MILIEURAPPORTERING

---

### 6.1 MOTIVATIE EN CRITERIA VOOR DE SELECTIE VAN INDICATOREN HUMANE BIOMONITORING

Tabel 7 geeft een overzicht van de blootstellingsmerkers in de FLEHS-campagnes waarvoor tijdstrends beschikbaar zijn en geeft voor elk van die biomerkers aan of er gezondheidkundige toetsingswaarden beschikbaar zijn voor carcinogene en niet-carcinogene effecten.

De biomerkers die opgelijst zijn in Tabel 7, zijn een eerste selectie uit de vele blootstellingsmerkers die werden gemeten in de HBM-campagnes van het Steunpunt Milieu en Gezondheid. Deze selectie werd verder verfijnd tot een set van zes indicatoren op basis van volgende criteria die gedestilleerd werden uit de literatuurstudie (Tabel 8):

- **Criteria voor biologische relevantie**
  - Indicator vertoont veranderingen die de milieudruk op de mens weerspiegelen.
    - De indicator weerspiegelt welke blootstellingsperiode?
    - Is er voor de indicator een tijdstrend beschikbaar?
    - Is de link met gegevens uit andere milieucompartimenten relevant?
  - De veranderingen zijn biologisch relevant en maken ziektepreventie mogelijk.
    - De indicator vertoont biologische effecten bij reële concentraties?
    - Er is een gezondheidkundige toetsingswaarde beschikbaar?
    - Er kan vroegtijdig worden ingegrepen? (data beschikbaar voor een kritische leeftijdsgroep)
- **Criteria voor methodologische relevantie**
  - De indicator is gemakkelijk te meten?
  - De indicator is gemakkelijk te verkrijgen?
  - Eenduidige interpretatie of weerspiegeling van het eindpunt?
  - Bruikbaar voor evaluatie van beleidsvragen?
- **Criteria voor maatschappelijke relevantie**
  - De indicator is interessant voor het brede publiek?
    - Brongerichte informatie?
    - Geassocieerd met eigen gedrag?
    - Geassocieerd met consumentenproducten/voeding?
  - De indicator is gemakkelijk verstaanbaar voor het brede publiek?
    - Indicator heeft een éénduidige betekenis?
    - Eenvoudige visualisatie mogelijk?

- Andere criteria
  - Internationale referentiewaarden aanwezig (indien er geen gezondheidkundige toetsingswaarden zijn)?

Bij de selectie van de voorgestelde zes indicatorfiches werd getracht polluenten te selecteren uit verschillende pollutentklassen (POP's, metalen of metalloïden, pesticiden, persistente gechloreerde pollutenten, etc.).

Op basis van Tabel 8 werden volgende zes indicatorfiches voorgesteld:

- 1) PFOA in navelstrengserum van pasgeborenen
- 2) Cd in bloed van jongeren
- 3) Pb in navelstrengbloed van pasgeborenen
- 4) PCB in serum van jongeren
- 5) HCB in serum van volwassenen
- 6) As in urine van jongeren

Een overzicht van de biomerkers die momenteel niet geselecteerd werden als indicator is weergegeven in Tabel 9, voorzien van een beknopte motivatie.

Tabel 7. Overzicht van de blootstellingsmerkers waarvoor Vlaamse tijdstrends beschikbaar zijn en met indicatie van de beschikbaarheid van toetsingswaarden voor niet-carcinogene en carcinogene effecten.

polluentgroep	biomarker	leeftijdsgroep	FLEHS1 (2002- 2006)	FLEHS2 (2007- 2011)	FLEHS3 (2012- 2015)	toetsings- waarde niet- carcinogene effecten	toetsings- waarde carcinogene effecten	
<b>zware metalen/metalloïden</b>	cadmium in bloed	pasgeborenen	x	x	x			
		jongeren (14-15 j)	x	x	x	x		
	cadmium in urine	volwassenen (50-65 j)	x		x	x		
		lood in bloed	pasgeborenen	x	x	x	x	
	arseen in bloed	jongeren (14-15 j)	x	x	x	x		
		pasgeborenen		x	x			
		jongeren (14-15 j)		x	x			
		thallium in bloed	pasgeborenen		x	x		
	arseen in urine	jongeren (14-15 j)		x	x	x	x	x
		POP's ( in serum)	pasgeborenen	x	x	x	x	
jongeren (14-15 j)			x	x	x	(x) <sup>2</sup>		
DDE (metaboliet van DDT)	volwassenen (50-65 j)	x		x	(x) <sup>2</sup>			
	pasgeborenen	x	x	x		(x) <sup>1</sup>		
	jongeren (14-15 j)	x	x	x		x		
HCB	volwassenen (50-65 j)	x		x		x		
	pasgeborenen	x	x	x	(x) <sup>1</sup>	(x) <sup>1</sup>		
	jongeren (14-15 j)	x	x	x	x	x		
	biologische activiteit dioxineachtige stoffen (Calux) <sup>4</sup>	pasgeborenen	x	x	x			

## 6. Selectie van indicatoren HBM voor milieuraapportering

	biologische activiteit dioxines (Calux) <sup>4</sup>	jongeren	x	x	x	
	biologische activiteit furanen (Calux) <sup>4</sup>	jongeren	x	x	x	
	PFOA	pasgeborenen	(x) <sup>3</sup>	x	x	x <sup>5</sup>
	PFOS	pasgeborenen	(x) <sup>3</sup>	x	x	x <sup>5</sup>
<b>benzeen</b>	t,t-muconzuur in urine	jongeren (14-15 j)	x	x	x	
<b>PAK's</b>	1-hydroxypyreen in urine	jongeren (14-15 j)	x	x	x	
<b>ftalaten</b>	DEHP in urine	jongeren (14-15 j)		x	x	x
	MnBP in urine	jongeren (14-15 j)		x	x	x

<sup>1</sup> toetsingswaarde afgeleid voor hele populatie maar niet specifiek voor navelstrengbloed; <sup>2</sup> toetsingswaarde afgeleid voor kleine kinderen, peuters en vrouwen in vruchtbare leeftijd; <sup>3</sup> gemeten in 8 mengstalen van de 8 aandachtsgebieden in FLEHS I. <sup>4</sup> De Calux is geen chemische meting maar een bio-assay waarmee de dioxineactiviteit kan gemeten worden aan de hand van een fluorescentiereactie van cellen. Welke cellen gebruikt worden, kan verschillen van labo tot labo. De Caluxmetingen in de pasgeborenen campagne maakten gebruik van H4IIE rattencellijn en de Caluxmetingen in de jongeren zijn gebeurd met de H1L7.5 muizencellijn. POP's = persistente organische pollutanten, DDE = dichloordifenyldichloroethyleen, PFOS = perfluorooctaansulfonzuur; PFOA = perfluorooctaan zuur, HCB = hexachloorbenzeen, PCB = polychloorbifenylen, PAK's = polycyclische aromatische koolwaterstoffen; DEHP = di-2-ethylhexyl ftalaat; MnBP = mono-n-butyl ftalaat; <sup>5</sup> beschikbaar gekomen na selectie van de indicatoren

## 6. Selectie van indicatoren HBM voor milieuraapportering

Tabel 8. Criteria in rekening gebracht bij de selectie van de zes indicatorfiches.

	PFOS (serum)	PFOA (serum)	Cd (bloed)	Cd (urine)	Pb (bloed)	As (bloed)	As (urine)	TI (bloed)	PCB (serum)	DDE (serum)	HCB (serum)	Calux dioxine- activiteit (serum)	t,t-mucon- zuur (urine)	1OH-pyreen (urine)	DEHP (urine)	MnBP (urine)
Criteria biologische relevantie																
Indicator vertoont veranderingen die veranderingen in milieudruk op de mens weerspiegelen.																
Weerspiegelt welke blootstellingsperiode	jaren	jaren	maan- den	levens- lang	maan- den	dagen	dagen	dagen	jaren	jaren	jaren	jaren	uren	uren	uren	uren
Tijdstrend beschikbaar? Aantal campagnes (metingen voor meerdere tijdstippen)	2	2	2-3*	2	3	2	2	2	2-3*	2-3*	2-3*	3	3	3	2	2
Link met milieumeetgegevens relevant?	bodem, water, biota	bodem, water, biota	bodem, lucht, biota	bodem, lucht, biota	bodem, lucht, water	water, lucht, biota	water, lucht, biota	lucht, water, bodem, biota	lucht, bodem, biota	bodem, biota	bodem, biota	voeding	lucht	lucht, bodem, biota	biota	biota
Veranderingen zijn biologisch relevant en maken ziektepreventie mogelijk?																
<b>Biologische effecten bij reële concentraties?</b>																
DNA-schade	x	x				x	x	x			x		x	x	x	x
oxidatieve stress						x	x						x	x	x	x
hormoonverstoring	x	x	x		x	x	x	x	x	x					x	x
nierwerking	x	x		x												
inflammatie													x			
astma/allergie	x	x							x	x					x	x
cognitie													x			
metabool syndroom											x					
Gezondheidskundige toetsingswaarden beschikbaar	-.***	-.***	x		x	-	x	-	x*	x*	x	-	-	-	x	?
Opportuniteit vroegtijdig ingrijpen? Data kritische ontwikkelingsperiode beschikbaar?	pasge- bore- nen**	pasge- bore- nen**	jonge- ren†	volwas- se- nen**	pasgebo- renen <sup>§§</sup>	pasge- bore- nen**	jonge- ren**	pasge- bore- nen**	jonge- ren <sup>§</sup>	jongeren/ volwas- senen	volwas- senen††	pasgeborenen	jongeren**	jongeren**	jonge- ren**	jonge- ren**

## 6. Selectie van indicatoren HBM voor milieuraapportering

Criteria methodologische relevantie																	
Gemakkelijk te meten?													Geen chemische meting Cellijnen zeer gevoelig aan contaminatie		minder robuust		
Gemakkelijk inzetbaar in het veld?	invasief	invasief	invasief*	niet-invasief	invasief	invasief	niet-invasief	invasief	invasief	invasief	invasief	invasief	invasief	niet-invasief	niet-invasief	niet-invasief	niet-invasief
Eenduidige interpretatie of weerspiegeling van eindpunt?	ja	ja	ja	ja	ja	toxisch + niet-toxisch As	toxisch + niet-toxisch As	ja	ja	ja	ja	Interferentie door andere stoffen die op de Ah-receptor binden	Invloed van vitamine C inname	Invloed van voedings-additieven Enkel weerspiegeling van pyreen	ja	ja	
Bruikbaar voor evaluatie van beleidsvragen?	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Criteria: maatschappelijke relevantie																	
Interessant voor het algemene publiek?																	
Brongerichte informatie?													Weinig brongerichte info. Congenerenprofielen uit chemische metingen geven meer brongerichte info		Geen optimale biomarker betreffende brongerichtheid		
Geassocieerd met eigen gedrag?	X	x	x	x	x	x	x		x			x	x	x	x	x	x
Geassocieerd met consumentenproducten/voeding	x	x				x	x		x	x	x	x				x	x
Gemakkelijk verstaanbaar voor algemene publiek?																	
Meetwaarde eenduidige betekenis?	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	Interferentie door andere stoffen die op de Ah-receptor binden	Invloed van vitamine C	onduidelijke info over totale PAK's-belasting	ja	ja	
Eenvoudige visualisatie mogelijk?	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Eigen criteria																	
Internationale referentiewaarden indien geen toetsingswaarden	x	x				-		-	x*	x*		Vergelijking met andere studies moeilijk	x	x			x



## 6. Selectie van indicatoren HBM voor milieuraapportering

Minder prioritair voor VMM om nu te selecteren.													x			
Geselecteerd		x	x		x		x		x		x					

\* afhankelijk van leeftijdsgroep

\*\* slechts data beschikbaar voor één leeftijdsgroep

\*\*\* pas beschikbaar gekomen na selectie van de indicatoren

§ Opstapeling in vet met de leeftijd; 3 tijdstippen gemeten voor jongeren terwijl slechts twee voor volwassenen; voor pasgeborenen HBM data allemaal onder BE waarde, zelfs maximum

§§ kritisch eindpunt IQ verlies; GM tussen BE en BE<sub>POD</sub> waarde voor FLEHS II en FLEHS III

† in FLEHS III is de P<sub>90</sub> boven de BE waarde

†† in FLEHS III liggen P<sub>90</sub> en GM tussen BE en BE<sub>POD</sub> waarde

? niet vermeld in fiche met Duitse HBMI en II waarden en niet vermeld door de groep van Hays *et al.* ([www.biomonitoringsequivalents.net](http://www.biomonitoringsequivalents.net)). Dit zou moeten nagekeken worden in recente internationale literatuur.

Tabel 9. Overzicht van de biomerkers die momenteel niet geselecteerd werden als indicator, voorzien van een beknopte motivatie.

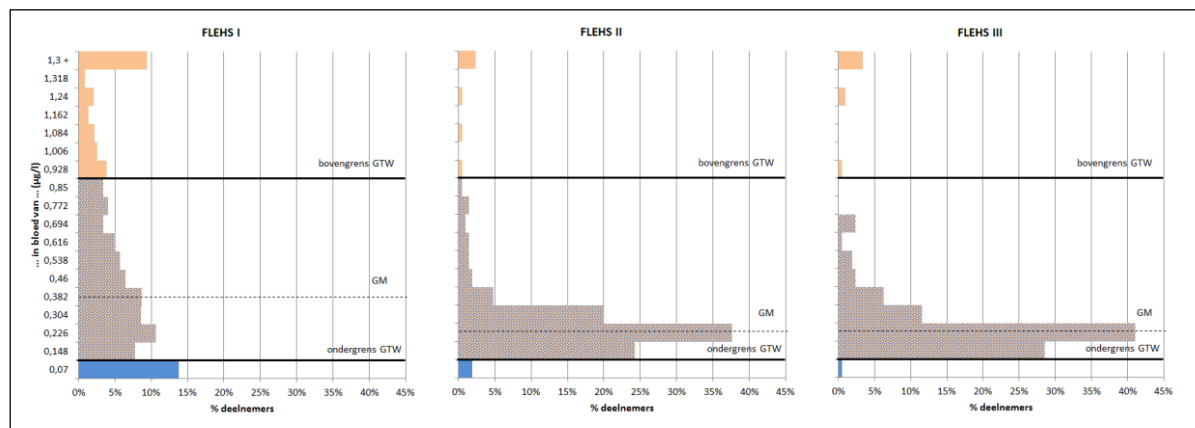
Biomerker	Motivatie voor het niet selecteren als indicator
PFOS (serum)	Voor de perfluorverbindingen werd PFOA i.p.v. PFOS geselecteerd omdat er meer vergelijkingswaarden in de internationale literatuur beschikbaar zijn (een HBM-waarde is beschikbaar gekomen na afronding van de selectie van de indicatoren).
Cd (urine)	Voor cadmium werd de biomerker Cd in het bloed van jongeren geselecteerd omdat bij sommige HBM-deelnemers de gezondheidkundige toetsingswaarden momenteel nog worden overschreden. Cd in bloed is een weerspiegeling van de blootstelling aan Cd tijdens de voorbije 3 à 4 maanden waardoor deze biomerker meer opportuniteiten biedt voor het evalueren van maatregelen dan Cd in urine die levenslange blootstelling weerspiegelt.
As (bloed)	Geen toetsingswaarden of internationale ref. waarden beschikbaar voor totaal arseen in bloed. Deze biomerker is bovendien een maat voor totaal arseen, waartoe ook niet schadelijke arseenvormen bijdragen. De voorkeur wordt dan gegeven om toxisch relevant arseen in urine op te nemen als indicator.
TI (bloed)	Geen toetsingswaarden/internationale ref. waarden
DDE (serum)	Voor gechlloreerde pesticiden werd HCB geselecteerd omdat het meer kritisch is = geometrisch gemiddelde en P <sub>90</sub> voor HCB bij volwassenen in FLEHS III tussen BE & BE <sub>POD</sub> .
Calux (serum)	Moeilijkheden met vergelijkbaarheid van resultaten door gebruik van verschillende cellijnen in verschillende labo's en/of door verschillen in opwerking van de serumstalen. Vergelijkbaarheid binnen eenzelfde studie is dan wel in orde, maar vergelijkbaarheid tussen studies is moeilijk, ook door de gevoeligheid van de cellijnen voor externe factoren. Bovendien kan er interferentie optreden door andere aanwezige stoffen in het serum die binden met de Ah-receptor. Er zijn ook geen gezondheidkundige toetsingswaarden beschikbaar. De resultaten van de Calux-assay geven een idee van de biologische dioxineachtige activiteit in het serum, maar zijn geen chemische metingen. Het voordeel van chemische metingen van dioxines en furanen is dat de verschillende congenere kunnen bepaald worden, waarvan de verhoudingen een indicatie kunnen geven van het soort bronnen waarvan de dioxines afkomstig zijn. Dit is vooral nuttig in regio's waar specifieke dioxinebronnen aanwezig zijn. In moedermelkstalen, verzameld voor de WHO-moedermelkcampagnes, werden wel de verschillende congenere gemeten. België nam deel aan alle tot nu toe georganiseerde WHO-moedermelkcampagnes. Sinds 2006 worden er ook gebiedsdekkende moedermelkstalen voor Vlaanderen verzameld in deze campagnes. Dit lijkt dan ook een beloftevolle parameter om in de toekomst op te nemen als indicator, indien er nood is aan een indicator voor dioxines.
T,t-muconzuur (urine)	Minder prioritair voor VMM om nu te selecteren (cfr. email van Floor Vandevenne van woensdag 16 december 2015 naar Ann Colles).
1-OH-pyreen (urine)	Minder robuuste meting (toegepaste analysetechniek tot 2014 liet niet toe interne standaard mee te nemen); geen optimale merker brongerichtheid (omwille van beïnvloeding door consumptie van verbrande voeding, BBQ en gerookte voeding, is deze parameter minder geschikt als milieu-indicator dan andere biomerkers). Er is nog veel onduidelijkheid over de interpretatie van de resultaten. In dit kader loopt er momenteel een studie die meer inzichten zou geven.
DEHP (urine)	Link met milieu minder relevant, is vooral gerelateerd aan consumenten-producten.
MnBP (urine)	Link met milieu minder relevant, is vooral gerelateerd aan consumenten-producten.

## 6.2 GRAFISCHE VOORSTELLING EN INTERPRETATIE VAN DE BIOMERKERGEGEVENS

Dit hoofdstuk werd volledig herzien naar aanleiding van het expertenoverleg van september 2016.

De resultaten van de biomonitoringscampagnes worden grafisch weergegeven aan de hand van frequentiediagrammen, met één diagram per FLEHS-campagne. Per stof worden de diagrammen naast of onder elkaar weergegeven om zo de tijdsevolutie te kunnen analyseren. Een voorbeeld hiervan is gegeven in Figuur 6.

*Figuur 6. Grafische voorstelling van een indicator waarvoor gezondheidkundige toetsingswaarden beschikbaar zijn en waarbij data van verschillende campagnes voorgesteld zijn (FLEHS I, II en III).*



Voor elke campagne wordt een aparte figuur voorzien. De horizontale lijnen stellen gezondheidkundige toetsingswaarden voor en verdelen de figuur in drie gebieden: blauw, oranje en blauw en oranje gearceerd. Blauw betekent dat concentraties onder de laagste waarde van het bereik van beschikbare en geselecteerde GTW's liggen, en zo goed als geen nadelige gezondheidseffecten hebben. Oranje betekent dat concentraties boven de hoogste waarde van beschikbare en geselecteerde GTW's liggen, en dat opvolging, bronnenanalyse en eventueel blootstellingsreductiemaatregelen nodig zijn. Een combinatie van blauw en oranje betekent dat concentraties in het gebied tussen laagste en hoogste waarde van beschikbare en geselecteerde GTW's liggen (dit weerspiegelt de onzekerheid op de GTW's). Voor waarden in deze blauw-oranje zone kunnen acties zich richten op het verminderen van de onzekerheden op de GTW's en op evaluatie van de blootstelling.

De balken in de figuur stellen de data uit de Vlaamse HBM-campagnes voor, weergegeven als percentage van de deelnemers in een bepaalde concentratieklasse. Bijkomend wordt het geometrisch gemiddelde (GM) als een horizontale lijn weergegeven. Tegenover het rekenkundig gemiddelde heeft het geometrisch gemiddelde het voordeel minder sterk te worden beïnvloed door extreem uitschieterende meetwaarden. Het hier getoonde GM is niet gecorrigeerd voor eventuele covariabelen en maakt vergelijking met GTW's mogelijk. Op basis van deze gegevens voor de verschillende HBM campagnes kan de tijdstrend besproken

worden. Bij de vergelijking van de drie FLEHS-campagnes moet steeds in gedachten worden gehouden dat de deelnemers uit FLEHS I afkomstig zijn uit acht verschillende typegebieden en niet gelijkmatig verspreid zijn over Vlaanderen.

Indien geen gezondheidkundige toetsingswaarden beschikbaar zijn, kan een vergelijking gemaakt worden met referentiewaarden<sup>35</sup> uit naburige landen, beschikbaar uit andere buitenlandse of internationale (WHO) HBM campagnes. Dit kan op dezelfde wijze gebeuren als voor de GTW's, zij het dat een referentiewaarde slechts voor één campagne (tijdsperiode) van toepassing is en dus per grafiek kan verschillen. Ook wordt voor de interpretatie van tijdstrends best één bron voor de referentiewaarden gebruikt, dit om te vermijden dat regionale verschillen de interpretatie van de tijdstrend beïnvloeden. Indien bijvoorbeeld voor een bepaalde biomarker voor FLEHS I een referentiewaarde beschikbaar is uit land X en voor FLEHS III een referentiewaarde beschikbaar is uit land Y, zal men slechts één referentiewaarde weerhouden (de meest geschikte of meest recente).

### 6.3 INDICATORENFICHES HUMANE BIOMONITORING

Dit hoofdstuk werd volledig herzien naar aanleiding van het expertenoverleg van september 2016.

Voor elk van de zes geselecteerde indicatoren Humane Biomonitoring worden een omschrijving van de indicator, een grafische weergave, een beschrijving van het verloop en referenties gegeven. In de grafische weergave wordt het geometrisch gemiddelde (GM) en het percentage deelnemers per concentratieklasse van de humane biomarkergegevens weergegeven. Als gezondheidkundige toetsingswaarden worden de onder- en bovengrens van beschikbare en geselecteerde GTW's aangeduid op de figuur. De beslissing voor het weergeven van een bereik van GTW's werd genomen tijdens het expertenoverleg van september 2016. Het selecteren van de meest geschikte GTW (indien dit wenselijk zou zijn) vergt een aanzienlijke inspanning die binnen de huidige context niet kon geleverd worden. Daarnaast wordt in het kader van het in januari 2017 gestarte Europese HBM4EU-project voorzien in de afleiding van GTW's<sup>36</sup>.

Samengevat wordt de interpretatie van de biomarkergegevens uitgevoerd aan de hand van:

1. Een aanduiding van de geselecteerde GTW's (ondergrens en bovengrens):
  - a. Als ondergrens wordt de laagste waarde van het bereik van beschikbare en geselecteerde BE- en HBM I-waarden (of gelijkwaardige waarden) gekozen, als bovengrens wordt de hoogste waarde van het bereik van beschikbare en geselecteerde BE- en HBM I-waarden (of gelijkwaardige waarden) gekozen.

---

<sup>35</sup> Referentiewaarden worden gebruikt om de verdeling van een variabele in een populatie bij achtergrond blootstelling weer te geven (bijvoorbeeld  $P_{90}$ : 90 % van de populatie heeft een waarde die kleiner is dan de  $P_{90}$ ). Door o.a. wijzigingen in het milieu kunnen referentiewaarden wijzigen en is het nodig om deze continu op te volgen en te actualiseren.

<sup>36</sup> HBM4EU: <http://www.eea.europa.eu/themes/human/human-biomonitoring>

- b. Wanneer kanker een kritisch eindpunt is worden de onder- en bovengrens van de beschikbare en geselecteerde concentraties overeenkomend met een extra levenslang kankerrisico  $1/10^6$  weergegeven.
  - c. Indien gepubliceerde BE-waarden verouderd waren, werd getracht deze te actualiseren aan de hand van de beschikbare gegevens.
2. Bij afwezigheid van GTW's: vergelijking met resultaten van buitenlandse humane biomonitoringcampagnes, rekening houdend met populatie, leeftijd en tijdsperiode (werd niet toegepast bij de huidige indicatorfiches).

Meer gedetailleerde informatie inzake de argumentatie voor de selectie van HBM- en BE-waarden voor interpretatie van blootstellingsbiomerkers is terug te vinden in bijlage 2. De onzekerheidsscore op de GTW's voor elk van de geselecteerde blootstellingsmerkers, zoals toegelicht in sectie 5.2, is opgenomen in Tabel 10.

Tabel 10. Onzekerheidsscores op de GTW's gebruikt in de indicatorfiches.

Indicator	Onzekerheidsscore*
PFOA (serum navelstrengbloed – pasgeborenen)	1
Cadmium (bloed jongeren)	1
Lood (navelstrengbloed pasgeborenen)	1
PCB's (serum jongeren)	1
HCB (serum volwassenen)	4
Arseen (urine jongeren)	2

\*onzekerheidsscores: 1 – GTW gebaseerd op gegevens bij mensen uitgedrukt als lichaamsbelasting, 2 – GTW gebaseerd op gegevens bij mensen uitgedrukt als externe dosis, 3 – GTW gebaseerd op gegevens bij proefdieren uitgedrukt als lichaamsbelasting, 4 – GTW gebaseerd op gegevens bij proefdieren uitgedrukt als externe dosis

De indicatorfiches zijn hierna ter illustratie opgenomen. De fiches worden voor een breder publiek herschreven en beschikbaar gesteld via de MIRA-website<sup>37</sup>.

---

<sup>37</sup> <http://www.milieurapport.be/>

## Blootstelling aan perfluorooctaanzuur (PFOA): concentraties in navelstrengserum van pasgeborenen (Vlaanderen, FLEHS II-III)

### Omschrijving

Humane biomonitoring (HBM) is een methode die gehanteerd wordt om de blootstelling van de mens aan milieuvervuilende stoffen (polluenten) in te schatten. HBM meet de blootstelling in het lichaam, afkomstig van verschillende bronnen (zoals vervuilde lucht of vervuilde voeding). In het kader van het Steunpunt Milieu en Gezondheid werden drie Vlaamse HBM-campagnes uitgevoerd (FLEHS I: *First Flemish Environment and Health Study: 2002-2006*; FLEHS II: 2007-2011; FLEHS III: 2012-2015). Eén van de polluenten waarop de campagnes zich richtten, was de blootstelling aan perfluorooctaanzuur (PFOA).

Perfluorooctaanzuur (PFOA)<sup>38</sup> is een perfluorderivaat. Perfluorverbindingen worden gebruikt voor de oppervlaktebehandeling van tapijten, stoffen, leder en bekleding van meubels en auto-interieur. Ze verhogen de resistentie tegen vuil, water en olie. Met hetzelfde doel worden ze ook toegepast in de papierindustrie op papier, karton en producten zoals wegwerpborden en voedingsverpakkingen. Daarnaast worden deze stoffen ook gebruikt in verschillende industriële en commerciële toepassingen zoals bijvoorbeeld brandbestrijdend schuim, schoonmaakmiddelen, shampoo, cosmetica en in Sulfluramid, een insecticide tegen kakkerlakken, mieren en termieten. Sinds 2006 is het gebruik in Europa gereguleerd.

Perfluorverbindingen zijn moeilijk afbreekbaar en kunnen lange tijd in het milieu aanwezig blijven. PFOA accumuleert in vis, maar in mindere mate dan bijvoorbeeld de sulfonzure vorm PFOS (perfluorooctansulfonzuur) (EFSA, 2008). Andere voedingsmiddelen die perfluorverbindingen kunnen bevatten, zijn aardappelen, groenten, melkproducten en eieren (Cornelis *et al.*, 2012). Naast voeding zijn er nog andere blootstellingswegen van belang zoals blootstelling aan huisstof en contact met verpakkingsmaterialen. De bijdrage van niet-voedingsgerelateerde bronnen, voornamelijk binnenhuisblootstelling, kan oplopen tot 50 % van de geschatte inname via de voeding.

Perfluorverbindingen accumuleren niet in het vetweefsel, maar kunnen toch lange tijd in het lichaam aanwezig zijn doordat ze binden aan eiwitten. De halfwaardetijd van PFOA in serum van de mens wordt geschat op 3,8 jaar (Stahl *et al.*, 2011).

Gezondheidseffecten van lage dosissen PFOA zijn nog niet volledig gekend. Blootstelling aan PFOA kan leiden tot abnormale celgroei en celfunctie. Chronische blootstelling kan aanleiding geven tot neurologische, cardiovasculaire, reproductieve en hormonale storingen (Hu *et al.*, 2002). Bij de huidige niveaus van blootstelling worden in de Vlaamse HBM-campagnes associaties gevonden met DNA-schade, hormoonverstoring, fertiliteitseffecten, effecten op groei en ontwikkeling en astma en allergie.

In twee HBM-programma's werden referentiewaarden<sup>39</sup> bepaald voor PFOA in navelstrengserum<sup>40</sup>.

<sup>38</sup> <http://www.milieu-en-gezondheid.be/onderzoek/luik%2021/factsheets/perfluorderivaten-PFOS-PFOA.pdf>

<sup>39</sup> Referentiewaarden: Referentiewaarden worden gebruikt om de verdeling van een variabele in een populatie bij achtergrondblootstelling weer te geven (bijvoorbeeld GM: het Geometrisch Gemiddelde geeft een idee van de gemiddelde blootstelling, rekening houdend met de verhoudingen van de individuele data). Door o.a. wijzigingen in het milieu kunnen referentiewaarden wijzigen en is het nodig om deze continu op te volgen en te actualiseren.

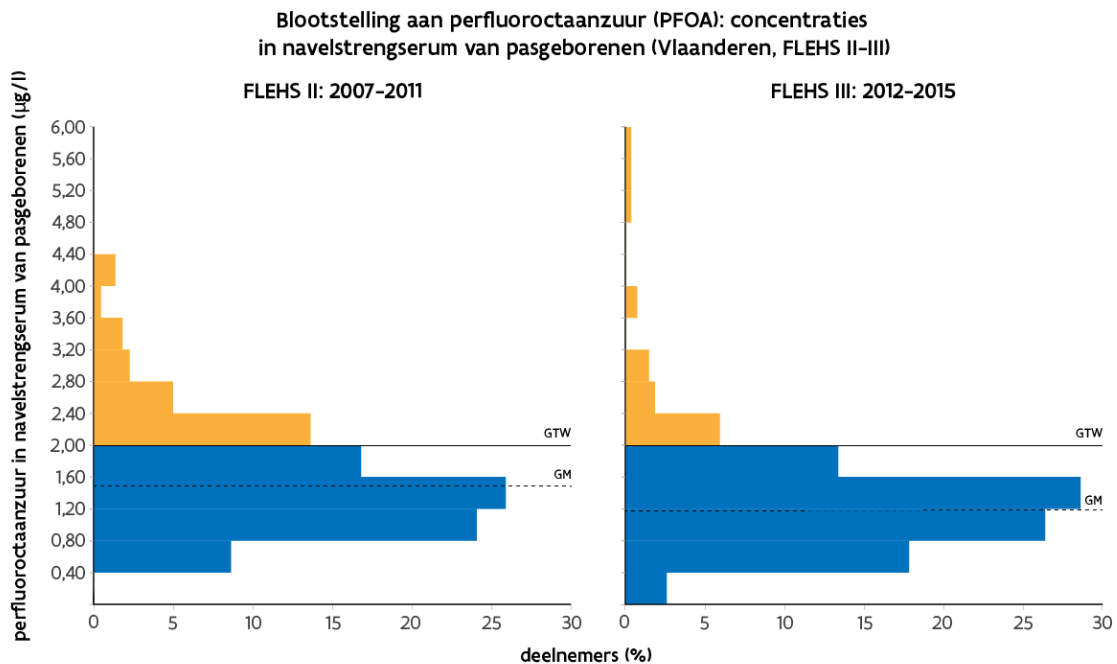
<sup>40</sup> <http://www.milieu-en-gezondheid.be/resultaten.html>

## Verloop

Figuur 7 toont de referentiewaarden voor PFOA gemeten in navelstrengserum tijdens twee Vlaamse HBM-campagnes (FLEHS II en III). De resultaten voor het geometrisch gemiddelde (GM) tijdens de twee campagnes zijn vergelijkbaar.

Voor de afleiding van een gezondheidskundige toetsingswaarde (GTW) voor niet-kankereffecten bij pasgeborenen werd rekening gehouden met effecten op geboortegewicht, immuniteit en (puberteits)ontwikkeling. De gebruikte GTW werd afgeleid door UBA, Umweltbundesamt (UBA, 2016). Het vertrouwen in de GTW is hoog<sup>41</sup>. Voor waarden gelegen boven de GTW stijgt het risico op mogelijke gezondheidseffecten en zijn opvolging, bronnenanalyse en eventueel blootstellingsreductiemaatregelen nodig. In FLEHS II had 75 % van de deelnemers een waarde lager dan de GTW en in FLEHS III 89 %.

*Figuur 7. PFOA gemeten in navelstrengserum in twee Vlaamse HBM-campagnes (FLEHS II en III).*



**Gezondheidskundige toetsingswaarde (GTW):** Vertrouwen in de GTW's is hoog omdat de waarden gebaseerd zijn op gegevens bij mensen en uitgedrukt worden als lichaamsbelasting. Kritische gezondheidseffecten van de GTW's zijn effecten op geboortegewicht, immuniteit en (puberteits)ontwikkeling. Het **geometrisch gemiddelde (GM)** geeft een idee van de gemiddelde blootstelling, rekening houdend met de verhoudingen van de individuele data. FLEHS: Flemish Environment and Health Study.

Bron: MIRA op basis van VITO

Het onderzoek naar het voorkomen en de geassocieerde gezondheidseffecten van PFOA is nog in volle ontwikkeling. Het is dan ook nodig dat beschikbare informatie over toxicologie, epidemiologie en blootstelling wordt opgevolgd.

<sup>41</sup> Gebaseerd op gegevens bij mensen, uitgedrukt als lichaamsbelasting.

## Blootstelling aan cadmium (Cd): concentraties in bloed van jongeren (Vlaanderen, FLEHS I-III)

### Omschrijving

Humane biomonitoring (HBM) is een methode die gehanteerd wordt om de blootstelling van de mens aan milieuvervuilende stoffen (polluenten) in te schatten. HBM meet de blootstelling in het lichaam, afkomstig van verschillende bronnen (zoals vervuilde lucht of vervuilde voeding). In het kader van het Steunpunt Milieu en Gezondheid werden drie Vlaamse HBM-campagnes uitgevoerd (FLEHS I: *First Flemish Environment and Health Study: 2002-2006*; FLEHS II: 2007-2011; FLEHS III: 2012-2015). Eén van de polluenten waarop de campagnes zich richtten, was de blootstelling aan cadmium (Cd).

Cadmium<sup>42</sup> (Cd) is een zwaar metaal dat wordt aangetroffen in de aardkorst, geassocieerd met zink-, lood- en koperertsen. Cadmium in de omgeving is vooral afkomstig van de zinkindustrie (historische vervuiling in NoorderKempem, Hoboken, Olen). Commercieel gebruik omvat vooral de productie van batterijen, maar cadmium komt ook voor in pigmenten, coatings en legeringen. Sigarettenrook is een belangrijke bron van cadmium.

In tegenstelling tot bijvoorbeeld lood, wordt cadmium makkelijker uit de bodem opgenomen door planten en groenten en komt het dus in onze voedselketen terecht. Vooral bladgroenten en orgaanvlees van vee uit vervuilde gebieden kunnen een bron zijn van cadmium in onze voeding. Inname van met Cd aangereikt stof of bodem leidt mogelijk tot een verhoogde blootstelling in verontreinigde gebieden.

Cadmium wordt in het lichaam opgenomen via de darm en via de longen. Het stapelt zich vooral op in de nieren en heeft een halfwaardetijd van enkele tientallen jaren. Cadmium in bloed weerspiegelt vooral de opname in het lichaam gedurende de laatste 3 à 4 maanden (plus de gecumuleerde blootstelling).

Verhoogde blootstelling aan Cd kan de nierwerking verstoren. Tevens kan Cd het beendergestel verzwakken met verhoogde kans op botbreuken als gevolg (bij zeer hoge blootstelling: Itai-Itai ziekte in Japan). Cadmium heeft ook een hormoonverstorende werking (Schoeters *et al.*, 2006). Het werd door het *International Agency for Research on Cancer* (IARC) geklasseerd als kankerverwekkend bij de mens (groep 1). Langdurige blootstelling aan cadmium via de lucht kan leiden tot longkanker.

In de drie HBM-programma's werden referentiewaarden<sup>43</sup> bepaald voor cadmium in bloed van jongeren<sup>44</sup>.

### Verloop

Figuur 8 toont de referentiegemiddelden voor cadmium gemeten in bloed van jongeren tijdens de drie Vlaamse HBM-campagnes. Het geometrisch gemiddelde (GM) lag tijdens FLEHS II en III 38 % lager t.o.v. dat van FLEHS I.

<sup>42</sup> [http://www.milieu-en-gezondheid.be/onderzoek/luik%2021/factsheets/zware\\_metalen-cadmium.pdf](http://www.milieu-en-gezondheid.be/onderzoek/luik%2021/factsheets/zware_metalen-cadmium.pdf)

<sup>43</sup> Referentiewaarden: Referentiewaarden worden gebruikt om de verdeling van een variabele in een populatie bij achtergrondblootstelling weer te geven (bijvoorbeeld GM: het Geometrisch Gemiddelde geeft een idee van de gemiddelde blootstelling, rekening houdend met de verhoudingen van de individuele data). Door o.a. wijzigingen in het milieu kunnen referentiewaarden wijzigen en is het nodig om deze continu op te volgen en te actualiseren.

<sup>44</sup> <http://www.milieu-en-gezondheid.be/resultaten.html>



Voor de afleiding van gezondheidkundige toetsingswaarden (GTW's)<sup>45</sup> voor niet-kankereffecten werd rekening gehouden met niertoxiciteit (proteïnurie) als meest gevoelig eindpunt. Bij de afleiding van GTW's is er ruimte voor interpretatie zodat verschillende wetenschappelijke instanties komen tot verschillende GTW's. De GTW's in Figuur 8 staan voor het niveau waaronder bloedcadmiumconcentraties waarschijnlijk geen nadelige effecten hebben op de nieren. Het vertrouwen in de GTW's is hoog<sup>46</sup>. De ondergrens GTW<sup>47</sup> stelt de laagste beschikbare GTW voor, terwijl de bovengrens GTW<sup>48</sup> de hoogste beschikbare GTW weergeeft. De zone tussen de ondergrens GTW en bovengrens GTW weerspiegelt de onzekerheid op de GTW's. Voor waarden gelegen boven de bovengrens GTW stijgt het risico op mogelijke gezondheidseffecten en zijn opvolging, bronnenanalyse en eventueel blootstellingsreductiemaatregelen nodig. Tijdens FLEHS II en III was er een duidelijke afname van het aantal deelnemers met een waarde boven de bovengrens GTW t.o.v. FLEHS I. Het aantal deelnemers met een waarde tussen de ondergrens GTW en bovengrens GTW blijft echter aanzienlijk. Door verandering in de detectielimiet van de metingen tijdens de verschillende FLEHS-campagnes en door het feit dat de detectielimiet in de buurt ligt van de ondergrens GTW, zijn de frequenties onder de ondergrens GTW onzeker. Hoewel cadmium beschouwd wordt als kankerverwekkend voor de mens, zijn geen adequate gegevens voorhanden om een gezondheidkundige toetsingswaarde af te leiden.

De emissies van cadmium naar lucht zijn tijdens de periode 2000-2013 niet afgenomen en tijdens de laatste jaren is er zelfs een opmerkelijke stijging. Deze kan o.a. toegeschreven worden aan de industrie (metaal, papier sector), wegverkeer en houtverbranding<sup>49</sup>. Er is wel een wettelijke grenswaarde voor cadmium (Directieve 2004/107/EG) in lucht. Verordening 2006/1881 legt maximumwaarden op voor cadmium in voedingsmiddelen.

Om de blootstelling aan polluenten (o.a. cadmium) via lokale voeding te reduceren werd een "Code van Goede Praktijk" opgesteld met aanbevelingen: <http://www.gezonduiteigengrond.be/>. Ook de interactieve cadmium webtool (<http://www.cadmiumwebtool.be/>) geeft advies aan inwoners uit de Noorderkempen hoe ze hun blootstelling aan cadmium kunnen beperken. Informatiebrochures voor scholen zijn tevens beschikbaar<sup>50</sup>.

### Noot

Het opzet van FLEHS I was verschillend van FLEHS II en III. In FLEHS II en III lag de nadruk op het identificeren van referentiewaarden voor Vlaanderen (spreiding van de deelnemers over geheel Vlaanderen), terwijl in FLEHS I metingen gebeurden in 8 afgelijnde aandachtsgebieden in Vlaanderen met elk een verschillend type milieudruk.

---

<sup>45</sup> Waarde waaraan gemeten interne blootstelling wordt getoetst.

<sup>46</sup> Gebaseerd op gegevens bij mensen, uitgedrukt als lichaamsbelasting; enige onzekerheid op de vertaling naar jongeren.

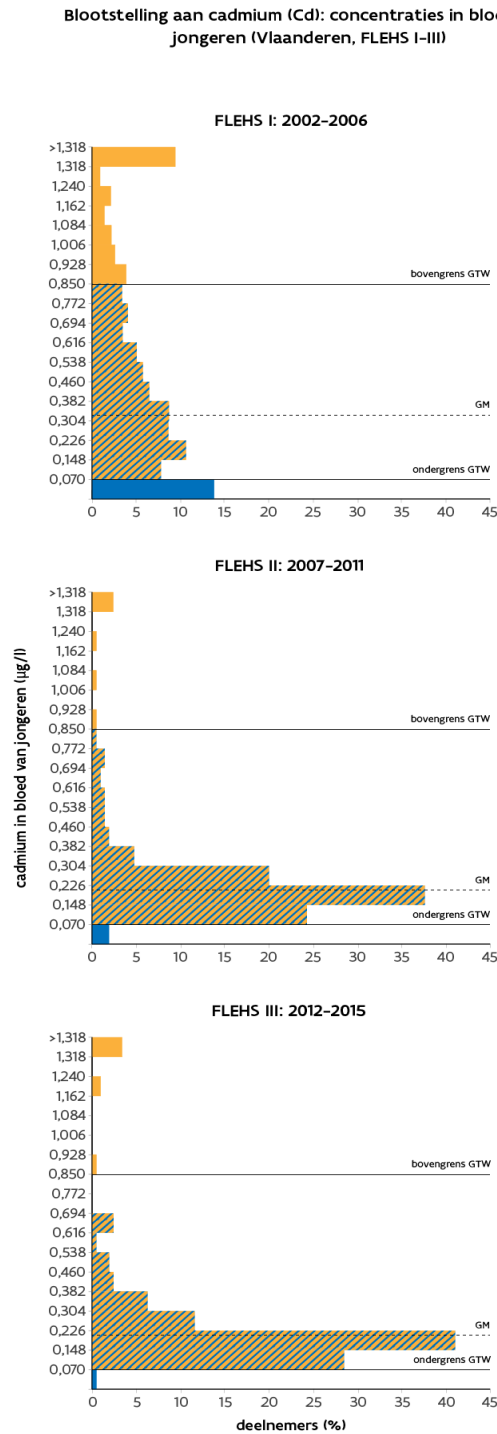
<sup>47</sup> Gebaseerd op ATSDR (2012) Toxicological Profile for Cadmium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, pp. 1-487.

<sup>48</sup> Gebaseerd op US-EPA (1994) Integrated Risk Information System (IRIS) assessment for cadmium.

<sup>49</sup> <http://www.milieurapport.be/nl/feitencijfers/milieuthemas/verspreiding-van-zware-metalen/emissie-van-zware-metalen-naar-lucht/emissie-van-zware-metalen-naar-lucht/>

<sup>50</sup> <https://www.lne.be/educatief-pakket-speel-op-veilig>

Figuur 8. Cadmium gemeten in bloed van jongeren in de drie Vlaamse HBM-campagnes (FLEHS I-III).



**Gezondheidskundige toetsingswaarde (GTW):** Vertrouwen in de GTW's is hoog omdat de waarden gebaseerd zijn op gegevens bij mensen en uitgedrukt als lichaamsbelasting ter is enige onzekerheid op de vertaling naar jongeren). Het verschil in GTW tussen onder- en bovengrens wordt voornamelijk bepaald door verschillen in interpretatie van toxicologische en epidemiologische data door verschillende wetenschappelijke instanties. Kritische gezondheidseffecten van de GTW's zijn effecten op de nierfunctie. **Analytische onzekerheden:** De detectielimiet lag hoger dan de ondergrens GTW (FLEHS I) en dichtbij de ondergrens van de GTW's (FLEHS II en III). Alle waarden onder de detectielimiet werden vervangen door 0,045 µg Cd/l (helft van de detectielimiet). Alle waarden boven 1,318 µg Cd/l werden samengenomen in één categorie. Het **geometrisch gemiddelde (GM)** geeft een idee van de gemiddelde blootstelling, rekening houdend met de verhoudingen van de individuele data. FLEHS staat voor Flemish Environment and Health Study.

Bron: MIRA op basis van VITO

## Blotstelling aan lood (Pb): concentraties in navelstrengbloed van pasgeborenen (Vlaanderen, FLEHS I-III)

### Omschrijving

Humane biomonitoring (HBM) is een methode die gehanteerd wordt om de blootstelling van de mens aan milieuvervuilende stoffen (polluenten) in te schatten. HBM meet de blootstelling in het lichaam, afkomstig van verschillende bronnen (zoals vervuilde lucht of vervuilde voeding). In het kader van het Steunpunt Milieu en Gezondheid werden drie Vlaamse HBM-campagnes uitgevoerd (FLEHS I: *First Flemish Environment and Health Study*: 2002-2006; FLEHS II: 2007-2011; FLEHS III: 2012-2015). Eén van de polluenten waarop de campagnes zich richtten, was de blootstelling aan lood (Pb) bij pasgeborenen (navelstrengbloed).

In het verleden was er vooral blootstelling aan lood<sup>51</sup> door de uitstoot van non-ferro bedrijven, het gebruik als antiklop middel in loodhoudende benzine, het gebruik van loden buizen voor drinkwaterleidingen en het gebruik van loodhoudende verf. Ondertussen zijn (worden) veel van deze problemen aangepakt. Door de voortdurende circulatie van stof en water blijft lood evenwel nog steeds verspreid in onze omgeving. Stofdeeltjes die lood bevatten kunnen ingeademd worden. Water of groenten die vervuild zijn met lood kunnen geconsumeerd worden. Lood wordt maar weinig opgenomen door planten, maar loodpartikels in de lucht kunnen neerslaan op de groenten. Kinderen, die tijdens het spelen vaak hun handen in hun mond steken, hebben meer kans om stof of bodem met verhoogde loodconcentraties in te slikken.

Lood wordt in het lichaam opgenomen via de darm en via de longen. Lood stapelt zich vooral op in het bot en de tanden. De halfwaardetijd van lood in het menselijk lichaam bedraagt enkele tientallen jaren. Het gehalte aan lood in het bloed geeft een beeld van de blootstelling aan lood gedurende de laatste maanden.

Loodblootstelling bij jonge kinderen kan een nadelige invloed hebben op de intelligentie en kan leiden tot lichte achterstand van de fijne motoriek of tot concentratiestoornissen. Dit gebeurt reeds bij concentraties lager dan 100 µg Pb/l bloed. Er wordt gesteld dat nog geen drempel kon vastgesteld worden voor de effecten van lood op de intelligentie (EFSA, 2010). Andere mogelijke effecten zijn: nierschade, miskramen, vruchtbaarheidsproblemen, groeistoornissen, hypertensie, effecten op hormonale werking en invloed op gedrag (Nash *et al.*, 2003; Selevan *et al.*, 2003; Lanphear *et al.*, 2005; Hauser *et al.*, 2008). In de Vlaamse HBM-campagne FLEHS III werd een associatie gevonden tussen loodgehalten in het navelstrengbloed en een verstoring van het insulinetabolisme. Ook wordt blootstelling aan lood gelinkt met maag- en longkanker. Het IARC (*International Agency for Research On Cancer*) heeft lood ingedeeld als waarschijnlijk carcinogeen voor mensen (Group 2A)(IARC, 2006).

In de drie HBM-programma's werden referentiewaarden<sup>52</sup> bepaald voor lood in bloed van pasgeborenen<sup>53</sup>.

---

<sup>51</sup> [http://www.milieu-en-gezondheid.be/onderzoek/luik%2021/factsheets/zware\\_metalen-lood.pdf](http://www.milieu-en-gezondheid.be/onderzoek/luik%2021/factsheets/zware_metalen-lood.pdf)

<sup>52</sup> Referentiewaarden: Referentiewaarden worden gebruikt om de verdeling van een variabele in een populatie bij achtergrondblootstelling weer te geven (bijvoorbeeld GM: het Geometrisch Gemiddelde geeft een idee van de gemiddelde blootstelling, rekening houdend met de verhoudingen van de individuele data). Door o.a. wijzigingen in het milieu kunnen referentiewaarden wijzigen en is het nodig om deze continu op te volgen en te actualiseren.

<sup>53</sup> <http://www.milieu-en-gezondheid.be/resultaten.html>

### Verloop

Figuur 9 toont de referentiegemiddelden voor lood gemeten in navelstrengbloed tijdens de drie Vlaamse HBM-campagnes. Er is een duidelijk dalende trend in de tijd. Het geometrisch gemiddelde (GM) lag voor FLEHS II 34 % lager en voor FLEHS III 51 % lager t.o.v. FLEHS I.

Voor de afleiding van een gezondheidskundige toetsingswaarde (GTW)<sup>54</sup> voor niet-kankereffecten bij pasgeborenen werd rekening gehouden met neurotoxiciteit (IQ-verlies) als meest gevoelige eindpunt. Meerdere instanties evalueerden de gezondheidseffecten van lood, terwijl slechts 1 instantie (EFSA, 2010) een duidelijke uitspraak doet over een aanvaard effectniveau. Het vertrouwen in de GTW is hoog<sup>55</sup>. Voor waarden gelegen boven de GTW stijgt het risico op mogelijke gezondheidseffecten en zijn opvolging, bronnenanalyse en eventueel blootstellingsreductie-maatregelen nodig. De detectielimiet van de metingen tijdens FLEHS I en II lag hoger dan de GTW, wat de interpretatie van de lage frequenties beïnvloedt. Alleszins lagen de bloedloodwaarden van de meeste deelnemers boven de GTW.

In sommige gebieden zijn bij jonge kinderen, de hoogst blootgestelde bevolkingsgroep, de gemiddelde bloedloodconcentraties, hoewel in dalende lijn, nog steeds relatief hoog (PIH, 2014). Monitoring van de blootstelling is daarom noodzakelijk. Voor lood wordt echter aangenomen dat er geen veilige waarde bestaat en elke blootstelling aan lood geassocieerd is met invloed op het IQ. Er wordt daarom gestreefd naar een zo laag mogelijke blootstelling.

Verschillende beleidsmaatregelen<sup>56</sup> hebben er wel voor gezorgd dat de blootstelling aan lood significant afgenomen is gedurende de twee voorbije decennia, zeker sinds het verbieden van het gebruik van loodhoudende benzine en het gradueel vervangen van loden drinkwaterleidingen. Gezien nadelige effecten bij kinderen niet uitgesloten zijn, zelfs bij de lage concentraties van lood in bloed, blijft opvolging noodzakelijk.

### Noot

Het opzet van FLEHS I was verschillend van FLEHS II en III. In FLEHS II en III lag de nadruk op het identificeren van referentiewaarden voor Vlaanderen (spreiding van de deelnemers over geheel Vlaanderen), terwijl in FLEHS I metingen gebeurden in 8 afgeijnde aandachtsgebieden in Vlaanderen met elk een verschillend type milieudruk.

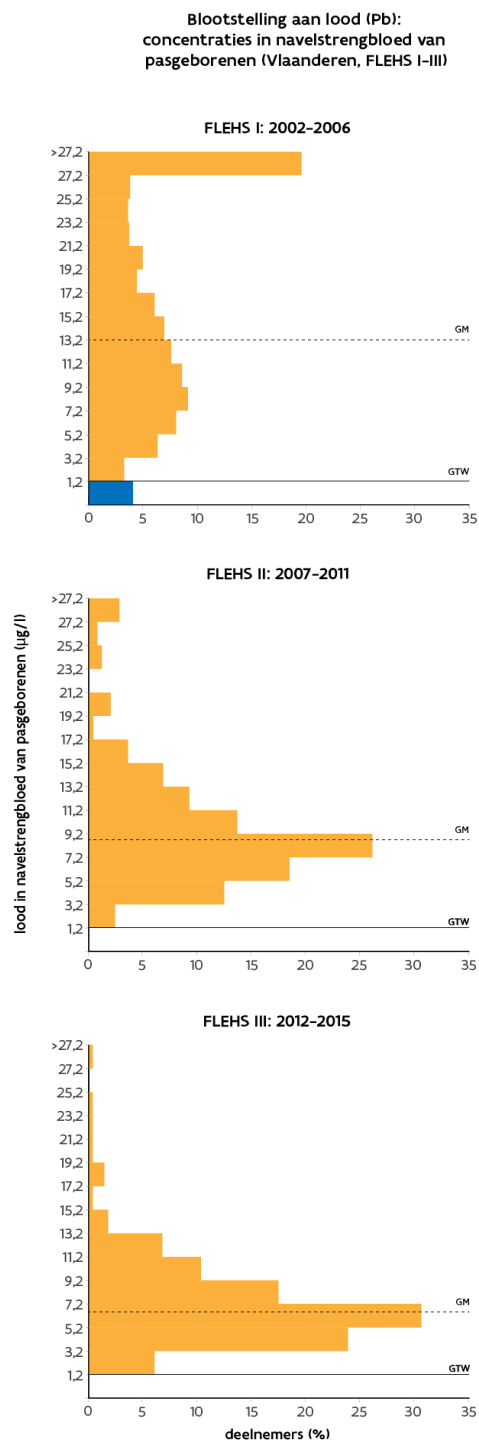
---

<sup>54</sup> Waarde waaraan gemeten interne blootstelling wordt getoetst.

<sup>55</sup> Gebaseerd op gegevens bij mensen, uitgedrukt als lichaamsbelasting.

<sup>56</sup> Resolution No. 99/6 on phasing out lead in petrol. European Conference of Ministers of Transport, Warsaw, 18–19 May 1999 (CEMT/CM(99)25/FINAL)  
<http://www.itf-oecd.org/sites/default/files/docs/env19996e.pdf>

*Figuur 9. Lood gemeten in navelstrengbloed bij pasgeborenen in de drie Vlaamse HBM-campagnes (FLEHS I-III).*



**Gezondheidskundige toetsingswaarde (GTW):** Vertrouwen in de GTW's is hoog omdat de waarden gebaseerd zijn op gegevens bij mensen en uitgedrukt zijn als lichaamsbelasting. Kritische gezondheidseffecten van de GTW's zijn neurologische ontwikkelingseffecten (IQ-verlies). Hoewel meerdere instanties de gezondheidseffecten van lood evalueren, doet slechts één instantie uitspraken over het aanvaardbaar effectniveau. **Analytische onzekerheden:** Gevoelige populaties (andere dan weergegeven) zijn kinderen jonger dan zeven jaar, omwille van hogere blootstelling door specifiek gedrag. Alle waarden onder de detectielimiet werden vervangen door 1 µg Pb/l (helft van de detectielimiet). Alle waarden boven 27.2 µg Pb/l werden samengenomen in één categorie. Het **geometrisch gemiddelde (GM)** geeft een idee van de gemiddelde blootstelling, rekening houdend met de verhoudingen van de individuele data. **FLEHS:** Flemish Environment and Health Study.

Bron: MIRA op basis van VITO

## Blootstelling aan polychloorbifenylen (PCB's): concentraties in serum van jongeren (Vlaanderen, FLEHS I-III)

### Omschrijving

Humane biomonitoring (HBM) is een methode die gehanteerd wordt om de blootstelling van de mens aan milieuvervuilende stoffen (polluenten) in te schatten. HBM meet de blootstelling in het lichaam, afkomstig van verschillende bronnen (zoals vervuilde lucht of vervuilde voeding). In het kader van het Steunpunt Milieu en Gezondheid werden drie Vlaamse HBM-campagnes uitgevoerd (FLEHS I: *First Flemish Environment and Health Study: 2002-2006*; FLEHS II: 2007-2011; FLEHS III: 2012-2015). Eén van de polluenten waarop de campagnes zich richtten, was de blootstelling aan polychloorbifenylen (PCB's).

Polychloorbifenylen of PCB's<sup>57</sup> zijn persistente gechloreerde stoffen die door de mens worden gemaakt en niet natuurlijk voorkomen. Ze werden in het verleden vooral gebruikt in transformatoren, condensatoren, hydraulische systemen, maar ook in verf, inkt en isolatiematerialen. De productie van PCB's is in België verboden sinds 1979 en vanaf eind 2005 zouden alle bestaande PCB-houdende producten en apparaten op een gecontroleerde manier verwijderd moeten zijn. Slechte opslag, ongelukken en (moedwillige) vergissingen met transformatorolie en andere PCB-houdende producten hebben ervoor gezorgd dat PCB's in ons milieu terecht gekomen zijn. Ook kunnen bij verbrandingsprocessen van chloorhoudende materialen PCB's in de lucht vrijkomen (bv. verbrandingsovens of illegaal stoken).

Aangezien PCB's in de natuur zeer traag worden afgebroken, blijven ze zeer lang in de omgeving aanwezig. In totaal zijn er 209 verschillende soorten PCB's (congeneren). Ze worden opgenomen door mens en dier en opgestapeld in het vetweefsel. Het gehalte aan PCB's in het lichaam stijgt met de leeftijd. Ongeveer 90 % van de PCB's komt in ons lichaam terecht via de voeding. Enkel vetrijke voeding van dierlijke oorsprong bevat PCB's.

Om de PCB-belasting bij de mens te meten, wordt er gewerkt met 'merkers'. In de humane biomonitoringsstudies worden drie PCB's gemeten in het serum, namelijk PCB138, PCB153 en PCB180. PCB's worden, naargelang hun effecten, opgedeeld in dioxineachtige en niet-dioxineachtige PCB's. De dioxineachtige PCB's vertonen effecten vergelijkbaar met de dioxines (polychloordibenzodioxines en polychloordibenzofuranen). De drie gemeten merker-PCB's behoren tot de groep van de niet-dioxineachtige PCB's. Zij vertegenwoordigen ongeveer 40 tot 60 % van het totale PCB-mengsel en zijn dus een goede maat voor de totale PCB-belasting in het menselijk lichaam.

PCB's zijn schadelijk voor het zenuwstelsel en kunnen leiden tot neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen, wat zich bijvoorbeeld kan weerspiegelen in het speelgedrag, de taalontwikkeling en in de beleving van emoties. Tevens kunnen PCB's hormoonverstorende effecten hebben en mogelijk daarmee gepaard leiden tot een laag bij pasgeborenen (Govarts *et al.*, 2012). Ze kunnen ook het immuunsysteem verstoren. Het IARC (*International Agency for Research on Cancer*) heeft ze ingedeeld als 'waarschijnlijk kankerverwekkend voor de mens' (groep 2A).

---

<sup>57</sup> <http://www.milieu-en-gezondheid.be/onderzoek/luik%2021/factsheets/PCB-merkerPCBs.pdf>

In de drie HBM-programma's werden referentiewaarden<sup>58</sup> bepaald voor PCB's in serum van jongeren<sup>59</sup>.

### Verloop

Figuur 10 toont de referentiewaarden voor merker PCB's gemeten in serum tijdens de drie Vlaamse HBM-campagnes. Er is een dalende trend in de tijd. Het geometrisch gemiddelde (GM) was voor FLEHS II een factor 1,3 lager dan dit voor FLEHS I en voor FLEHS III een factor 2,5 lager dan dit voor FLEHS I.

Voor de afleiding van gezondheidkundige toetsingswaarden (GTW's)<sup>60</sup> voor niet-kankereffecten werd vooral rekening gehouden met effecten op de neurologische en motorische ontwikkeling bij blootstelling in de baarmoeder. Bijkomende effecten, die meegenomen zijn, zijn immunologische en hormoonverstorende effecten. Bij de afleiding van GTW's is er ruimte voor interpretatie zodat verschillende wetenschappelijke instanties komen tot verschillende GTW's. De GTW's in Figuur 10 staan voor het niveau waaronder de serum PCB-concentraties waarschijnlijk geen nadelige effecten hebben. Volgende bevolkingsgroepen worden als meest gevoelig beschouwd voor de effecten van PCB's: zuigelingen en baby's, vrouwen van vruchtbare leeftijd en meisjes. Het vertrouwen in de GTW's is hoog<sup>61</sup>. Van al de afgeleide GTW's, stelt de ondergrens GTW<sup>62</sup> de laagste beschikbare en toepasselijke GTW voor, terwijl de bovengrens GTW<sup>63</sup> de hoogste beschikbare en toepasselijke GTW voor. De waarden van toepassing op meisjes werden geselecteerd. De grijze zone, tussen de ondergrens GTW'' en bovengrens GTW weerspiegelt de onzekerheid op de GTW. Het geometrisch gemiddelde (GM) lag voor alle FLEHS campagnes duidelijk onder de ondergrens GTW. Voor waarden gelegen boven de bovengrens GTW (0,5 % van de deelnemers in FLEHS II) stijgt het risico op mogelijke gezondheidseffecten en zijn opvolging, bronnenanalyse en eventueel blootstellings-reductiemaatregelen nodig.

Bij de beleidsverantwoordelijken bestaat er enige ongerustheid over de verontreiniging van zelf geteelde voeding (groenten, eieren, dieren) met o.a. PCB's. Bij de bevolking in landelijke gebieden zelf is die onrust wellicht minder (Crabbé *et al.*, 2012). Om tegemoet te komen aan de ongerustheid werd een 'Code van Goede Praktijk' opgesteld met aanbevelingen om de blootstelling te verminderen: <http://www.gezonduiteigengrond.be/>.

### Noot

Het opzet van FLEHS I was verschillend van FLEHS II en III. In FLEHS II en III lag de nadruk op het identificeren van referentiewaarden voor Vlaanderen (spreiding van de deelnemers over geheel Vlaanderen), terwijl in FLEHS I metingen gebeurden in 8 afgeleide aandachtsgebieden in Vlaanderen met elk een verschillend type milieudruk.

---

<sup>58</sup> Referentiewaarden: Referentiewaarden worden gebruikt om de verdeling van een variabele in een populatie bij achtergrondblootstelling weer te geven (bijvoorbeeld GM: het Geometrisch Gemiddelde geeft een idee van de gemiddelde blootstelling, rekening houdend met de verhoudingen van de individuele data). Door o.a. wijzigingen in het milieu kunnen referentiewaarden wijzigen en is het nodig om deze continu op te volgen en te actualiseren.

<sup>59</sup> <http://www.milieu-en-gezondheid.be/resultaten.html>

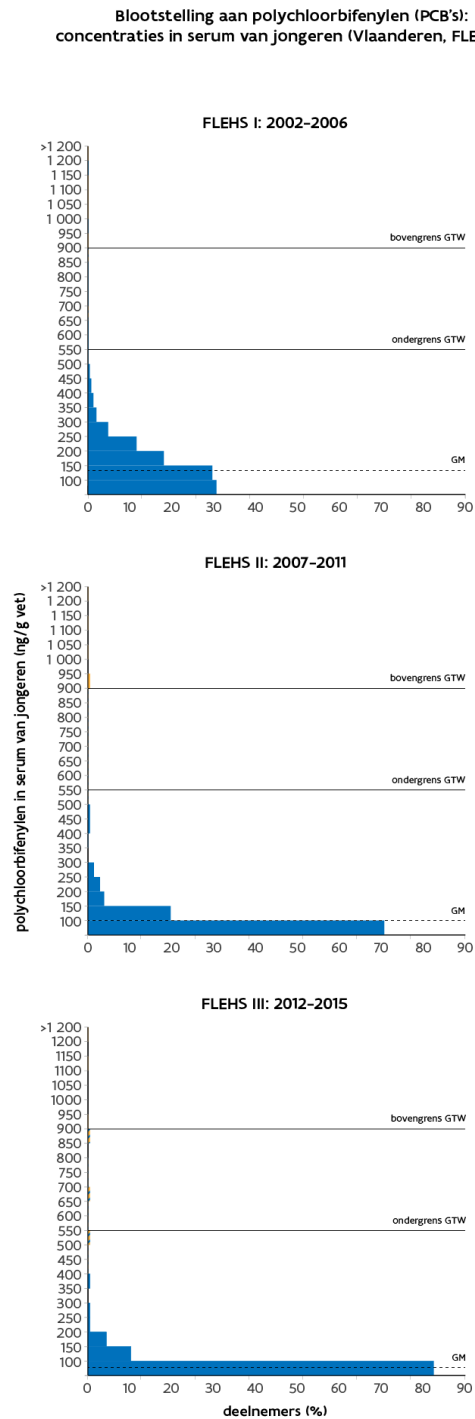
<sup>60</sup> Waarde waaraan gemeten interne blootstelling wordt getoetst.

<sup>61</sup> Gebaseerd op gegevens bij mensen, uitgedrukt als lichaamsbelasting.

<sup>62</sup> Gebaseerd op UBA (2012) Human-Biomonitoring (HBM) - Werte für Polychlorierte Biphenyle (PCB) im Blut. *Bungesgesundheitsblatt, Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*, **2012**, 1069-1070.

<sup>63</sup> Gebaseerd op INSPQ (2006) Réévaluation des risques toxicologiques des biphényles polychlorés. Institut National de Santé Publique de Québec, Québec, Canada.

*Figuur 10. Som van PCB's (138+153+180) gemeten in serum van jongeren (14-15 jaar) in de drie Vlaamse HBM-campagnes (FLEHS I- III).*



**Gezondheidskundige toetsingswaarde (GTW):** Vertrouwen in de GTW's is hoog omdat de waarden gebaseerd zijn op gegevens bij mensen en uitgedrukt zijn als lichaamsbelasting. Het verschil tussen ondergrens en bovengrens GTW wordt voornamelijk bepaald door verschillen in interpretatie van toxicologische data door verschillende wetenschappelijke instanties. Kritische gezondheidseffecten van de GTW's zijn neurotoxiciteit en immunotoxiciteit. Gevoelige populaties (andere dan weergegeven) zijn vrouwen in vruchtbare leeftijd. Alle waarden boven 1200 ng PCB/g vet worden samengenomen in één categorie. Het **geometrisch gemiddelde (GM)** geeft een idee van de gemiddelde blootstelling, rekening houdend met de verhoudingen van de individuele data. **FLEHS:** Flemish Environment and Health Study.

Bron: MIRA op basis van VITO



## Blootstelling aan hexachloorbenzeen (HCB): concentraties in serum van volwassenen (Vlaanderen, FLEHS I en III)

### Omschrijving

Humane biomonitoring (HBM) is een methode die gehanteerd wordt om de blootstelling van de mens aan milieuvervuilende stoffen (polluenten) in te schatten. HBM meet de blootstelling in het lichaam, afkomstig van verschillende bronnen (zoals vervuilde lucht of vervuilde voeding). In het kader van het Steunpunt Milieu en Gezondheid werden drie Vlaamse HBM-campagnes uitgevoerd (FLEHS I: *First Flemish Environment and Health Study*: 2002-2006; FLEHS II: 2007-2011; FLEHS III: 2012-2015). Eén van de polluenten waarop de campagnes zich richtten, was de blootstelling aan hexachloorbenzeen (HCB).

Hexachloorbenzeen (HCB)<sup>64</sup> is een schimmelwerend middel dat in het verleden werd gebruikt op planten, zaden en granen. Tevens werd het toegepast in de productie van vuurwerk, munitie en synthetisch rubber. Momenteel is het gebruik van HCB verboden, maar het komt nog in het milieu terecht als bijproduct in de chemische industrie, in afvalstromen van de chlooralkali- en houtbeschermingsindustrie en bij de verbranding van huishoudelijk afval. HCB is zeer persistent en vetoplosbaar waardoor het in de voedselketen accumuleert.

In de algemene bevolking gebeurt de voornaamste blootstelling aan HCB via de voeding (o.a. via vis, melk, zuivelproducten en vlees). Ook het drinkwater kan resten van HCB bevatten. HCB bindt zich gemakkelijk aan bodem- en stofdeeltjes. Door hand-mond contact met of het inademen van deze deeltjes, kan er een verhoogde blootstelling zijn.

HCB stapelt voornamelijk op in het vetweefsel en wordt slechts heel traag afgebroken. De halfwaardetijd in de mens bedraagt ongeveer 6 jaar (To-Figueras *et al.*, 2000). HCB kan het hormoonsysteem (Greenlee *et al.*, 2003; Croes *et al.*, 2014) en immuunsysteem (Daniel *et al.*, 2001) verstoren. Het is schadelijk voor het zenuwstelsel en kan leiden tot neurologische ontwikkelingsstoornissen. In FLEHS I werd een associatie gevonden met oxidatieve DNA-schade en in FLEHS III met de mitochondriële DNA-inhoud, mogelijk veroorzaakt door een verhoogde oxidatieve stresstoestand. Het IARC (*International Agency for Research on Cancer*) heeft HCB geklasseerd als 'mogelijk kankerverwekkend voor de mens' (groep 2B).

In twee HBM-programma's werden referentiewaarden<sup>65</sup> bepaald voor HCB in serum van volwassenen<sup>66</sup>.

### Verloop

Figuur 11 toont de referentiewaarden voor HCB gemeten in serum van volwassenen tijdens twee Vlaamse HBM-campagnes. Het geometrisch gemiddelde (GM) was tijdens FLEHS III 76 % lager t.o.v. FLEHS I.

---

<sup>64</sup> <http://www.milieu-en-gezondheid.be/onderzoek/luik%2021/factsheets/pesticiden-HCB.pdf>

<sup>65</sup> Referentiewaarden: Referentiewaarden worden gebruikt om de verdeling van een variabele in een populatie bij achtergrond blootstelling weer te geven (bijvoorbeeld GM: het Geometrisch Gemiddelde geeft een idee van de gemiddelde blootstelling, rekening houdend met de verhoudingen van de individuele data). Door o.a. wijzigingen in het milieu kunnen referentiewaarden wijzigen en is het nodig om deze continu op te volgen en te actualiseren.

<sup>66</sup> <http://www.milieu-en-gezondheid.be/resultaten.html>

Voor de afleiding van gezondheidkundige toetsingswaarden (GTW's)<sup>67</sup> werd rekening gehouden met het risico op kanker bij blootstelling aan HCB. Voor het kankerrisico bestaat geen veilige waarde. De GTW's worden hier geformuleerd in het kader van een extra levenslang kankerrisico<sup>68</sup>. De GTW geeft het niveau aan waarbij de HCB-concentraties geassocieerd zijn met een risico van 1 extra kanker geval op 1 miljoen inwoners. Een extra levenslang kankerrisico lager dan 1 op 1 miljoen wordt als verwaarloosbaar beschouwd. De ondergrens GTW<sup>69</sup> geeft de laagste waarde in het bereik van de beschikbare GTW's, terwijl de bovengrens GTW<sup>70</sup> de hoogste waarde geeft in het bereik van de beschikbare GTW's. Het vertrouwen in de GTW is laag<sup>71</sup>. Tijdens FLEHS III lag het geometrisch gemiddelde (GM) tussen de ondergrens en de bovengrens GTW terwijl het in FLEHS I nog boven de bovengrens GTW lag.

Het gebruik van HCB is in België verboden sinds 1974. Europese Richtlijnen inzake pesticideresidu's reguleren maximale gehalten in o.a. fruit, groenten, granen, voedingsmiddelen van plantaardige en dierlijke oorsprong. HCB is opgenomen in het Verdrag van Stockholm dat een verminderde blootstelling aan persistente organische polluenten (POP's) inhoudt (UNEP, 2015).

### Noot

Het opzet van FLEHS I was verschillend van FLEHS II en III. In FLEHS II en III lag de nadruk op het identificeren van referentiewaarden voor Vlaanderen (spreiding van de deelnemers over geheel Vlaanderen), terwijl in FLEHS I metingen gebeurden in 8 afgeijnde aandachtsgebieden in Vlaanderen met elk een verschillend type milieudruk.

---

<sup>67</sup> Waarde waaraan gemeten interne blootstelling wordt getoetst.

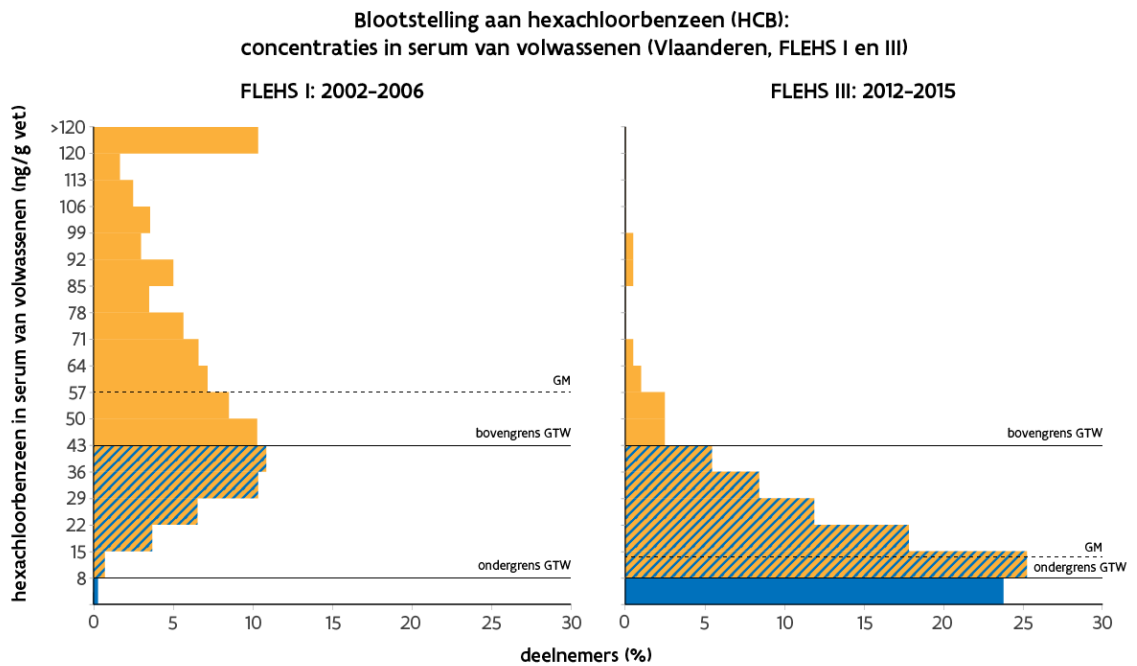
<sup>68</sup> Extra kankerrisico bovenop de achtergrond door andere oorzaken.

<sup>69</sup> Gebaseerd op: US-EPA (2015b) Integrated Risk Information System (IRIS) - Chemical Assessment Summary - hexachlorobenzene CASRN 118-74-1.

<sup>70</sup> Gebaseerd op: IPCS (1997) *Environmental Health Criteria n° 195 - hexachlorobenzene*. World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, Geneva, Switzerland.

<sup>71</sup> Gebaseerd op gegevens bij proefdieren, uitgedrukt als externe dosis.

Figuur 11. HCB gemeten in serum van volwassenen (50-65 jaar) in twee Vlaamse HBM-campagnes (FLEHS I en III).



**Gezondheidskundige toetsingswaarde (GTW):** Vertrouwen in de GTW's is laag omdat de waarden gebaseerd zijn op gegevens bij proefdieren en uitgedrukt zijn als externe dosis. Het verschil tussen ondergrens en bovengrens GTW wordt voornamelijk bepaald door verschillen in interpretatie van toxicologische data door verschillende wetenschappelijke instanties. Kritische gezondheidseffecten van de GTW's zijn kankereffecten bij proefdieren. Alle waarden boven 120 ng HCB/g vet worden samengenomen in één categorie. Het **geometrisch gemiddelde (GM)** geeft een idee van de gemiddelde blootstelling, rekening houdend met de verhoudingen van de individuele data. FLEHS: Flemish Environment and Health Study.

Bron: MIRA op basis van VITO

## Blootstelling aan arseen (As): concentraties in urine van jongeren (Vlaanderen, FLEHS II-III)

### Omschrijving

Humane biomonitoring (HBM) is een methode die gehanteerd wordt om de blootstelling van de mens aan milieuvervuilende stoffen (polluenten) in te schatten. HBM meet de blootstelling in het lichaam, afkomstig van verschillende bronnen (zoals vervuilde lucht of vervuilde voeding). In het kader van het Steunpunt Milieu en Gezondheid werden drie Vlaamse HBM-campagnes uitgevoerd (FLEHS I: *First Flemish Environment and Health Study: 2002-2006*; FLEHS II: 2007-2011; FLEHS III: 2012-2015). Eén van de polluenten waarop de campagnes zich richtten, was de blootstelling aan arseen (As).

Arseen (As)<sup>72</sup> komt van nature voor in het milieu, bijvoorbeeld in sommige gesteenten in de bodem. Het gebruik van As kent een lange geschiedenis in de geneeskunde. Vroeger werd het gebruikt bij de behandeling van syfilis, terwijl het nu gebruikt wordt bij de behandeling van sommige kankers en huidziekten. Daarnaast werd het vroeger gebruikt als pesticide en houtbeschermingsmiddel (in sommige gevallen nu nog toegelaten). Tegenwoordig wordt arseen nog gebruikt in halfgeleiders (galliumarsenide) met toepassingen in zonnecellen, batterijen van voertuigen en als lichtgevoelige laag in kopieermachines, faxen, laserprinters.

Blootstelling bij de mens gebeurt via voeding, drinkwater & inademing. Inname van stof en bodem met verhoogde concentraties arseen leidt ook tot een verhoogde blootstelling. De halfwaardetijd van arseen in urine bedraagt 4 dagen (Lauwerys and Hoet, 2001) terwijl arseen in bloed op enkele uren tijd wordt gemetaboliseerd (ATSDR, 2007). Meten van arseen in urine en in bloed geeft dus een idee van de recente blootstelling.

Anorganisch arseen is meer toxisch dan de organische vormen arsenobetaine en arsenocholine (ATSDR, 2007). Wanneer anorganisch arseen (As III en As V) opgenomen wordt door het lichaam, wordt het omgezet tot de organische monomethylarseen (MMA) en dimethylarseen (DMA) metabolieten. In de HBM-campagnes wordt toxisch relevant arseen TRA (= som van anorganisch arseen, MMA en DMA) gemeten. Een beperkt deel van DMA kan afkomstig zijn van het eten van vis- en visserijproducten. Het is daarom aangewezen bij elke staalname (bloed, urine) te bevragen of er recentelijk vis- en visserijproducten geconsumeerd werden. De methode om TRA te bepalen werd echter aangepast tussen de verschillende HBM campagnes. In FLEHS II werd TRA als somcomponent gemeten, zonder informatie over de aparte metabolieten. In FLEHS III werd TRA berekend als de som van de apart gemeten toxische metabolieten in urine (As(III), As(V), MMA of monomethylarsenaat en DMA of dimethylarsenaat). Beide methodes zijn echter wel goed vergelijkbaar voor jongeren.

Acuut toxische effecten zijn gastro-intestinale, cardiovasculaire, neurologische, hematologische en respiratoire effecten. Chronische blootstelling via inademing leidt tot irritatie van de huid en muuzeuze membranen, terwijl chronische blootstelling via voeding en drinkwater leidt tot gastro-intestinale effecten, perifere neuropathie en huidproblemen. Er zijn ook aanwijzingen dat As een effect heeft op het IQ bij kinderen (Calderón *et al.*, 2001; Tsai *et al.*, 2003). Anorganisch arseen werd door het IARC (*International Agency for Research on Cancer*) geklasseerd als kankerverwekkend bij de mens (groep 1). Meest kritisch is het voorkomen van longkanker en blaaskanker, en in mindere mate huidkanker.

---

<sup>72</sup> [http://www.milieu-en-gezondheid.be/onderzoek/luik%2021/factsheets/zware\\_metalen-arseen.pdf](http://www.milieu-en-gezondheid.be/onderzoek/luik%2021/factsheets/zware_metalen-arseen.pdf)

In twee HBM-programma's werden referentiewaarden<sup>73</sup> bepaald voor toxisch relevant arseen (TRA) in urine van jongeren<sup>74</sup>.

### Verloop

De figuren (Figuur 12 en Figuur 13) tonen de referentiegemiddelden voor TRA gemeten in urine tijdens twee Vlaamse HBM-campagnes bij verschillende toetsingswaarden: Figuur 12) niet-kanker effecten, Figuur 13) extra carcinogeen risico<sup>75</sup> bij levenslange blootstelling. Het geometrisch gemiddelde (GM) lag tijdens FLEHS III 12 percent lager t.o.v. FLEHS II.

Voor de afleiding van gezondheidkundige toetsingswaarden (GTW)<sup>76</sup> voor niet-kankereffecten werd rekening gehouden met huideffecten als meest gevoelig eindpunt. De GTW<sup>77</sup> in Figuur 12 geeft het niveau aan waaronder arseen (TRA) concentraties in urine waarschijnlijk geen nadelige huideffecten veroorzaakt. Het vertrouwen in de GTW is hoog<sup>78</sup>. Voor waarden gelegen boven de GTW stijgt het risico op mogelijke gezondheidseffecten en zijn opvolging, bronnenanalyse en eventueel blootstellingsreductiemaatregelen nodig. In FLEHS II had 64 % van de deelnemers een waarde lager dan de GTW en in FLEHS III was dit 78 %.

---

<sup>73</sup> Referentiewaarden: Referentiewaarden worden gebruikt om de verdeling van een variabele in een populatie bij achtergrond blootstelling weer te geven (bijvoorbeeld GM: het Geometrisch Gemiddelde geeft een idee van de gemiddelde blootstelling, rekening houdend met de verhoudingen van de individuele data). Door o.a. wijzigingen in het milieu kunnen referentiewaarden wijzigen en is het nodig om deze continu op te volgen en te actualiseren.

<sup>74</sup> <http://www.milieu-en-gezondheid.be/resultaten.html>

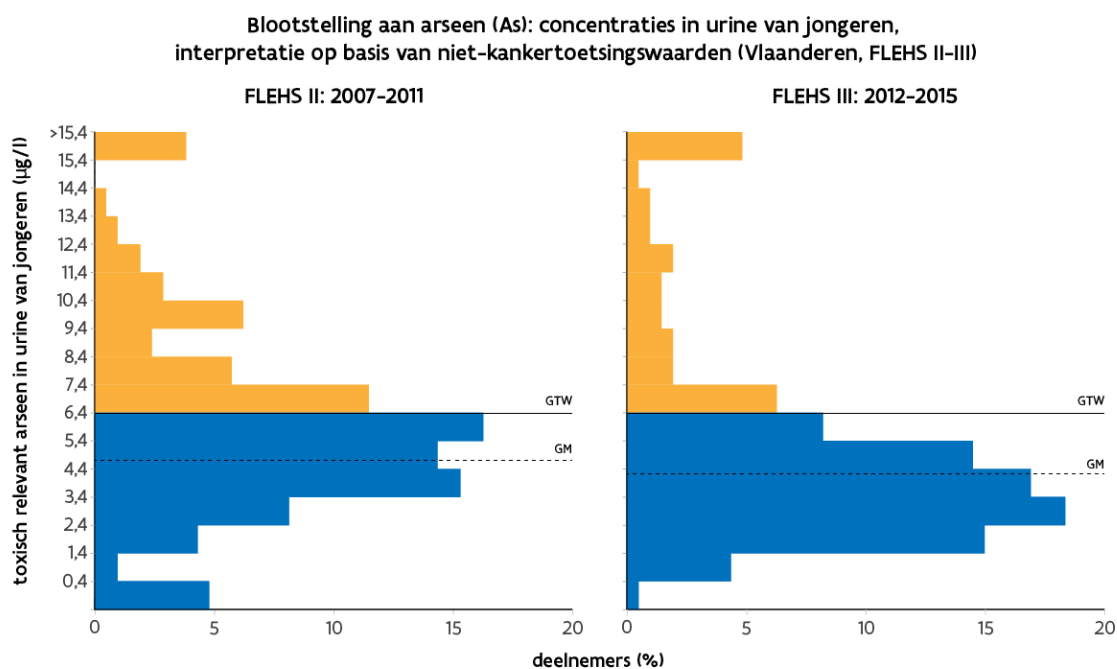
<sup>75</sup> Extra kankerrisico bovenop de achtergrond door andere oorzaken.

<sup>76</sup> Waarde waaraan gemeten interne blootstelling wordt getoetst.

<sup>77</sup> Gebaseerd op: US-EPA (2015a) Chemical Assessment Summary - arsenic, inorganic CASRN 7440-38-2. United States Environmental Protection Agency.; Health Canada (2008) EPA/PMRA joint review of chromated copper arsenate (CCA) registration re-evaluation.; ATSDR (2007) Toxicological Profile for Arsenic. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

<sup>78</sup> Gebaseerd op gegevens bij mensen, uitgedrukt als lichaamsbelasting.

Figuur 12. Toxisch relevant arseen gemeten in urine van jongeren in twee Vlaamse HBM-campagnes (FLEHS II en III).



**Gezondheidskundige toetsingswaarde (GTW):** Vertrouwen in de GTW's is hoog omdat de waarden gebaseerd zijn op gegevens bij mensen en uitgedrukt als lichaamsbelasting (er is onzekerheid over het al dan niet bestaan van een drempel voor kanker). Kritische gezondheidseffecten van de GTW's zijn effecten op de huid. Alle waarden boven 15,4 µg As/l worden samengenomen in één categorie. Het **geometrisch gemiddelde (GM)** geeft een idee van de gemiddelde blootstelling, rekening houdend met de verhoudingen van de individuele data. FLEHS: Flemish Environment and Health Study.

Bron: MIRA op basis van VITO

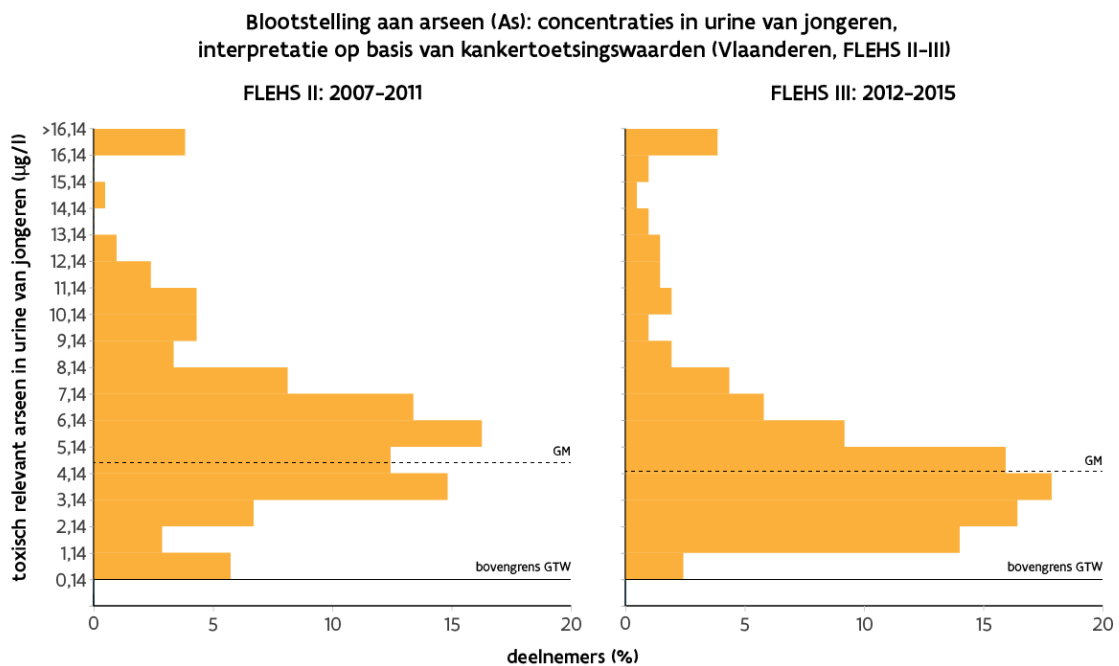
Voor de afleiding van gezondheidskundige toetsingswaarden (GTW's) voor kankereffecten werd rekening gehouden met de ontwikkeling van longkanker, blaaskanker en huidkanker. De GTW's worden hier geformuleerd in het kader van een extra levenslang kankerrisico. De GTW's geven het niveau aan waarbij de TRA concentraties geassocieerd zijn met een risico van 1 extra kankergeval op 1 miljoen inwoners. Een extra levenslang kankerrisico lager dan 1 op 1 miljoen wordt als verwaarloosbaar beschouwd. De "ondergrens GTW"<sup>79</sup> geeft de laagste waarde in het bereik van de beschikbare GTW's, terwijl de "bovengrens GTW"<sup>80</sup> de hoogste waarde geeft in het bereik van de beschikbare GTW's. Het vertrouwen in de GTW is hoog<sup>81</sup>. Tijdens zowel FLEHS II als FLEHS III had 100 % van de deelnemers een waarde hoger dan de "bovengrens GTW".

<sup>79</sup> Gebaseerd op: EFSA (2009) Scientific Opinion on Arsenic in Food. *EFSA Journal*, 7, 1351-1351.

<sup>80</sup> Gebaseerd op: Health Canada (2007) Toxicological Reference Values, Estimated Daily Intakes, or Dietary Reference Values for Trace Elements.

<sup>81</sup> Gebaseerd op gegevens bij mensen, uitgedrukt als lichaamsbelasting; Onzekerheid over al dan niet bestaan van drempel voor kanker.

Figuur 13. Toxisch relevant arseen gemeten in urine van jongeren in twee Vlaamse HBM-campagnes (FLEHS II en III).



**Gezondheidskundige toetsingswaarde (GTW):** Vertrouwen in de GTW's is hoog omdat de waarden gebaseerd zijn op gegevens bij mensen en uitgedrukt als lichaamsbelasting (er is onzekerheid over het al dan niet bestaan van een drempel voor kanker). Enkel de bovengrens GTW is zichtbaar, de ondergrens GTW ligt onder de detectielimiet. Het verschil in GTW tussen onder- en bovengrens wordt voornamelijk bepaald door verschillen in interpretatie van de epidemiologische data door verschillende wetenschappelijke instanties. Kritische gezondheidseffecten van de GTW's zijn huidkanker, longkanker en blaaskanker. Alle waarden boven 16,14 µg As/l worden samengenomen in één categorie. Het **geometrisch gemiddelde (GM)** geeft een idee van de gemiddelde blootstelling, rekening houdend met de verhoudingen van de individuele data. FLEHS: Flemish Environment and Health Study.

Bron: MIRA op basis van VITO

Voor arseen is er onduidelijkheid of de dosis-responscurve voor kanker in het lage-dosisgebied al dan niet lineair is en of bijgevolg al dan niet een drempel voor dit eindpunt mag verondersteld worden. Bij de weergegeven GTW's voor kanker werd telkens uitgegaan van lineariteit en dus afwezigheid van een drempel als conservatieve benadering.

De Europese Richtlijn 2010/75/EU legt emissiegrenswaarden op voor arseen. Richtlijn 2009/48/EC legt migratielimieten op van arseen uit speelgoed. Richtlijn 2004/107/EG legt de streefwaarde voor arseen in lucht vast. VLAREBO (het Vlaams Reglement rond bodemsanering en bodembescherming) legt streefwaarden en bodemsaneringsnormen op voor het arseengehalte in bodem en grondwater. Voor levensmiddelen bestaan er Europese richtlijnen voor zuiverheidseisen en maximum gehalten. Het gebruik als houtbeschermingsmiddel wordt gereguleerd in Richtlijn 2006/139/EC.

## 7 ALGEMEEN BESLUIT EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

---

Uit de literatuurstudie blijkt dat de Vlaamse HBM-campagnes (FLEHS) vergelijkbare informatie bevatten wat betreft blootstellingsmerkers, matrices en doelgroepen als de grote HBM-campagnes in andere landen zoals Duitsland, Frankrijk, Zweden en VSA. Vele van deze nationale HBM-campagnes zijn in de eerste plaats bedoeld voor het opvolgen van de werkelijke totale inwendige blootstelling van de algemene bevolking. Grafische voorstellingen op de indicatorfiches vertonen dan ook voornamelijk tijdstrends. HBM biedt het voordeel geïntegreerde blootstelling te meten, waardoor het ook een geschikte methode is om de effecten van reductiemaatregelen op verschillende domeinen tegelijk op te volgen, wat betreft invloed op de blootstelling van de bevolking. Door HBM-gegevens te combineren met andere data, zoals gegevens over levensstijl, voeding, brongegevens of gegevens uit toxicologisch onderzoek, kan HBM ook beleidsmaatregelen ondersteunen.

Naast de concentratiegegevens, eventueel voor meerdere tijdsperiodes, bevatten de indicatorfiches uit de andere landen voornamelijk gegevens die informatie geven over de kwaliteit van de biomerker: gegevens over de meetmethode, de studiepopulatie en de gezondheidsrelevantie (onder de vorm van waargenomen gezondheidseffecten in toxicologische studies). Informatie over eventuele gevonden associaties tussen de biomerkingen en bijvoorbeeld determinanten van blootstelling of biomerkers van effect staan niet vermeld op de bestudeerde indicatorfiches. Dit ondersteunt de bevinding dat de HBM-data als milieu-indicator vooral gezien worden voor het opvolgen van de totale blootstelling van de bevolking aan milieuvervuilende stoffen. In de wetenschappelijke literatuur zijn er voor sommige chemische stoffen gezondheidskundige toetsingswaarden beschikbaar of kunnen deze mogelijk afgeleid worden uit toxicologische, epidemiologische data zodat de gemeten HBM data in perspectief kunnen geplaatst worden en er kan geëvalueerd worden of er al dan niet een gezondheidsrisico aanwezig is. In de beschouwde buitenlandse indicatorfiches werden geen vergelijkingen met gezondheidskundige toetsingswaarden aangetroffen. Dit vormt echter een meerwaarde voor de indicator omdat zo een beeld kan gevormd worden van de gezondheidskundige relevantie van de indicator. Ook bij een sterk dalende trend kan er nog steeds een gezondheidsrisico zijn indien de gehalten nog boven of nabij de gezondheidskundige toetsingswaarden liggen.

De criteria die door verschillende milieuagentschappen gebruikt worden om goede indicatoren te definiëren, besteden vooral aandacht aan de kwaliteit van indicator inzake technische meetmethode, eenduidige interpretatie en gezondheidskundige relevantie. Daarnaast wordt in de literatuur ook vermelding gemaakt van enkele criteria betreffende maatschappelijke relevantie. Beleidsrelevantie komt in mindere mate aan bod.

Uit de geïnventariseerde criteria voor goede indicatoren werden volgende criteria gestedilleerd voor het selecteren van de Vlaamse indicatoren:



- Criteria voor **biologische** relevantie
  - Indicator vertoont veranderingen die de milieudruk op de mens weerspiegelen.
    - De indicator weerspiegelt welke blootstellingsperiode?
    - Is er voor de indicator een tijdstrend beschikbaar?
    - Is de link met gegevens uit andere milieucompartimenten relevant?
  - De veranderingen zijn biologisch relevant en maken ziektepreventie mogelijk.
    - De indicator vertoont biologische effecten bij reële concentraties?
    - Er is een gezondheidkundige toetsingswaarde beschikbaar?
    - Er kan vroegtijdig worden ingegrepen? (data beschikbaar voor een kritische leeftijdsgroep)
- Criteria voor **methodologische** relevantie
  - De indicator is gemakkelijk te meten?
  - De indicator is gemakkelijk te verkrijgen?
  - Eenduidige interpretatie of weerspiegeling van het eindpunt?
  - Bruikbaar voor evaluatie van beleidsvragen?
- Criteria voor **maatschappelijke** relevantie
  - De indicator is interessant voor het brede publiek?
    - Brongerichte informatie?
    - Geassocieerd met eigen gedrag?
    - Geassocieerd met consumentenproducten/voeding?
  - De indicator is gemakkelijk interpreteerbaar voor het brede publiek?
    - Indicator heeft een eenduidige betekenis?
    - Relatief eenvoudige visualisatie mogelijk?
- **Andere** criteria
  - Metingen gebeurd in meer dan één biomonitoringscampagne.
  - Internationale referentiewaarden aanwezig (indien er geen gezondheidkundige toetsingswaarden zijn) of af te leiden?

Uiteindelijk werden zes indicatorfiches ontwikkeld:

- 1) Perfluorocanzuur in navelstrengserum van pasgeborenen
- 2) Cadmium in bloed van jongeren
- 3) Lood in navelstrengbloed van pasgeborenen
- 4) Polychloorbifenylen (PCB's) in serum van jongeren
- 5) Hexachloorbenzeen in serum van volwassenen
- 6) Arseen in urine van jongeren

Indien mogelijk werden voor deze chemische stoffen de meest relevante GTW's geselecteerd/afgeleid zodat de HBM-data in perspectief konden geplaatst worden. In een eerste versie werd - voor elke stof - uit de beschikbare GTW's een meest geschikte waarde geselecteerd. Na expertenoverleg in september 2016 werd er voor gekozen het bereik van GTW's te hanteren waardoor de onzekerheid op deze waarden kan weergegeven worden.

In elke indicatorfiche werd een omschrijving gegeven van de blootstelling en de mogelijke gezondheidseffecten. De evolutie in de tijd van de HBM data werd geschetst. Verder werd indien mogelijk het gezondheidsrisico besproken aan de hand van een vergelijking van de HBM-data met de GTW's. In afwezigheid van GTW's, kan een vergelijking gemaakt worden met HBM-data uit buitenlandse literatuur. Als laatste werd het beleidskader besproken.

## REFERENTIES

---

- Aerts, D. & Casteleyn, L. (2015) Harmonized human biomonitoring on a European scale: experiences in seventeen countries. In Aerts, D., Casteleyn, L. (eds), pp. 1-132.
- Alves, A., Kucharska, A., Erratico, C., Xu, F., Den Hond, E., Koppen, G., Vanermen, G., Covaci, A. & Voorspoels, S. (2014) Human biomonitoring of emerging pollutants through non-invasive matrices: state of the art and future potential. *Analytical and bioanalytical chemistry*, **406**, 4063-4088.
- Andersen, H.R., Nielsen, J.B. & Grandjean, P. (2000) Toxicologic evidence of developmental neurotoxicity of environmental chemicals. *Toxicology*, **144**, 121-127.
- ATSDR (2007) Toxicological Profile for Arsenic. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- ATSDR (2012) Toxicological Profile for Cadmium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, pp. 1-487.
- Becker, K., Schroeter-Kermani, C., Seiwert, M., Ruther, M., Conrad, A., Schulz, C., Wilhelm, M., Wittsiepe, J., Günsel, A., Dobler, L. & Kolossa-Gehring, M. (2013) German health-related environmental monitoring: assessing time trends of the general population's exposure to heavy metals. *Int J Hyg Environ Health*, **216**, 250-254.
- Boberg, J., Taxvig, C., Christiansen, S. & Hass, U. (2010) Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*, **30**, 301-312.
- Burger, J. & Gochfeld, M. (2001) On developing bioindicators for human and ecological health. *Environmental monitoring and assessment*, **66**, 23-46.
- Calderón, J., Navarro, M.E., Jimenez-Capdeville, M.E., Santos-Diaz, M.A., Golden, A., Rodriguez-Leyva, I., Borja-Aburto, V. & Díaz-Barriga, F. (2001) Exposure to arsenic and lead and neuropsychological development in Mexican children. *Environmental research*, **85**, 69-76.
- Castano, A., Cutanda, F., Esteban, M., Part, P., Navarro, C., Gomez, S., Rosado, M., Lopez, A., Lopez, E., Exley, K., Schindler, B.K., Govarts, E., Casteleyn, L., Kolossa-Gehring, M., Fiddicke, U., Koch, H., Angerer, J., Den Hond, E., Schoeters, G., Sepai, O., Horvat, M., Knudsen, L.E., Aerts, D., Joas, A., Biot, P., Joas, R., Jimenez-Guerrero, J.A., Diaz, G., Pirard, C., Katsonouri, A., Cerna, M., Gutleb, A.C., Ligocka, D., Reis, F.M., Berglund, M., Lupsa, I.R., Halzlova, K., Charlier, C., Cullen, E., Hadjipanayis, A., Krskova, A., Jensen, J.F., Nielsen, J.K., Schwedler, G., Wilhelm, M., Rudnai, P., Kozepesy, S., Davidson, F., Fischer, M.E., Janasik, B., Namorado, S., Gurzau, A.E., Jajcaj, M., Mazej, D., Tratnik, J.S., Larsson, K., Lehmann, A., Crettaz, P., Lavranos, G. & Posada, M. (2015) Fish consumption patterns and hair mercury levels in children and their mothers in 17 EU countries. *Environmental research*, **141**, 58-68.
- CDC (2005) Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, VS.

- CDC (2006) Environmental Public Health Indicators. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Environmental Health.
- Choi, J., Aarøe Mørck, T., Polcher, A., Knudsen, L.E. & Joas, A. (2015a) Review of the state of the art of human biomonitoring for chemical substances and its application to human exposure assessment for food safety. *EFSA Supporting Publications*, **12**, 724E-n/a.
- Choi, J., Mørck, T.A., Joas, A. & Knudsen, L.E. (2015b) Major national human biomonitoring programs in chemical exposure assessment. *AIMS Environmental Science*, **2**, 782-802.
- Cornelis, C., Buekers, J., Colles, A. & Schoeters, G. (2016) 4de generatie Steunpunt Milieu en Gezondheid (2016-2020) - nota: indicatoren op basis van humane biomonitoring. VITO, Mol, België, pp. 9 p.
- Cornelis, C., D'Hollander, W., Roosens, L., Covaci, A., Smolders, R., Van Den Heuvel, R., Govarts, E., Van Campenhout, K., Reynders, H. & Bervoets, L. (2012) First assessment of population exposure to perfluorinated compounds in Flanders, Belgium. *Chemosphere*, **86**, 308-314.
- Crabbé, A., Goorden, L. & Loots, I. (2012) Lokaal geteelde voeding: gezondheidsrisico's en maatschappelijke voordelen afgewogen.
- Croes, K., Den Hond, E., Bruckers, L., Loots, I., Morrens, B., Nelen, V., Colles, A., Schoeters, G., Sioen, I., Covaci, A., Vandermarken, T., Van Larebeke, N. & Baeyens, W. (2014) Monitoring chlorinated persistent organic pollutants in adolescents in Flanders (Belgium): concentrations, trends and dose-effect relationships (FLEHS II). *Environment international*, **71**, 20-28.
- Daniel, V., Huber, W., Bauer, K., Suesal, C., Conrath, C. & Opelz, G. (2001) Associations of blood levels of PCB, HCHS, and HCB with numbers of lymphocyte subpopulations, in vitro lymphocyte response, plasma cytokine levels, and immunoglobulin autoantibodies. *Environmental health perspectives*, **109**, 173-178.
- Den Hond, E., Govarts, E., Willems, H., Smolders, R., Casteleyn, L., Kolossa-Gehring, M., Schwedler, G., Seiwert, M., Fiddicke, U., Castano, A., Esteban, M., Angerer, J., Koch, H.M., Schindler, B.K., Sepai, O., Exley, K., Bloemen, L., Horvat, M., Knudsen, L.E., Joas, A., Joas, R., Biot, P., Aerts, D., Koppen, G., Katsonouri, A., Hadjipanayis, A., Krskova, A., Maly, M., Morck, T.A., Rudnai, P., Kozepesy, S., Mulcahy, M., Mannion, R., Gutleb, A.C., Fischer, M.E., Ligočka, D., Jakubowski, M., Reis, M.F., Namorado, S., Gurzau, A.E., Lupsa, I.R., Halzlova, K., Jajcaj, M., Mazej, D., Tratnik, J.S., Lopez, A., Lopez, E., Berglund, M., Larsson, K., Lehmann, A., Crettaz, P. & Schoeters, G. (2015) First steps toward harmonized human biomonitoring in Europe: demonstration project to perform human biomonitoring on a European scale. *Environ Health Perspect*, **123**, 255-263.
- Drew, C.H., van Duivenboden, J. & Bonnefoy, X. (2000) Environmental Health Services in Europe 5: Guidelines for evaluation of environmental health services. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark.
- EFSA (2008) Perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and their salts Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food chain 1 (Question N o EFSA-Q-2004-163) PANEL MEMBERS. *The EFSA Journal*, **653**, 1-131.
- EFSA (2009) Scientific Opinion on Arsenic in Food. *EFSA Journal*, **7**, 1351-1351.

- EFSA (2010) Scientific Opinion on Lead in Food. *EFSA Journal*, **8**, 1570-1570.
- Egorov, A.I., Dalbokova, D. & Krzyzanowski, M. (2013) Biomonitoring-based environmental public health indicators. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, **930**, 275-293.
- Esteban, M., Schindler, B.K., Jimenez, J.A., Koch, H.M., Angerer, J., Rosado, M., Gomez, S., Casteleyn, L., Kolossa-Gehring, M., Becker, K., Bloemen, L., Schoeters, G., Den Hond, E., Sepai, O., Exley, K., Horvat, M., Knudsen, L.E., Joas, A., Joas, R., Aerts, D., Biot, P., Borosova, D., Davidson, F., Dumitrascu, I., Fischer, M.E., Grander, M., Janasik, B., Jones, K., Kasparova, L., Larssen, T., Naray, M., Nielsen, F., Hohenblum, P., Pinto, R., Pirard, C., Plateel, G., Tratnik, J.S., Wittsiepe, J. & Castano, A. (2015) Mercury analysis in hair: Comparability and quality assessment within the transnational COPHES/DEMOCOPHES project. *Environmental research*, **141**, 24-30.
- Etzel, R. & Neira, M. (2010) Using human biomonitoring to help evaluate public policies *International Conference on Human Biomonitoring*, Berlin, Germany.
- Göen, T., Dobler, L., Koschorreck, J., Müller, J., Wiesmüller, G.A., Drexler, H. & Kolossa-Gehring, M. (2011) Trends of the internal phthalate exposure of young adults in Germany—Follow-up of a retrospective human biomonitoring study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, **215**, 36-45.
- Govarts, E., Nieuwenhuijsen, M., Schoeters, G., Ballester, F., Bloemen, K., de Boer, M., Chevrier, C., Eggesbø, M., Guxens, M., Krämer, U., Legler, J., Martínez, D., Palkovicova, L., Patelarou, E., Ranft, U., Rautio, A., Petersen, M.S., Slama, R., Stigum, H., Toft, G., Trnovec, T., Vandentorren, S., Weihe, P., Kuperus, N.W., Wilhelm, M., Wittsiepe, J. & Bonde, J.P. (2012) Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12 European Birth Cohorts. *Environmental health perspectives*, **120**, 162-170.
- Grandjean, P. & Landrigan, P.J. (2014) Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *The Lancet. Neurology*, **13**, 330-338.
- Greenlee, A.R., Arbuckle, T.E. & Chyou, P.-H. (2003) Risk factors for female infertility in an agricultural region. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, **14**, 429-436.
- Hauser, R., Sergeev, O., Korrick, S., Lee, M.M., Revich, B., Gitin, E., Burns, J.S. & Williams, P.L. (2008) Association of blood lead levels with onset of puberty in Russian boys. *Environmental health perspectives*, **116**, 976-980.
- Hays, S.M., Aylward, L.L., LaKind, J.S., Bartels, M.J., Barton, H.A., Boogaard, P.J., Brunk, C., DiZio, S., Dourson, M., Goldstein, D.A., Lipscomb, J., Kilpatrick, M.E., Krewski, D., Krishnan, K., Nordberg, M., Okino, M., Tan, Y.M., Viau, C. & Yager, J.W. (2008) Guidelines for the derivation of Biomonitoring Equivalents: report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop. *Regul Toxicol Pharmacol*, **51**, S4-15.
- Health Canada (2007) Toxicological Reference Values, Estimated Daily Intakes, or Dietary Reference Values for Trace Elements.

- Health Canada (2008) EPA/PMRA joint review of chromated copper arsenate (CCA) registration re-evaluation.
- Hu, W., Jones, P.D., Upham, B.L., Trosko, J.E., Lau, C. & Giesy, J.P. (2002) Inhibition of gap junctional intercellular communication by perfluorinated compounds in rat liver and dolphin kidney epithelial cell lines in vitro and Sprague-Dawley rats in vivo. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, **68**, 429-436.
- IARC (2006) Inorganic and organic lead compounds. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Volume 87, Lyon, France.
- INSPQ (2006) Réévaluation des risques toxicologiques des biphényles polychlorés. Institut National de Santé Publique de Québec, Québec, Canada.
- IPCS (1997) *Environmental Health Criteria n° 195 - hexachlorobenzene*. World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, Geneva, Switzerland.
- Joas, A., Knudsen, L.E., Kolossa-Gehring, M., Sepai, O., Casteleyn, L., Schoeters, G., Angerer, J., Castano, A., Aerts, D., Biot, P., Horvat, M., Bloemen, L., Reis, M.F., Lupsa, I.R., Katsonouri, A., Cerna, M., Berglund, M., Crettaz, P., Rudnai, P., Halzlova, K., Mulcahy, M., Gutleb, A.C., Fischer, M.E., Becher, G., Frery, N., Jensen, G., Van Vliet, L., Koch, H.M., Den Hond, E., Fiddicke, U., Esteban, M., Exley, K., Schwedler, G., Seiwert, M., Ligocka, D., Hohenblum, P., Kyrtopoulos, S., Botsivali, M., DeFelip, E., Guillou, C., Reniero, F., Grazuleviciene, R., Veidebaum, T., Morck, T.A., Nielsen, J.K., Jensen, J.F., Rivas, T.C., Sanchez, J., Koppen, G., Smolders, R., Kozepesy, S., Hadjipanayis, A., Krskova, A., Mannion, R., Jakubowski, M., Fucic, J.A., Pereira-Miguel, J., Gurzau, A.E., Jajcay, M., Mazej, D., Tratnik, J.S., Lehmann, A., Larsson, K., Dumez, B. & Joas, R. (2015) Policy recommendations and cost implications for a more sustainable framework for European human biomonitoring surveys. *Environmental research*, **141**, 42-57.
- Kingsland (2006) The Victorian Environmental Health Indicator Project A Discussion Paper on the development of environmental health indicators for Victoria.
- Koch, H. & Angerer, J. (2012) Phthalates: biomarkers and human biomonitoring. In Knudsen, L.E., Merlo, D.F. (eds) *Biomarkers and Human biomonitoring*, pp. 179-233.
- Kolossa-Gehring, M., Becker, K., Conrad, A., Schroeter-Kermani, C., Schulz, C. & Seiwert, M. (2010) German experiences with human biomonitoring, its impacts on policy and future perspectives *From human biomonitoring to policy*, Brussel, Belgium.
- Kolossa-Gehring, M., Becker, K., Conrad, A., Schroter-Kermani, C., Schulz, C. & Seiwert, M. (2012) Environmental surveys, specimen bank and health related environmental monitoring in Germany. *Int J Hyg Environ Health*, **215**, 120-126.
- Lanphear, B.P., Hornung, R., Khoury, J., Yolton, K., Baghurst, P., Bellinger, D.C., Canfield, R.L., Dietrich, K.N., Bornschein, R., Greene, T., Rothenberg, S.J., Needleman, H.L., Schnaas, L., Wasserman, G., Graziano, J. & Roberts, R. (2005) Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environmental health perspectives*, **113**, 894-899.
- Latini, G. (2005) Monitoring phthalate exposure in humans. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, **361**, 20-29.

- Meironyte, D., Noren, K. & Bergman, A. (1999) Analysis of polybrominated diphenyl ethers in Swedish human milk. A time-related trend study, 1972-1997. *J Toxicol Environ Health A*, **58**, 329-341.
- Nash, D., Magder, L., Lustberg, M., Sherwin, R.W., Rubin, R.J., Kaufmann, R.B. & Silbergeld, E.K. (2003) Blood lead, blood pressure, and hypertension in perimenopausal and postmenopausal women. *Jama*, **289**, 1523-1532.
- Nawrot, T., Plusquin, M., Hogervorst, J., Roels, H.A., Celis, H., Thijs, L., Vangronsveld, J., Van Hecke, E. & Staessen, J.A. (2006) Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: a prospective population-based study. *The Lancet. Oncology*, **7**, 119-126.
- Peretz, J., Vrooman, L., Ricke, W.A., Hunt, P.A., Ehrlich, S., Hauser, R., Padmanabhan, V., Taylor, H.S., Swan, S.H., VandeVoort, C.A. & Flaws, J.A. (2014) Bisphenol a and reproductive health: update of experimental and human evidence, 2007-2013. *Environ Health Perspect*, **122**, 775-786.
- PIH (2014) Bevolkingsonderzoek lood in bloed. Provinciaal Instituut voor Hygiëne, Antwerpen, Belgium.
- Pirkle, J.L., Brody, D.J., Gunter, E.W., Kramer, R.A., Paschal, D.C., Flegal, K.M. & Matte, T.D. (1994) The decline in blood lead levels in the United States. The National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Jama*, **272**, 284-291.
- Rodier, P.M. (1995) Developing brain as a target of toxicity. *Environ Health Perspect*, **103 Suppl 6**, 73-76.
- Sanders, T., Liu, Y., Buchner, V. & Tchounwou, P.B. (2009) Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: a review. *Reviews on environmental health*, **24**, 15-45.
- Schindler, B.K., Esteban, M., Koch, H.M., Castano, A., Koslitz, S., Canas, A., Casteleyn, L., Kolossa-Gehring, M., Schwedler, G., Schoeters, G., Hond, E.D., Sepai, O., Exley, K., Bloemen, L., Horvat, M., Knudsen, L.E., Joas, A., Joas, R., Biot, P., Aerts, D., Lopez, A., Huetos, O., Katsonouri, A., Maurer-Chronakis, K., Kasparova, L., Vrbik, K., Rudnai, P., Naray, M., Guignard, C., Fischer, M.E., Ligocka, D., Janasik, B., Reis, M.F., Namorado, S., Pop, C., Dumitrascu, I., Halzlova, K., Fabianova, E., Mazej, D., Tratnik, J.S., Berglund, M., Jonsson, B., Lehmann, A., Crettaz, P., Frederiksen, H., Nielsen, F., McGrath, H., Nesbitt, I., De Cremer, K., Vanermen, G., Koppen, G., Wilhelm, M., Becker, K. & Angerer, J. (2014) The European COPHES/DEMOCOPHES project: towards transnational comparability and reliability of human biomonitoring results. *Int J Hyg Environ Health*, **217**, 653-661.
- Schoeters, G., Hond, E.D., Colles, A., Loots, I., Morrens, B., Keune, H., Bruckers, L., Nawrot, T., Sioen, I., De Coster, S., Van Larebeke, N., Nelen, V., Van de Mierop, E., Vrijens, J., Croes, K., Goeyens, K. & Baeyens, W. (2012) Concept of the Flemish human biomonitoring programme. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, **215**, 102-108.

- Schulz, C., Conrad, A., Becker, K., Kolossa-Gehring, M., Seiwert, M. & Seifert, B. (2007) Twenty years of the German Environmental Survey (GerES): human biomonitoring--temporal and spatial (West Germany/East Germany) differences in population exposure. *Int J Hyg Environ Health*, **210**, 271-297.
- Selevan, S.G., Rice, D.C., Hogan, K.A., Euling, S.Y., Pfahles-Hutchens, A. & Bethel, J. (2003) Blood lead concentration and delayed puberty in girls. *The New England journal of medicine*, **348**, 1527-1536.
- Smith, K.W., Souter, I., Dimitriadis, I., Ehrlich, S., Williams, P.L., Calafat, A.M. & Hauser, R. (2013) Urinary paraben concentrations and ovarian aging among women from a fertility center. *Environ Health Perspect*, **121**, 1299-1305.
- Smolders, R., Den Hond, E., Koppen, G., Govarts, E., Willems, H., Casteleyn, L., Kolossa-Gehring, M., Fiddicke, U., Castano, A., Koch, H.M., Angerer, J., Esteban, M., Sepai, O., Exley, K., Bloemen, L., Horvat, M., Knudsen, L.E., Joas, A., Joas, R., Biot, P., Aerts, D., Katsonouri, A., Hadjipanayis, A., Cerna, M., Krskova, A., Schwedler, G., Seiwert, M., Nielsen, J.K., Rudnai, P., Kozepesy, S., Evans, D.S., Ryan, M.P., Gutleb, A.C., Fischer, M.E., Ligocka, D., Jakubowski, M., Reis, M.F., Namorado, S., Lupsa, I.R., Gurzau, A.E., Halzlova, K., Fabianova, E., Mazej, D., Tratnik Snoj, J., Gomez, S., Gonzalez, S., Berglund, M., Larsson, K., Lehmann, A., Crettaz, P. & Schoeters, G. (2015) Interpreting biomarker data from the COPHES/DEMOCOPHES twin projects: Using external exposure data to understand biomarker differences among countries. *Environmental research*, **141**, 86-95.
- Stahl, T., Mattern, D. & Brunn, H. (2011) Toxicology of perfluorinated compounds. *Environmental Science Europe*, **23:28**.
- Swan, S.H., Sathyanarayana, S., Barrett, E.S., Janssen, S., Liu, F., Nguyen, R.H. & Redmon, J.B. (2015) First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Human reproduction (Oxford, England)*, **30**, 963-972.
- To-Figueras, J., Barrot, C., Sala, M., Otero, R., Silva, M., Ozalla, M.D., Herrero, C., Corbella, J., Grimalt, J. & Sunyer, J. (2000) Excretion of hexachlorobenzene and metabolites in feces in a highly exposed human population. *Environmental health perspectives*, **108**, 595-598.
- Tsai, S.-Y., Chou, H.-Y., The, H.-W., Chen, C.-M. & Chen, C.-J. (2003) The effects of chronic arsenic exposure from drinking water on the neurobehavioral development in adolescence. *Neurotoxicology*, **24**, 747-753.
- UBA (2012) Human-Biomonitoring- ( HBM ) - Werte für Polychlorierte Biphenyle ( PCB ) im Blut. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*, **2012**, 1069-1070.
- UBA (2013) Weiterentwicklung der umweltbezogenen Nachhaltigkeitsindikatoren und des Umwelt-Kernindikatorensystems zur Bilanzierung der Fortschritte in der deutschen Nachhaltigkeitsstrategie. Umweltforschungsplan des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, Umweltbundesamt, Dessau-Rosslau.
- UBA (2016) HBM I values for Perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) in blood plasma. Statement of the German Human Biomonitoring Commission (HBM Commission). *Bundesgesundheitsblatt*, **59**, 1364.



UNEP (2013) Minamata Convention on Mercury - text and annexes.

UNEP (2015) Stockholm Convention on persistent organic pollutants. UNEP, WHO, Stockholm, Zweden.

US-EPA (1994) Integrated Risk Information System (IRIS) assessment for cadmium.

US-EPA (2002) Guidelines for Ensuring and Maximizing the Quality, Objectivity, Utility, and Integrity of Information Disseminated by the Environmental Protection Agency. United States Environmental Protection Agency.

US-EPA (2015a) Chemical Assessment Summary - arsenic, inorganic CASRN 7440-38-2. United States Environmental Protection Agency.

US-EPA (2015b) Integrated Risk Information System (IRIS) - Chemical Assessment Summary - hexachlorobenzene CASRN 118-74-1.

WHO (1999) Environmental Health indicators: framework and methodologies. WHO.

WHO (2010) Parma declaration on Environment and Health *Fifth Ministerial Conference on Environment and Health "Protection children's health in a changing environment"* WHO Regional Office for Europe, Parma, Italy.

WHO (2015) Human biomonitoring: facts and figures. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark.

Wright, J.D., Borrud, L.G., McDowell, M.A., Wang, C.Y., Radimer, K. & Johnson, C.L. (2007) Nutrition assessment in the National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Journal of the American Dietetic Association*, **107**, 822-829.

Yetley, E. & Johnson, C. (1987) Nutritional applications of the Health and Nutrition Examination Surveys (HANES). *Annual review of nutrition*, **7**, 441-463.

## AFKORTINGEN

ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BE	Biomonitoring Equivalent
BPA	Bisphenol A
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
COPHES	Consortium to Perform Human biomonitoring survey on a European Scale
DEMOCOPHES	DEMONstration of a study to COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale
ELFE	Etude Longitudinale Francaise depuis l'Enfance
ENNS	Etude nationale nutrition santé
ESB	Environmental Specimen Bank
EU	Europese Unie
FLEHS	Flemish Environment and Health Study
GerES	German Environmental Survey
GTW	Gezondheidskundige toetsingswaarde
HBM	Humane BioMonitoring
HC	Health Canada
InVS	Institute for Public Health Surveillance
JEFCA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues
NCHS	National Center for Health Statistics
NHANES	National Health And Nutrition Examination Survey
PAK's	polyaromatiche koolwaterstoffen
PBDE's	polygebromeerde difenylethers
PCB's	polychloorbifenylen
PCDD's	polygechloreerde dibenzo-dioxines
PCDF's	polygechloreerde dibenzofuranen
PFC's	perfluorverbindingen
POP's	Persistent Organic Pollutants
RfD	Reference Dose
TDI	Tolerable Daily Intake
USEPA	United States Environmental Protection Agency
VOC	vluchtige organische verbindingen
VSA	Verenigde Staten van Amerika
WGO	WereldGezondheidsOrganisatie
WHO	World Health Organisation

## BIJLAGE 1 BESCHIKBARE INDICATOREN IN DE VSA, ZWEDEN EN CANADA EN VOLGENS DE WHO

---

Voor de gevonden indicatorfiches werd lood geselecteerd om hier weer te geven. De overige indicatorfiches zijn terug te vinden via de hyperlinks.

### 1 Indicatoren VSA

- cadmium in bloed (<http://cfpub.epa.gov/roe/indicator.cfm?i=61>)
- cotinine in serum (<http://cfpub.epa.gov/roe/indicator.cfm?i=26>)
- lood in bloed (<http://cfpub.epa.gov/roe/indicator.cfm?i=63>)
- kwik in bloed (<http://cfpub.epa.gov/roe/indicator.cfm?i=64>)
- persistente organische polluenten in serum (<http://cfpub.epa.gov/roe/indicator.cfm?i=65>)
- pesticiden in urine (<http://cfpub.epa.gov/roe/indicator.cfm?i=66>)
- ftalaten in urine (<http://cfpub.epa.gov/roe/indicator.cfm?i=67>)

#### **Lood in bloed**

Volgende tekst is gecopieerd van de website van het Amerikaanse *Environmental Protection Agency* (EPA).

*Lead is a naturally occurring metal found in small amounts in rock and soil. Lead has been used industrially in the production of gasoline, ceramic products, paints, metal alloys, batteries, and solder. While lead arising from the combustion of leaded gasoline was a major source of exposure in past decades, today deteriorated lead-based paint, and resulting dust and soil contamination are the primary sources of environmental lead exposure (CDC, 2009).*

*Lead is a neurotoxic metal that affects areas of the brain that regulate behavior and nerve cell development (NRC, 1993). Its adverse effects range from subtle responses to overt toxicity, depending on how much lead is taken into the body and the age and health status of the person (CDC, 1991). Lead is one of the few pollutants for which biomonitoring and health effect data are sufficient to clearly evaluate environmental management efforts to reduce lead in the environment.*

*Children, infants, and fetuses are more vulnerable to the effects of lead because the blood-brain barrier is not fully developed in them (Nadakavukaren, 2000). Thus, a smaller amount of lead will have a greater effect on children than on adults. In addition, lead absorption can be up to five times greater in children compared to adults. Up until May 2012, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) had defined an elevated blood lead level as equal to or greater than 10 micrograms per deciliter ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) for children under 6 years of age. Because of growing scientific evidence of adverse effects of blood lead levels below 10  $\mu\text{g}/\text{dL}$  in children, CDC adopted a "reference value" for lead based on the 97.5th percentile of the blood lead level distribution in U.S. children aged 1–5 years, which currently is 5  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (CDC, 2012).*

*This indicator is based on data collected by the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). NHANES is a series of surveys conducted by CDC's National Center for Health Statistics that is designed to collect data on the health and nutritional status of the civilian, non-institutionalized U.S. population using a complex, stratified, multistage, probability-cluster design. CDC began monitoring blood lead in 1976 as part of NHANES II, which covered the period from 1976 through 1980. Blood lead was also monitored in NHANES III, which covered the period between 1988 and 1994. CDC's National Center for Environmental Health conducted the laboratory analyses for the biomonitoring samples. Beginning in 1999, NHANES became a continuous and annual national survey.*

*Blood lead levels have declined steadily since NHANES surveillance of blood lead levels across the U.S. began in 1976. NHANES II (1976-1980) reported that 88.2 percent of children age 1 to 5 - the population at the highest risk for lead exposure and effects - had blood lead levels greater than or equal to 10 µg/dL. The largest reduction in children's blood lead levels was seen between NHANES II and the first phase of NHANES III (1988-1991), when the prevalence of blood lead levels greater than or equal to 10 µg/dL decreased to 8.9 percent (CDC 1994; Meyer et al., 2003). Data collected from 1991 to 1994 as part of the second phase of NHANES III showed a continual decrease, with 4.4 percent of children age 1 to 5 having blood lead levels greater than or equal to 10 µg/dL (CDC, 2009). The data presented here cover seven different survey periods from the continuous survey: 1999-2000, 2001-2002, 2003-2004, 2005-2006, 2007-2008, 2009-2010, and 2011-2012.*

#### *What the Data Show*

*The geometric mean blood lead levels among all participants age 1 year and older ranged from 0.973 µg/dL (2011-2012) to 1.66 µg/dL (1999-2000) (Exhibit 1). During the most recent survey (2011-2012), 5 percent of those age 1 or older exhibited blood lead levels of 3.16 µg/dL or greater (Exhibit 1).*

*Blood lead levels were consistently higher in males than females. In the 2011-2012 survey, males and females had geometric mean lead levels of 1.13 µg/dL and 0.842 µg/dL, respectively (Exhibit 1). For non-Hispanic blacks, Mexican Americans, and non-Hispanic whites in the 2011-2012 survey, the geometric mean lead levels were 0.998, 0.838, and 0.993 µg/dL, respectively. These demographic groups exhibited similar decreases in blood lead levels between 1999-2000 and 2011-2012 (Exhibit 2).*

*In the 2011-2012 survey, adults 20 years and older had the highest geometric mean blood lead level (1.09 µg/dL) of all the reported age groups. This was followed by the geometric blood lead level of children 1 to 5 years of age (0.970 µg/dL), which was the age group with the highest level for all survey periods from 1999-2000 to 2007-2008. Next was children 6 to 11 years of age (0.681 µg/dL) and children 12 to 19 years of age (0.554 µg/dL) (Exhibit 3). Blood lead levels generally declined in all age groups throughout the 1999-2012 survey period, with the largest decrease seen among children 1 to 5 years of age (2.23 µg/dL [1999-2000] to 0.970 µg/dL [2011-2012]) (Exhibit 3).*

#### *Limitations*

*The relatively small number of samples collected in a two-year cycle (e.g., 1999-2000 or 2001-2002) may, in some cases, result in measures of central tendency that are unstable from one survey period to the next.*

#### *Data Sources*

*Data used for this indicator were obtained directly from CDC's Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, August 2014 (CDC, 2014).*

References

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). 2014. *Fourth national report on human exposure to environmental chemicals, updated tables, August 2014.*

[http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/fourthreport\\_updatedtables\\_aug2014.pdf](http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/fourthreport_updatedtables_aug2014.pdf) (PDF) (514 pp, 27.6 MB).

CDC. 2012. *Announcement—Response to the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention report, low level lead exposure harms children: A renewed call for primary prevention.* MMWR 61(20):383. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6120a6.htm>.

CDC. 2009. *Fourth national report on human exposure to environmental chemicals.*

<http://www.cdc.gov/exposurereport>.

CDC. 1994. *Blood lead levels—United States, 1988-1991.* MMWR Weekly 43(30):545-548.

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00032080.htm>.

CDC. 1991. *Preventing lead poisoning in young children.* Accessed November 21, 2004.

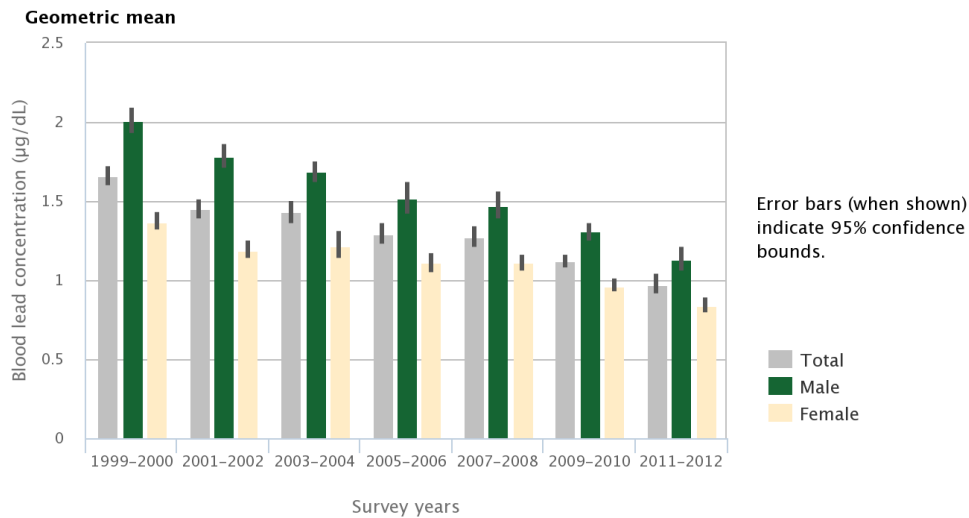
<http://wonder.cdc.gov/wonder/prevquid/p0000029/p0000029.asp>.

Meyer, P.A., T. Pivetz, T.A. Dignam, D.M. Homa, J. Schoonover, D. Brody. 2003. *Surveillance for elevated blood lead levels among children—United States, 1997-2001.* MMWR Surveillance Summaries 52(SS-10):1-21. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5210a1.htm>.

Nadakavukaren, A. 2000. *Our global environment: A health perspective. Fifth edition.* Prospect Heights, IL: Waveland Press, Inc.

NRC (National Research Council). 1993. *Measuring lead exposure in infants, children, and other sensitive populations.* Washington, DC: National Academies Press.

**Exhibit 1. Blood lead concentrations for the U.S. population age 1 year and older by sex, 1999–2012**



Information on the statistical significance of the trends in this exhibit is not presented here. For more information about uncertainty, variability, and statistical analysis, view the technical documentation for this indicator.

Data source: CDC, 2014

Visit <http://www.epa.gov/roe> to see the full exhibit.

**Exhibit 2. Blood lead concentrations for the U.S. population age 1 year and older by race and ethnicity, 1999–2012**



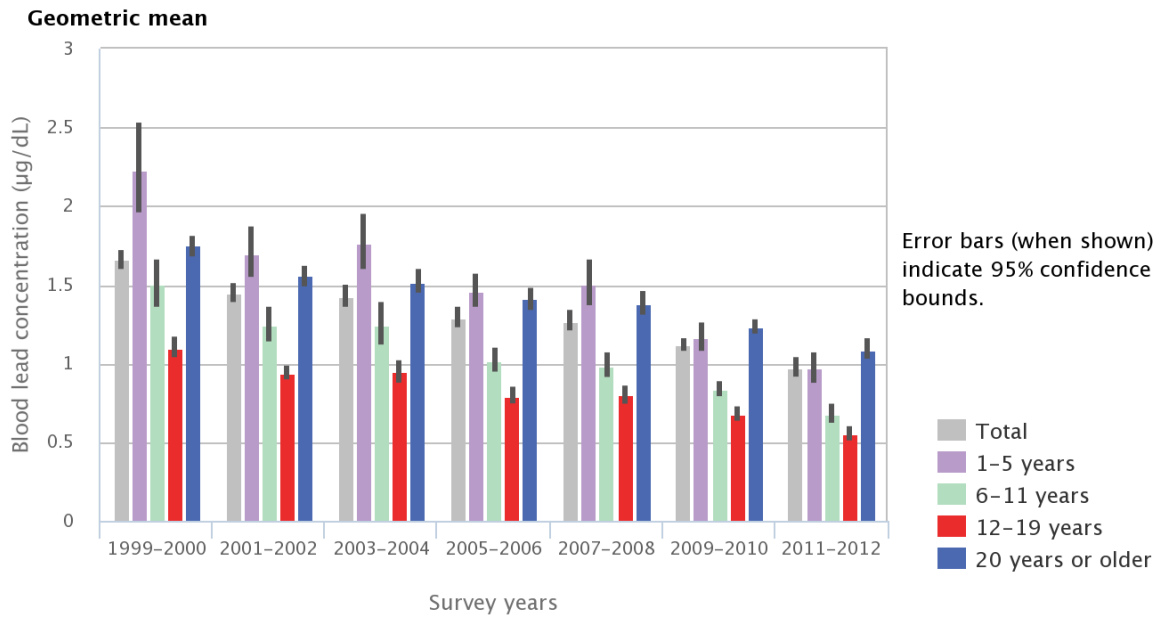
Other racial and ethnic groups are included in the "total" only.

Information on the statistical significance of the trends in this exhibit is not presented here. For more information about uncertainty, variability, and statistical analysis, view the technical documentation for this indicator.

Data source: CDC, 2014

Visit <http://www.epa.gov/roe> to see the full exhibit.

**Exhibit 3. Blood lead concentrations for the U.S. population age 1 year and older by age group, 1999–2012**



Information on the statistical significance of the trends in this exhibit is not presented here. For more information about uncertainty, variability, and statistical analysis, view the technical documentation for this indicator.

**Data source:** CDC, 2014

Visit <http://www.epa.gov/roe> to see the full exhibit.

## 2 Indicatoren Zweden

- Cadmium in de urine (<http://www.imm.ki.se/Datavard/Tidsserier/Kadmium%20i%20urin.htm>)
- Lood in bloed (<http://www.imm.ki.se/Datavard/Tidsserier/Bly%20i%20bloed.htm>)
- Kwik in haar (<http://www.imm.ki.se/Datavard/Tidsserier/Kvicksilver%20i%20har.htm>)
- Metalen in bloed (<http://www.imm.ki.se/Datavard/Tidsserier/Metaller%20i%20bloed.htm>)
- Milieu verontreinigende stoffen in de moedermelk (PCB's, DDE, dioxines en PBDE's (<http://www.miljomal.se/Miljomalen/Alla-indikatorer/Indikatorer/?iid=76&pl=1>))

De indicatorfiches zijn in het Zweeds en werden grotendeels vertaald via Google Chrome.

### Lood in het bloed van kinderen 1978-2013



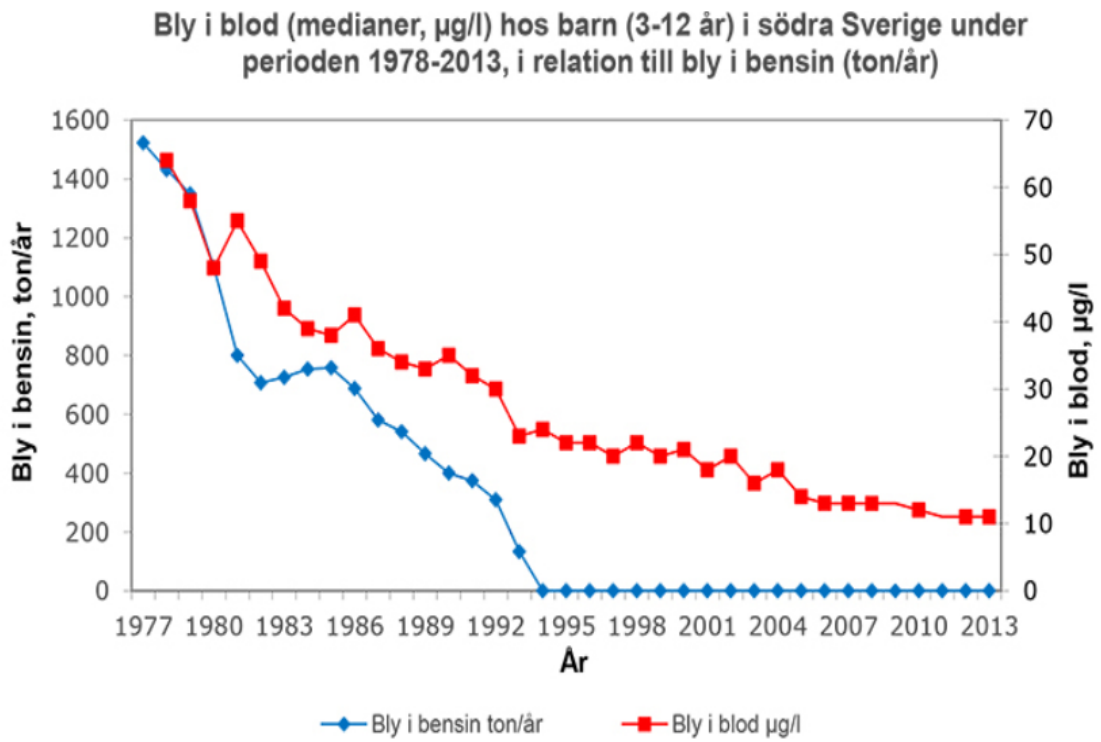
Lood is een metaal dat van nature voorkomt in bodem en water. Lood wordt gedolven en wordt door de mens al duizenden jaren gebruikt voor diverse doeleinden en in verschillende producten, zoals waterleidingen, pannen, blikjes en verfpigmenten. Lood werd ook gebruikt als additief in benzine, maar dit wordt niet meer toegepast in Zweden zoals in vele andere landen. Lood is een wereldwijde milieuverontreiniging en wordt vaak gevonden in lucht, bodem, water en voedsel. Lood is een bijzonder gevaarlijke stof en de concentraties in het leefmilieu moeten worden afgebouwd.

Lood kan het zenuwstelsel beschadigen bij zeer lage dosissen. Foetussen en jonge kinderen zijn het meest gevoelig. Verminderde intellectuele capaciteiten (lager IQ), vertraagde ontwikkeling en gedragsstoornissen zijn gekoppeld aan de blootstelling tijdens de foetale ontwikkeling. Lood kan ook gevolgen hebben voor de vorming van bloed, nierfunctie en het cardiovasculaire systeem. Een persoon vergiftigd met lood ondervindt neurologische symptomen zoals gevoelloosheid, tintelingen en evenwichtsstoornissen. Bij verhoogde blootstelling kan tevens depressiviteit optreden. Loodvergiftiging kan ook nog een invloed hebben op het maagdarmkanaal.

Maatregelen om de verspreiding van lood te verminderen zijn succesvol geweest. Daarom wordt er een dalende trend in lood concentraties in de lucht, voedsel en bloed waargenomen sinds 1970. Het is waarschijnlijk dat de geleidelijke afschaffing van lood in benzine de grootste impact heeft gehad. In 1978, was de gemiddelde bloed concentratie in een groep van Zuid-Zweedse scholieren gelijk aan 50-70 ng/ml. In 2013 was dit 11 ng/ml. Een soortgelijke trend werd waargenomen voor de volwassen bevolking. Loodgehalte in het bloed bij Zweedse zwangere vrouwen is nu gemiddeld rond de 10 ng/ml, en bij vrouwen van de leeftijd 50-60j ongeveer 15-20 mg/l. De trend is nog steeds dalende.

Voor kinderen (3-12 jaar) is de daling van bloed weergegeven in de figuur hieronder.





### 3 Indicatoren Canada

<http://www.ec.gc.ca/indicateurs-indicators/default.asp?lang=en&n=2D28BA64-1>

- Lood in bloed
- Cadmium in bloed
- Kwik in bloed
- Polybrominated diphenyl ethers (PBDE-47) in bloed plasma
- Perfluorooctane sulfonate (PFOS) in bloed plasma

Deze elementen worden gezamenlijk behandeld in één indicatorfiche. Er is geen figuur aanwezig in de indicatorfiche.

#### *Levels of Human Exposure to Harmful Substances*

*The Levels of Human Exposure to Harmful Substances indicator presents the concentrations of cadmium, lead and mercury in blood for participants in Cycle 1 (2007-2009) and Cycle 2 (2009-2011) of the Canadian Health Measures Survey (CHMS) (aged 6-79 years) and the concentration of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) in blood plasma (aged 20-79 years). These results are intended to establish baseline levels of chemicals to track trends in Canadians over time.*

*The CHMS was designed as a cross-sectional survey to address important data gaps and limitations in existing health information in Canada. Its principal objective is to collect national-level baseline and reference ranges on important indicators of Canadians' health status, including those pertaining to exposures to environmental chemicals.*

*The first Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada established national baseline data on concentrations of environmental chemicals in Canadians. The data in the first report were collected as part of Cycle 1 of the CHMS (2007-2009). The Second Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals presents the data collected as part of Cycle 2 (2009-2011).*

*This information is important for establishing an understanding of health risk factors, detecting emerging trends in risk factors and exposures, advancing health surveillance and research, and assessing the effectiveness of actions by government and others in Canada. Some chemicals may be present and detectable in a person's body without causing an adverse health effect. Detection of a chemical in a person's body indicates that an exposure has occurred. However, biomonitoring alone cannot predict the health effects, if any, that may result from exposures. Factors such as age, health status, the dose, the duration, frequency and timing of exposures, along with the toxicity of the chemical must be considered to predict whether adverse health effects may occur.*

Cadmium, lead, mercury, polybrominated diphenyl ether (PBDE-47), and perfluorooctane sulfonate (PFOS) geometric mean concentrations in blood and blood plasma, Canada, 2007 to 2009 and 2009 to 2011						
Sample Type	Sample Years	Cadmium (µg/L)	Lead (µg/L)	Mercury (µg/L)	PBDE-47 (µg/L)	PFOS (µg/L)
Blood	2007-2009	0.34	13	0.69	n/a	n/a
Blood	2009-2011	0.31	12	0.72	n/a	n/a
Blood plasma	2007-2009	n/a	n/a	n/a	0.06	8.9
Blood plasma	2009-2011	n/a	n/a	n/a	n/a	6.9

*Note: Geometric means were used for the concentration for the total Canadian population, aged 6-79 years for mercury, lead and cadmium, and aged 20-79 years for PBDE-47 and PFOS. Source: For PBDE-47, Health Canada (2010) Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada: Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 1 (2007-2009). Retrieved on 30 January, 2012. For other chemicals, Health Canada (2013) Second Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals: Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 2 (2009-2011). Retrieved on 20 June, 2013.*

#### Exposure

*Biomonitoring cannot tell us the source or route of exposure. The amount of chemical measured in a person's blood or blood plasma is representative of the total amount that is present in the body at a given time, from all sources (air, water, soil, food, and consumer products) and all routes of exposure (ingestion, inhalation, skin contact).*

*Cadmium: Inhalation of cigarette smoke is the major source of cadmium exposure in smokers. Non-smokers are primarily exposed to cadmium through food, although occupational exposure can also be a source. Other minor sources of exposure include drinking water, soil or dust; while other minor exposure pathways may include inhalation and releases from consumer products.*

*Lead: Everyone is exposed to trace amounts of lead through soil, household dust, food, drinking water, and air, due to lead's natural abundance in the environment and its widespread use for much of the twentieth century. Lead exposure in Canada has decreased substantially since the early 1970s, mainly because leaded gasoline was phased out, uses of lead in consumer paints, in applied paints and other coatings on children's products have been stringently restricted by regulations and the use of lead solder in food cans was essentially eliminated. Current potential additional sources of lead exposure may include ingestion of chips from lead-based paints on interior and exterior surfaces of older buildings; ingestion of lead-contaminated household dust; ingestion of water from drinking water distribution systems containing lead pipes, lead plumbing fittings, or lead-based solder; ingestion of food grown in areas with high levels of lead in air, water or soil, (e.g., near base metal smelters, combustion sources or roads, or in cities); use of ceramic or glass foodware with lead-containing glazes and mouthing of consumer products containing lead. Housing renovations and hobbies, including stained-glass making, can also increase exposure to lead. Government regulations have helped dramatically reduce the amount of lead found in most of these products.*

*Mercury: Exposure of the general population is primarily to methylmercury and occurs through the consumption of contaminated fish and seafood. To a much lesser extent, the general population is exposed to inorganic mercury from sources such as dental amalgams and broken mercury-containing lamps.*

*PBDEs: The public may be exposed to PBDEs in food (mostly fish, dairy products and meat), drinking water, soil and air. Food represents the principal source of exposure to PBDEs for the majority of age groups. Health Canada concluded that exposure to PBDEs used in consumer products, via inhalation, dermal contact with dust, or oral contact with household products treated with flame retardants is negligible in comparison with intake from food.*

*PFOS: For the general public, exposure is widespread through food, drinking water, consumer products, dust, soil, and air. Generally, ingestion of food, drinking water, and house dust are expected to be the main routes of exposure for adults in the general population whereas oral hand-to-mouth contact with consumer products, such as carpets, clothing, and upholstery, is a significant contributor for infants, toddlers, and children.*

## 4 Indicatoren WHO

- POPs in moedermelk ([http://data.euro.who.int/eceh-enhis/Default2.aspx?indicator\\_id=17](http://data.euro.who.int/eceh-enhis/Default2.aspx?indicator_id=17))

- Lood in bloed kinderen ([http://data.euro.who.int/eceh-enhis/Default2.aspx?indicator\\_id=19](http://data.euro.who.int/eceh-enhis/Default2.aspx?indicator_id=19))

### **Lood in bloed van kinderen**

*This summary is based on data on the mean blood lead levels in children of various age groups in a number of European countries between 1991 and 2008. It also contains information on the environment and health context and the policy relevance and context, and an assessment of the situation in the WHO European Region. Suggestions for improving the data quality and biomonitoring are also provided.*

#### **KEY MESSAGE**

*The phasing out of lead from petrol, first in western Europe and later in central and eastern Europe, has resulted in a significant fall in blood lead levels in children over the last two decades. Since lead was phased out from petrol, other sources of exposure to lead that had previously been ignored have become increasingly significant. Industrial emissions remain important local sources of lead exposure in some countries. It is still necessary to further reduce the levels of lead in the blood because there is no known safe level in children.*

*An efficient surveillance system, using comparable methods of blood sampling, analysis and data presentation to monitor lead levels in children's blood, is urgently required to identify and eliminate the remaining sources of exposure to lead and to monitor the effectiveness of preventive action.*

#### **RATIONALE**

*Lead is one of the best known toxic heavy metals. The level of lead in the blood is a highly reliable biological marker of recent exposure to lead. An elevated blood lead level (10 µg/dl or above) has been associated with toxicity in the developing brain and nervous system of young children, leading to a lower intelligence quotient (IQ) (1). According to recent evidence, however, loss of IQ was observed in children with blood lead levels below 10 µg/dl, so preventive activities should be initiated to bring down the levels of lead in the blood to the lowest possible.*

## PRESENTATION OF DATA

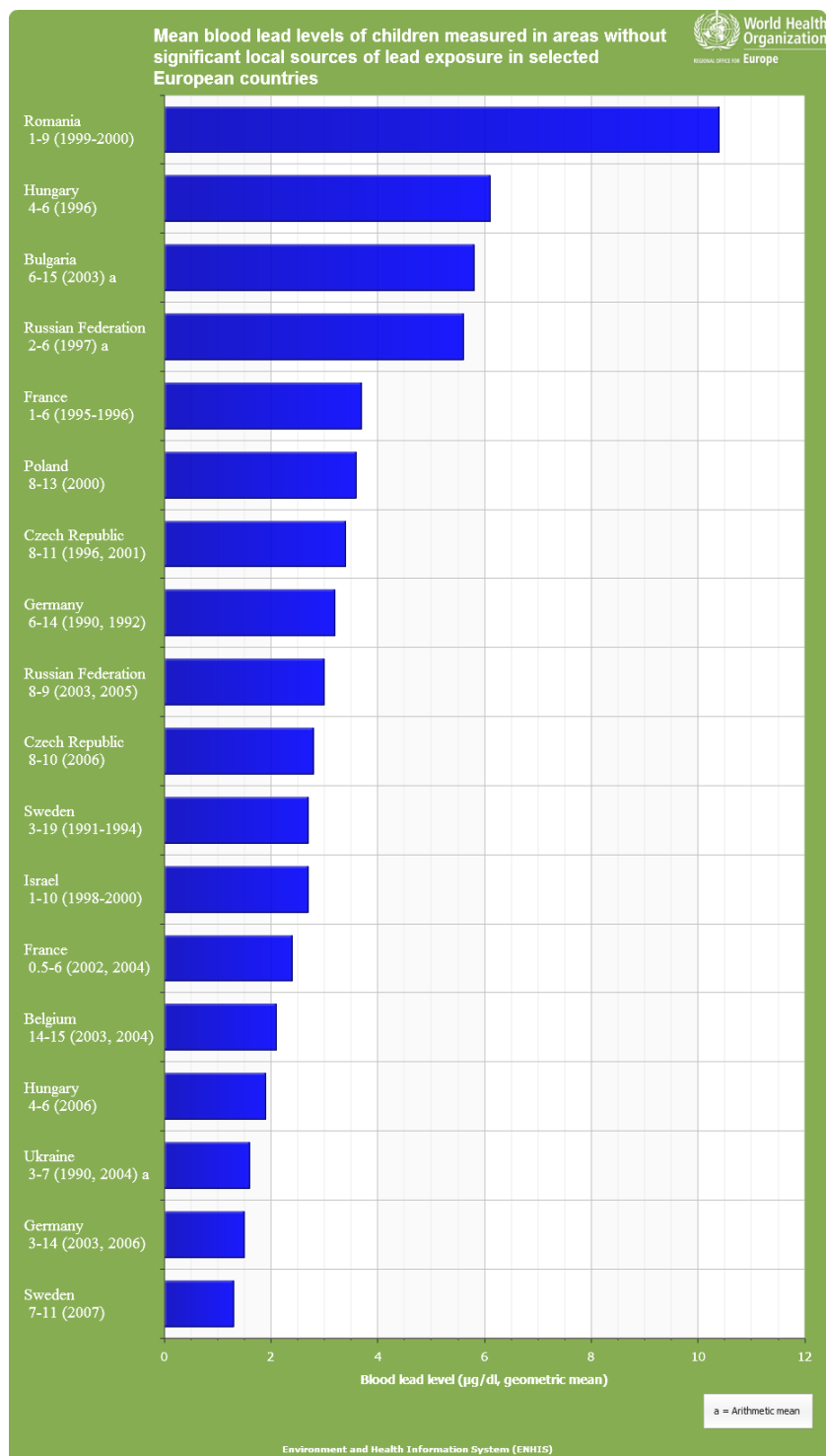
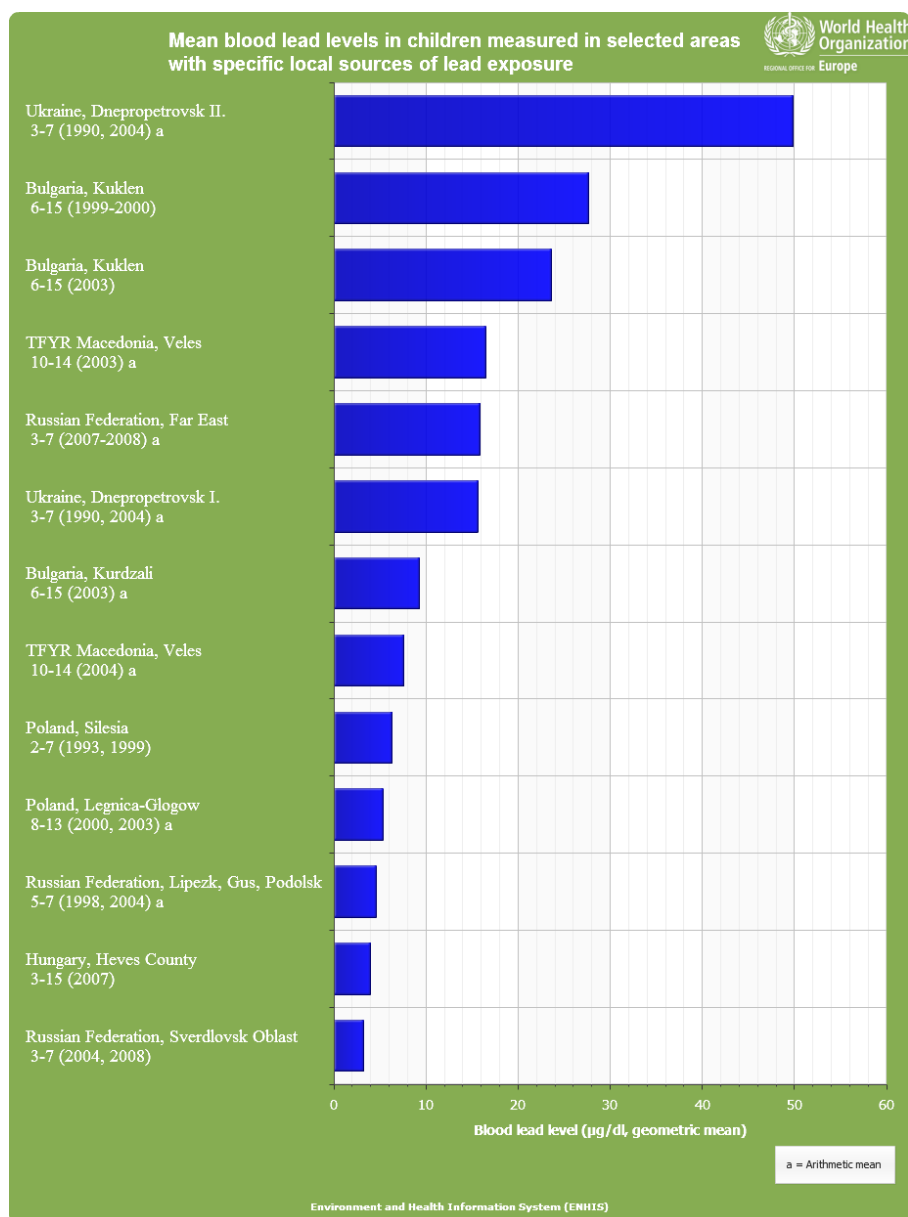


Fig. 1 shows average levels of lead in children's blood in areas without significant local sources of lead exposure in 12 countries (Belgium, Bulgaria, the Czech Republic, France, Germany, Hungary, Israel, Poland, Romania, the Russian Federation, Sweden and Ukraine) at different times between 1990 and 2006. These data obtained from different sources were used because of the lack of harmonized international data and in order to enable preliminary assessment of the situation across many countries to be considered, and to provide some indication of temporal trends. Where possible,

*blood lead levels are presented as geometric means as the distribution of blood lead levels is generally log-normal. Data sources- national surveys (2-28).*



*Fig. 2 shows mean blood lead levels in children measured between 1990 and 2008 in 14 areas with specific local sources of lead exposure in 6 countries (Bulgaria, Hungary, Poland, the Russian Federation, the former Yugoslavian Republic of Macedonia and Ukraine). This figure calls attention to the importance of existing local sources of high-level lead exposure. Data sources- national surveys (2-28).*

#### HEALTH AND ENVIRONMENT CONTEXT

*Lead in the environment has multiple sources, including petrol, industrial processes, paint, solder in canned foods and water pipes, and reaches people via a number of pathways (such as air, household dust, street dirt, soil, water and food). Consequently, evaluation of the relative contribution of different sources is complex and is likely to differ between areas and population groups. Lead-containing petrol remains the most important source of atmospheric lead and is a significant*

contributor to the lead burden in the body in the countries where it is still used. Industrial emissions are also important sources of lead contamination of the soil and ambient air. Lead from atmospheric air or flaked paint deposited in soil and dust may be ingested by children and may substantially raise their blood lead levels. In addition, food and water may also be important media of baseline exposure to lead (29).

In children, the potential for adverse effects of exposure to lead is increased because (a) the intake of lead per unit of body weight is higher for children than for adults; (b) young children often place objects in their mouths, resulting in the ingestion of dust and soil and, possibly, increased intake of lead; (c) physiological uptake rates of lead in children are higher than in adults; and (d) young children are undergoing rapid development, their systems are not fully developed, and consequently they are more vulnerable than adults to the toxic effects of lead.

Epidemiological studies show that exposure to lead during the early stages of children's development is linked to, among other things, deficits in later neurobehavioral performance. Studies suggest that for each 10 µg/dl of blood lead, IQ is reduced at least by 1-3 points (29-31). At the individual level, this drop may seem small and reasonably inconsequential but at the population level, small effects on many individuals may be a significant burden to society, with reduced overall intellectual performance and resulting economic losses. This has been studied by researchers in the United States, who have calculated the financial earnings that could be achieved if the level of lead in children's blood were to be reduced. Cognitive ability affects school performance, educational attainment and success in the labour market, and is thus positively associated with earnings. Improvements in cognitive ability benefit society by raising economic productivity, including profits and tax revenues, and by reducing crime and other behaviour that has a negative effect on other people (29,32).

The following public health measures may be used to reduce the exposure of children to lead in the environment and thus to lower the level of lead in their blood (29):

- phasing out lead additives in fuels and removing lead from petrol;
- reducing and phasing out the use of lead-based paints;
- eliminating the use of lead in food containers;
- identifying, reducing and eliminating lead used in traditional medicines and cosmetics;
- minimizing the dissolving of lead in water treatment and water distribution systems;
- improving the identification of populations at high risk of exposure on the basis of monitoring systems;
- improving the promotion of understanding and awareness of exposure to lead; and
- placing greater emphasis on adequate nutrition, health care and attention to socioeconomic conditions that may enhance the effects of lead.



## POLICY RELEVANCE AND CONTEXT

*International conventions and action programmes as well as European Union (EU) directives and resolutions have acknowledged the importance of exposure to lead as a key public health issue.*

### *Global and pan-European context*

*The Convention on the Rights of the Child (United Nations General Assembly resolution 44/25 of 20 November 1989) and Agenda 21 (adopted by 178 governments at the United Nations Conference on Environment and Development held in Rio de Janeiro, Brazil, in 1992) form the general framework to protect children's health from hazardous environmental exposures (33,34).*

*The Protocol to the 1979 Convention on Long-Range Transboundary Air Pollution on Heavy Metals and the Basel Convention on the Control of Transboundary Movements of Hazardous Wastes and their Disposal recognize the need for international cooperation in reducing exposure to toxic heavy metals (35,36). The Rotterdam Convention promotes the exchange of information as well as shared responsibility and cooperative efforts among the parties in the international trade of certain hazardous chemicals (37).*

*The recently adopted strategic approach to international chemicals management goes a step further in committing the parties to ensuring that chemicals are produced and used in ways that minimize significant adverse effects on the environment and on human health (38).*

*In addition, international commitments are made that specifically address the exposure of children to lead. In February 1996, the environment ministers of the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) issued a Declaration on Lead Risk Reduction, seeking voluntarily to develop and strengthen national and cooperative efforts considered necessary to reduce the risks from exposure to lead. Their goals include efforts to phase out leaded petrol and eliminate the exposure of children to lead (39).*

*The 1997 Declaration of the Environment Leaders of the Eight on Children's Environmental Health commits the G8 countries to fulfil and promote internationally the OECD Declaration on Lead Risk Reduction. They specifically called for further action to reduce the levels of lead in children's blood to below 10 µg/dl. When this level is exceeded, further action is required. They agreed to conduct public awareness campaigns on the risks to children from exposure to lead and to develop scientific protocols and programmes to monitor the levels of lead in children's blood to track progress (40).*

*In September 2006, the Intergovernmental Forum on Chemical Safety was the setting for the Budapest Statement on Mercury, Lead and Cadmium, which recognizes that the risks from these three substances need to be addressed by further global, regional, national and local action, as appropriate (41). In the same context, the Declaration of Brescia on Prevention of the Neurotoxicity of Metals supported the revision of lead exposure standards and promoted an immediate reduction of lead in children's blood to a level of 5 µg/dl worldwide (42). This level is proposed as a temporary measure that may need to be reduced further in the future as new evidence accumulates on toxicity at still lower levels of lead in the blood.*

*In 2004, the Fourth Ministerial Conference on Environment and Health adopted the Children's Health and Environment Action Plan for Europe, which includes four regional priority goals to reduce the burden of environment-related diseases in children. One of the goals (RPG IV) aims to reduce the risks of disease and disability arising from exposure to hazardous chemicals (such as heavy metals), physical agents (such as excessive ultraviolet radiation) and biological agents and to hazardous working environments during pregnancy, childhood and adolescence. In RPG IV, specific action is set out to reduce the exposure of children to lead, such as enacting legislation on the content of lead in*

*petrol and building materials, developing and enforcing regulations to minimize the risks from hazardous building materials (such as lead) and carrying out biomonitoring of lead in infants and mothers at risk (43).*

#### *EU context*

*The Seventh Research Framework Programme (2006-2013) of the EU emphasizes the development of a coherent approach to human biomonitoring, which is necessary to assure appropriate risk assessment and management for chemicals that affect human health (44).*

*In 1977, Council Directive 77/312/EEC on biological screening of the population for lead committed the EU Member States to apply a common procedure for biological screening in order to assess the exposure of the population to lead outside the working environment (45). Several European policy initiatives on reducing the amount of leaded petrol are in place in the Member States. The Fourth Ministerial Conference "Environment for Europe" in June 1998 endorsed the United Nations Economic Commission for Europe's Declaration on the phasing out of lead in petrol for general use by road vehicles as early as possible and not later than 1 January 2005. Thirty governments signed the Declaration, including most central and eastern European countries; this can be seen as an important step to reducing airborne lead pollution (46). Resolution No. 99/6 on phasing out lead in petrol, by the Council of Ministers of Transport meeting in Warsaw on 18 and 19 May 1999, reiterated the recommendation that, where they have not already done so, governments should encourage the more rapid and widespread introduction of unleaded fuel by measures including the use of fiscal incentives and information campaigns (47).*

*REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical Substances) is a new European Community Regulation on chemicals and their safe use (EC 1907/2006). The new law entered into force on 1 June 2007. The aim of REACH is to improve the protection of human health and the environment through the better and earlier identification of the intrinsic properties of chemical substances. The benefits of REACH will appear gradually as more and more substances (including lead) are phased into the system (48).*

#### *ASSESSMENT*

*In general terms, levels of lead in the blood began to decline earlier in the western European and Scandinavian countries than in eastern Europe, largely because the gradual introduction of unleaded petrol began earlier in these countries. In the mid-1980s, a collaborative study between WHO and the European Commission found levels of lead in children's blood of 18.2-18.9 µg/dl in Bulgaria, Hungary and Romania compared to 11.0 µg/dl in Italy and 7.4 µg/dl in Germany (49). This difference was still evident in the 1990s, with considerably lower levels in France, Germany, Israel and Sweden than in Hungary and the Russian Federation. The beneficial effects of a switch to unleaded petrol are shown by a series of measurements of levels of lead in the blood of children living in an urban environment in Sweden: the geometric mean lead level was 5.8 µg/dl in 1978-1982, 3.4 µg/dl in 1989, 2.3 µg/dl in 1993 and below 1.5 µg/dl since 2005. (12,13) Nevertheless, it is understood that residual exposure to resuspended lead disappears only after the complete elimination of leaded petrol from the market (50).*

*The data suggest that, long after phasing out of leaded petrol, the decline of lead in the blood continued, albeit more slowly. The evidence of reduced levels is positive, but many children still have levels that may harm their health. In France, for example, there has been a significant fall in the amount of lead in the blood over the past eight years but about 10 % of children still have levels above 5.0 µg/dl. This may affect their neurobehavioural performance (4).*

Besides car exhausts, industrial emissions are important sources of exposure to lead. Data from industrial areas in Bulgaria, Poland, the Russian Federation, the former Yugoslav Republic of Macedonia and Ukraine show the significant impact of lead emitted by nearby plants on the level of lead in children's blood (Fig. 2). In the former Yugoslav Republic of Macedonia, Fig. 2 shows two measurements made in the same community: one during the time a lead and zinc smelter plant was active (up to 2003) and a second (in 2004) after the plant had closed in the second half of 2003. In Poland, the geometric mean of lead levels in the blood of children living in the vicinity of zinc and copper mills ranged between 7.4 µg/dl and 11.4 µg/dl, in contrast to 3.0-6.3 µg/dl among children living in five towns with no industrial lead emitters (14). In Hungary, the survey was done in areas previously contaminated with lead due either to the unlawful disassembly of used car batteries or to run-off water from a lead mine. The data show evidence for the success of interventions, though there are still children with elevated blood lead levels (7,17).

The questionnaires that accompanied the surveys of lead levels in the blood identified other determinants of higher levels in children, including tap water, the age of the dwelling, poor housing conditions, environmental tobacco smoke, breastfeeding by mothers exposed to lead, the use of painted ceramic dishes and cosmetic kohl, low milk intake and poor socioeconomic status. These findings indicate the importance of public education and risk communication. Regularly conducted harmonized assessments of the levels of lead in children's blood are needed to identify and eliminate existing sources of environmental exposure and to monitor the effectiveness of preventive action. This monitoring would be preferable in preschool children, as young children tend to have high levels of lead in their blood owing to their tendency to put things into their mouths, and lead levels may affect their school performance.

#### DATA UNDERLYING THE INDICATOR

##### Data source

Data were kindly provided by: Flemish Institute for Technological Research (VITO), Belgium; National Centre for Public Health Protection, Bulgaria; Centre of Environmental Health, National Institute of Public Health, Czech Republic; National Institute of Public Health Surveillance, France; Landesinstitut für den Öffentlichen Gesundheitsdienst NRW, Germany; National Institute of Environmental Health, Hungary; Hebrew University-Hadassah International School of Public Health and Community Medicine, Israel; Institute of Occupational Medicine and Environmental Health, Poland; Institute of Public Health, Romania; Ural Regional Centre for the Environmental Epidemiology, Ekaterinburg, Russian Federation; National Board of Health and Welfare, Sweden; and Institute for Health Protection, the former Yugoslav Republic of Macedonia (2-28).

##### Description of data

The levels of lead in children's blood were determined mostly from venous blood samples using atomic absorption spectrometry or inductively coupled plasma mass spectroscopy (ICP-MS). Three countries reported the use of capillary samples and blood test kits (based on electrochemistry). According to the comparison tests performed in each case, these data were claimed to be comparable with the results produced by the above-mentioned methods (2,8,9,11). Levels of lead in the blood were provided in the form of arithmetic and/or geometric means. One country presented only the percentages of lead in children's blood.

##### Method of calculating the indicator

As the data were provided in various forms and for various periods and age groups, it was not possible to conduct a meta-analysis. In the case of Romania, the geometric mean was estimated on the basis of frequency distribution among blood lead level categories.

*Geographical coverage*

*Belgium, Bulgaria, the Czech Republic, France, Germany, Hungary, Israel, Poland, Romania, the Russian Federation, Sweden, the former Yugoslav Republic of Macedonia and Ukraine.*

*Period of coverage*

*1991–2008.*

*Frequency of update*

*Not defined.*

*Data quality*

*The accuracy and precision are high for measurements of lead in the blood reported by the countries, regardless of different methods of analysis. All samples were analysed by laboratories participating in international proficiency programmes. Only the report from Germany for 2003-2006 was based on representative samples of the population in one part of the country. Other data presented are specific to the areas, time of the study and the given age groups. Comparison of the data over time and between countries should, therefore, be made with extra caution. Harmonized methods of blood sampling, analysis and data presentation with improved comparability are needed in the future for monitoring the level of lead in children's blood.*

## REFERENCES WHO indicator

1. Preventing lead poisoning in young children. A statement by the Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention, 2005 (<http://www.cdc.gov/nceh/lead/Publications/PrevLeadPoisoning.pdf>, accessed 14 August 2009).
2. Rubin CH et al. Lead poisoning among young children in Russia: Concurrent evaluation of childhood lead exposure in Ekaterinburg, Krasnouralsk, and Volgograd. *Environmental Health Perspectives*, 2002, 110:559–562.
3. Batárióv A et al. Blood and urine levels of Pb, Cd and Hg in the general population of the Czech Republic and proposed reference values. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2006, 209:359–366.
4. La Ruche G et al. Imprgnation saturnine des enfants de 6 mois  6 ans rsidant dans la zone d’attractivit de l’hpital d’Argenteuil, 2002–2004. *Bulletin Epidmiologique Hebdomadaire*, 2004, 50:203–204.
5. Schulz C, Becker K. German Environmental Survey 1990/92 (GerES II): human biomonitoring of German children. *Newsletter of the WHO Collaborating Centre of the Federal Environment Agency*, 1999, 23:9–11 (<http://www.umweltbundesamt.de/gesundheit-e/survey/us9092/kinder/kids.pdf>, accessed 14 August 2009).
6. Kolossa-Gehring M et al. Kinder-Umwelt-Survey (KUS). Berlin, Umweltbundesamt, 2006 ([http://www.kiggs.de/experten/downloads/dokumente/KUS\\_Kolossa-Gehring.pdf](http://www.kiggs.de/experten/downloads/dokumente/KUS_Kolossa-Gehring.pdf), accessed 14 August 2009).
7. Rudnai P et al. Survey of blood lead levels of pre-school children in the downtown area of Budapest. *Egszsgtudomny*, 1998, 42:51–60 [in Hungarian with English summary].
8. Witt J et al. Examination of blood lead levels in Israeli children living in various neighborhoods, 1998–2000. *Epidemiology*, 2007, 18:S62 ([http://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2007/09001/Examination\\_of\\_Blood\\_Lead\\_Levels\\_of\\_Israeli.197.aspx](http://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2007/09001/Examination_of_Blood_Lead_Levels_of_Israeli.197.aspx), accessed 14 August 2009).
9. Safi J et al. Childhood lead exposure in the Palestinian Authority, Israel and Jordan: Results from the Middle Eastern Regional Cooperation Project, 1996–2000. *Environmental Health Perspectives*, 2006, 114:917–922.
10. Jarosinska D, Peddada S, Rogan WJ. Assessment of lead exposure and associated risk factors in urban children in Silesia, Poland. *Environmental Research*, 2004, 95:133–142.
11. Niciu EM et al. Blood lead levels in preschool and school children in three urban areas of Romania. *Newsletter, WHO Collaborating Centre for Air Quality Management and Air Pollution Control*, 2002, No. 29:5–11 (<http://www.umweltbundesamt.de/whocc/archiv/NL-29comic.pdf>, accessed 14 August 2009).
12. Strmberg U, Schutz A, Skerfving S. Substantial decrease of blood lead in Swedish children 1978–94, associated with petrol lead. *Occupational and Environmental Medicine*, 1995, 52:764–769.
13. Strmberg U, Lundh T, Skerfving S. Yearly measurements of blood lead in Swedish children since 1978. The declining trend continues in the petrol-lead-free period 1995–2007. *Environmental Research*, 2008, 107:332–335.

14. Jakubowski M et al. Blood lead in the general population in Poland. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1996, 68:193–198.
15. Schroijen C et al. Internal exposure to pollutants measured in blood and urine of Flemish adolescents in function of area of residence. *Chemosphere*, 2008, 71:1317–1325.
16. Belitskaya EN, Antonova EV, Glavackaja VI. *International Journal on Immunorehabilitation*, 2004, 6(1):100 [in Russian].
17. Rudnai P et al. [Associations between environmental lead exposure of children and their health status]. In: *Abstracts of the 37th Annual Conference of the Hungarian Society of Hygiene, Siófok, Hungary, 2–4 Oct 2007*:61 [in Hungarian].
18. de Burbure C et al. Renal and neurologic effects of cadmium, lead, mercury, and arsenic in children: evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure levels. *Environmental Health Perspectives*, 2006, 114:584–590.
19. Mielzynska D et al. The influence of environmental exposure to complex mixtures including PAHs and lead on genotoxic effects in children living in Upper Silesia, Poland. *Mutagenesis*, 2006, 21:295–304.
20. Kapka L et al. Environmental lead exposure increases micronuclei in children. *Mutagenesis*. 2007, 22:201–207.
21. Hauser R et al. Associations of blood lead levels and onset of puberty in Russian boys. *Environmental Health Perspectives*, 2008, 116:976–980.
22. Ilchenko I et al. The relationship between lead exposure and neurodevelopment of children living in Russian towns with industrial sources of lead emission. *Epidemiology*, 2006, 17:S431 ([http://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2006/11001/The\\_Relationship\\_Between\\_Lead\\_Exposure\\_and.1155.aspx](http://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2006/11001/The_Relationship_Between_Lead_Exposure_and.1155.aspx), accessed 14 August 2009).
23. Ilchenko IN et al. Strategy of creating programs on health promotion and prevention of environmentally related diseases for urban population of Russia as illustrated by the town of Podolsk. *Profilaktika Zabolevanij i Ukreplenie Zdorovja*, 2006,1:7–11.
24. Lyapunov S et al. Early detection of neurodevelopmental abnormalities in preschool children due to low level metal exposures. *Journal of Environmental Toxicology (Rus)*, 2006, No.11:32–41.
25. Human biomonitoring – technical report, 2006. Prague, National Institute of Public Health, 2007 (in Czech; conclusion and table titles in English) ([http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/biomonitoring/biologicky\\_monitoring\\_06.pdf](http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/biomonitoring/biologicky_monitoring_06.pdf), accessed 14 August 2009).
26. Environmental Health Monitoring System in the Czech Republic. Summary report – 2006. Prague, National Institute of Public Health, 2007 (in English) ([http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/souhrnna\\_zprava/szu\\_07an.pdf](http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/souhrnna_zprava/szu_07an.pdf), accessed 14 August 2009).
27. Fact sheet on blood lead levels in children and adults. Prague, National Institute of Public Health, 2008 (in Czech) (<http://www.szu.cz/tema/zivotni-prostredi/obsah-olova-v-krvi-deti-a-dospelych>, accessed 14 August 2009).

28. Katsnelson BA et al. *Lead and childhood: risks and their management (the Middle Urals experience)*. *Central European Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 2008, 14:215–238.
29. Tong S, von Schirnding YE, Prapamontol T. *Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions*. *Bulletin of the World Health Organization*, 2000, 78:1068–1077.
30. Canfield RL et al. *Intellectual impairment in children with blood concentrations below 10 µg per deciliter*. *New England Journal of Medicine*, 2003, 348:1517–1526.
31. Chen A et al. *IQ and blood lead from 2 to 7 years of age: are the effects in older children the residual of high blood lead concentrations in 2-year-olds?* *Environmental Health Perspectives*, 2005, 113:597–601.
32. Grosse SD et al. *Economic gains resulting from the reduction in children's exposure to lead in the United States*. *Environmental Health Perspectives*, 2002, 110:563–569.
33. *Convention on the Rights of the Child* [web site]. New York, United Nations Children's Fund, 1989 (<http://www.unicef.org/crc/>, accessed 14 August 2009).
34. *Agenda 21* [web site]. New York, United Nations Department of Economic and Social Affairs, Division for Sustainable Development, 2004 (<http://www.un.org/esa/sustdev/documents/agenda21/index.htm>, accessed 14 August 2009).
35. *Protocol to the 1979 Convention on Long-Range Transboundary Air Pollution on Heavy Metals*. Geneva, United Nations Economic Commission for Europe, 2007 (<http://www.unece.org/env/lrtap/full%20text/1998.Heavy.Metals.e.pdf>, accessed 14 August 2009).
36. *Basel Convention on the Control of Transboundary Movements of Hazardous Wastes and Their Disposal*. Geneva, Secretariat of the Basel Convention, 2007 (<http://www.basel.int/text/documents.html>, accessed 14 August 2009).
37. *Rotterdam Convention. Chemicals listed in Annex III of the Convention and currently subject to the PIC procedure*. Geneva, Secretariat for the Rotterdam Convention, 2007 (<http://www.pic.int/home.php?type=t&id=29>, accessed 14 August 2009).
38. *Strategic approach to international chemicals management*. Geneva, United Nations Environment Programme, 2007 (<http://www.saicm.org/documents/ssvii3en.pdf>, accessed 14 August 2009).
39. *International Lead Management Center. OECD Declaration on Lead Risk Reduction. Lead Action News*, 1999, 7(1) (<http://www.lead.org.au/lanv7n1/L71-9.html>, accessed 14 August 2009).
40. *1997 Declaration of the Environment Leaders of the Eight on Children's Environmental Health*. Toronto, University of Toronto G8 Information Centre, 2007 (<http://www.g7.utoronto.ca/environment/1997miami/children.html>, accessed 14 August 2009).
41. *Intergovernmental Forum on Chemical Safety* [web site]. Geneva, World Health Organization, 2009 (<http://www.who.int/ifcs/en/>, accessed 14 August 2009).
42. *The Declaration of Brescia on Prevention of the Neurotoxicity of Metals*. *American Journal of Industrial Medicine*, 2007, 50:709–711 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17036364>, accessed 14 August 2009).

43. *Children's Environment and Health Action Plan for Europe. Declaration. Fourth Ministerial Conference on Environment and Health, Budapest, 23–25 June 2004 (EUR/04/5046267/6) (<http://www.euro.who.int/document/e83335.pdf>, accessed 14 August 2009).*
44. *Community Research and Development Information Service (CORDIS). Seventh Framework Programme (FP7). Brussels, Europa Publications Office, 2007 ([http://cordis.europa.eu/fp7/home\\_en.html](http://cordis.europa.eu/fp7/home_en.html), accessed 14 August 2009).*
45. *Council Directive 77/312/EEC of 29 March 1977 on biological screening of the population for lead. Official Journal of the European Union, 1977, L105:10–17 (<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31977L0312:EN:HTML>, accessed 14 August 2009).*
46. *Phase-out of leaded petrol [web site]. Geneva, United Nations Economic Committee for Europe, 2007 ([http://www.unece.org/env/europe/phaseout\\_of\\_leaded\\_petrol.htm](http://www.unece.org/env/europe/phaseout_of_leaded_petrol.htm), accessed 14 August 2009).*
47. *Resolution No. 99/6 on phasing out lead in petrol. European Conference of Ministers of Transport, Warsaw, 18–19 May 1999 (CEMT/CM(99)25/FINAL) <http://www.internationaltransportforum.org/europe/acquis/env19996e.pdf>, accessed 14 August 2009).*
48. *REACH [web site]. Brussels, European Commission, 2009 [http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach\\_intro.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach_intro.htm), accessed 14 August 2009).*
49. *Winneke G et al. Results from the European multicentre study on lead neurotoxicity in children: implications for risk assessment. Neurotoxicology and Teratology, 1990, 12:553–559.*
50. *Health risks of heavy metals from long-range transboundary air pollution. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2007 (<http://www.euro.who.int/document/E91044.pdf>, accessed 14 August 2009).*



**BIJLAGE 2**  
**SELECTIE HBM EN BE-WAARDEN VOOR INTERPRETATIE VAN**  
**BLOOTSTELLINGSBIOMERKERS**  
**- VERSIE DECEMBER 2016 -**

---

## 1 Aanpassingen ten opzichte van februari 2016

Na de voorlopige afwerking van het project rond indicatoren werd in september 2016 een expertenconsultatie gehouden via het Steunpunt Milieu en Gezondheid. Deze consultatie heeft geresulteerd in een wijziging van de toepassing van de gezondheidskundige toetsingswaarden en in een aanpassing van de grafische weergave van de indicatoren. Als gevolg daarvan is ook voorliggende bijlage 5 van het rapport rond indicatoren aangepast.

De belangrijkste aanpassingen in deze nota zijn het gevolg van de beslissing om a) geen BE<sub>POD</sub>-waarden te gebruiken bij de interpretatie van de indicatoren, en b) met een bereik van BE-waarden te werken in plaats van een unieke waarde. Het bereik van BE-waarden wordt gebaseerd op de laagste en hoogste BE-waarde voor een bepaalde stof. De bespreking voor thallium, DDE en perfluorooctaansulfonzuur (PFOS) is weggelaten omdat hiervoor geen stoffenfiches opgemaakt werden.

Verder zijn nog een aantal kleinere aanpassingen uitgevoerd bij de gegevens en de interpretatie ervan.

## 2 Aanpak en overzichtstabel

Voor de stoffen, die geselecteerd werden als indicator voor MIRA, werd nagegaan of er HBM (I en II)- dan wel BE-waarden beschikbaar zijn. De beschikbare waarden, met een summiere toelichting bij hun onderbouwing werden dan opgelijst. Aangezien de BE-waarden gebaseerd zijn op gepubliceerde toxicologische referentiewaarden voor externe blootstelling, werd telkens nagegaan of de gebruikte toxicologische referentiewaarden nog actueel waren. Nieuwe BE-waarden werden voorgesteld bij nieuwe toxicologische referentiewaarden waarvoor hetzij ook een lichaamsbelasting gegeven was, of waarvoor de omrekening naar lichaamsbelasting eenvoudig was. Deze zijn in de tabellen telkens aangeduid als n\_BE om verwarring met de in de wetenschappelijke literatuur gepubliceerde BE-waarden te vermijden. Opzoeking van informatie werd beperkt tot de "grote" instanties met peer-review: WHO en haar organisaties, EFSA, US-EPA (IRIS-databank) en ATSDR, en tot de bronnen vermeld in de publicaties van de BE- en HBM-waarden.

De hiernavolgende overzichtstabel bevat per stof de onder- en bovengrenzen van de gezondheidskundige toetsingswaarden (GTW). Ze komen overeen met de laagste, respectievelijk hoogste gepubliceerde of afgeleide, weerhouden (n\_)BE- of HBM-waarde. Voor het eindpunt kanker komt de GTW overeen met een extra levenslang kankerrisico van één per miljoen levenslang blootgestelde personen.

stof	type waarde	pasgeborenen	onderbouwning	jongeren	onderbouwning	volwassenen	onderbouwning
arseen (urine), $\Sigma(\text{As}_i, \text{MMA}, \text{DMA})$	ondergrens niet-kanker	-	-	6,4 µg/l 8,3 µg/g creat	waarde bij ATSDR MRL (2007), omgerekend met vergelijkingen uit Hays (2010)	6,4 µg/l 8,3 µg/g creat	waarde bij ATSDR MRL (2007), omgerekend met vergelijkingen uit Hays (2010)
	ondergrens kanker	-	-	0,00073 µg/l 0,001 µg/g creat	EFSA (2009b), met lineaire extrapolatie, omgerekend met vergelijkingen uit Hays et al. (2010)	0,00073 µg/l 0,001 µg/g creat	EFSA (2009b), met lineaire extrapolatie, omgerekend met vergelijkingen uit Hays et al. (2010)
	bovengrens kanker	-	-	0,14 µg/l 0,17 µg/g creat	Health Canada (2010), omgerekend met vergelijkingen uit Hays et al. (2010)	0,14 µg/l 0,17 µg/g creat	Health Canada (2010), omgerekend met vergelijkingen uit Hays et al. (2010)

stof	type waarde	pasgeborenen	onderbouwning	jongeren	onderbouwning	volwassenen	onderbouwning
<b>cadmium (urine)</b>	ondergrens	0,085 µg/g creat 0,06 µg/l	helft van waarde volwassenen overeenkomstig benadering HBM	0,085 µg/g creat 0,06 µg/l	helft van waarde volwassenen overeenkomstig benadering HBM	0,17 µg/g creat 0,12 µg/l	waarde bij ATSDR MRL (ATSDR, 2007), omgerekend naar µg/l met factor uit Hays et al. (2008)
	bovengrens	1 µg/g creat 0,75 µg/l	helft van waarde volwassenen overeenkomstig benadering HBM	1 µg/g creat 0,75 µg/l	helft van waarde volwassenen overeenkomstig benadering HBM	2 µg/g creat 1,5 µg/l	waarde bij US-EPA RfD (US-EPA, 1994), omgerekend naar µg/l met factor uit Hays et al. (2008)
<b>cadmium (bloed)</b>	ondergrens	0,07 µg/l	omgerekend uit waarde urine met factor uit Hays et al. (2008)	0,07 µg/l	omgerekend uit waarde urine met factor uit Hays et al. (2008)	0,14 µg/l	omgerekend uit waarde urine met factor uit Hays et al. (2008)
	bovengrens	0,85 µg/l	omgerekend uit waarde urine met factor uit Hays et al. (2008)	0,85 µg/l	omgerekend uit waarde urine met factor uit Hays et al. (2008)	1,7 µg/l	omgerekend uit waarde urine met factor uit Hays et al. (2008)

stof	type waarde	pasgeborenen	onderbouwing	jongeren	onderbouwing	volwassenen	onderbouwing
<b>lood (bloed)</b>	grens	1,2 µg/l	MOE vermeld door EFSA (2010)	15		1,2 µg/l (vrouwen in vruchtbare leeftijd) 15 µg/l (hele populatie)	zelfde waarde als voor pasgeborenen  in gebied met MOE > 1 is het risico zeer laag volgens EFSA (2010)
<b>(ΣPCB 138/153/180)*2</b>	ondergrens	500 ng/g vet 3500 ng/l	HBM I (UBA, 2011b)	500 ng/g vet 3500 ng/l (vrouwen van vruchtbare leeftijd)	HBM I (UBA, 2011b)	500 ng/g vet 3500 ng/l (vrouwen van vruchtbare leeftijd)	HBM I (UBA, 2011b)
	bovengrens	900 ng/g vet 6300 ng/l	INSPQ (2006)	900 ng/g vet 6300 ng/l (hele populatie)	INSPQ (2006)	900 ng/g vet 6300 ng/l (hele populatie)	INSPQ (2006)
				1800 ng/g vet 12600 ng/l (jongens ouder dan 3 jr)	AFFSA (2010)	1800 ng/g vet 12600 ng/l (mannen, vrouwen ouder dan 45 jr)	AFFSA (2010)

stof	type waarde	pasgeborenen	onderbouwning	jongeren	onderbouwning	volwassenen	onderbouwning
<b>hexachloorbenzeen</b>	ondergrens niet kanker	25 ng/g vet	zelfde waarde als volwassenen	25 ng/g vet	zelfde waarde als volwassenen	25 ng/g vet	Health Canada (1993)
	bovengrens niet kanker	340 ng/g vet	zelfde waarde als volwassenen	340 ng/g vet	zelfde waarde als volwassenen	340 ng/g vet	US-EPA 1998 (US-EPA, 2015b)
	ondergrens kanker					8 ng/g vet	levenslang kankerrisico $1.10^{-6}$ van US-EPA 1991 (2015b)
	bovengrens kanker					43 ng/g vet	IPCS (1997)
<b>PFOA</b>	Grens	2 µg/l	hele bevolking	2 µg/l	hele bevolking	2 µg/l	HBM I (2016)

### 3 Uitwerking per stof(groep)

#### 3.1 Metalen en metalloïden

##### 3.1.1 Arseen (merker voor blootstelling aan anorganisch arseen)

Arseenresultaten zijn beschikbaar als totaal arseen in bloed. Voor deze biomerker zijn geen referentiewaarden (BE of HBM beschikbaar). Ook zijn er resultaten voor arseen in urine: anorganisch arseen, MMA, DMA en toxisch relevant arseen (=som van anorganisch arseen, MMA en DMA). BE-waarden voor **toxisch relevant arseen in urine** werden afgeleid door Hays en medewerkers<sup>9</sup>. Zij stellen dat er een relatie is tussen arseen in drinkwater en arseen in urine, maar dat deze niet duidelijk is voor arseen in drinkwater en arseen in bloed. Arseen in urine wordt uitgedrukt in eenheden van  $\mu\text{g/l}$  of  $\mu\text{g/g}$  creatinine.

Bij de afleiding van de BE-waarden is alleen naar orale blootstelling gekeken. Voor wat betreft de evaluatie van lichaamsbelasting in de algemene bevolking is dit een aanvaardbare keuze aangezien de blootstelling via inademing een minimale bijdrage levert tot de lichaamsbelasting.

herkomst	type waarde	populatie	urine
<b>Hays et al. (2010)<sup>a)</sup></b>			
niet-kanker eindpunten			
US-EPA chronische RfD 1991 (US-EPA, 2015a), Health Canada TDI (Health Canada, 2008), ATSDR chronische RfD (ATSDR, 2007) ( $3 \cdot 10^{-4}$ mg/kg.d)	BE	alle leeftijden > 6 jaar	6,4 µg/l 8,3 µg/g creat
kanker eindpunten			
Health Canada MAC (Health Canada, 2006) ( $5,6 \cdot 10^{-7}$ mg/kg.d bij $10^{-6}$ )	BE <sub>1/10-6</sub>	levenslang	0,014 µg/l 0,017 µg/g creat
Health Canada Foods Division (Health Canada, 2007) ( $3,3 \cdot 10^{-5}$ mg/kg.d bij $10^{-6}$ )	BE <sub>1/10-6</sub>	levenslang	0,8 µg/l 1,0 µg/g creat
US-EPA (2008) & Health Canada PMRA (Health Canada, 2008) ( $2,7 \cdot 10^{-7}$ mg/kg.d bij $1 \cdot 10^{-6}$ )	BE <sub>1/10-6</sub>	levenslang	0,0065 µg/l 0,0084 µg/g creat
<b>recentere informatie ten opzichte van Hays et al. (2010)</b>			
kanker eindpunten			
EFSA (2009b) (laagste BMDL <sub>1</sub> = 0,3 µg/kg.d <sup>b)</sup> )	n_ BE <sub>1/10-6</sub>		0,00073 µg/l 0,001 µg/g creat
JECFA/WHO (2011b) (BMDL <sub>0,5</sub> = 3 µg/kg.d <sup>b)</sup> )	n_ BE <sub>1/10-6</sub>		0,015 µg/l 0,018 µg/g creat
Health Canada (2010) ( $5,6 \cdot 10^{-6}$ mg/kg.d bij $1 \cdot 10^{-6}$ )	n_ BE <sub>1/10-6</sub>		0,14 µg/l 0,17 µg/g creat

<sup>a)</sup> De waarden zijn afgeleid voor alle leeftijden vanaf 6 jaar omwille van de onzekerheid op creatinine-excretie en urinevolume bij jongere kinderen.

<sup>b)</sup> De BE-waarden werden berekend onder aanname van lineaire extrapolatie (EFSA noch JECFA geven aan hoe de beoordeling ten opzichte van de BMDL moet gebeuren).

Alle toxicologische referentiewaarden voor arseen (als maat voor de blootstelling aan anorganisch arseen) zijn afgeleid van gegevens bij mensen. Voor niet-kankereindpunten is het optreden van effecten op de huid kritisch. De chronische orale toetsingswaarden zijn gebaseerd op dit eindpunt. Als bijkomend eindpunt zijn mogelijke vasculaire complicaties meegenomen (Health Canada, 2008; US-EPA, 2015a). Voor wat betreft kanker zijn longkanker en blaaskanker kritische eindpunten, en wordt ook naar huidkanker gekeken.

Mensen worden blootgesteld aan anorganisch en organisch arseen. De organische vormen arsenobetaine en arsenocholine worden vooral aangetroffen in vis- en visserijproducten. Zij zijn weinig toxisch. In vis- en visserijproducten worden ook kleine hoeveelheden DMA aangetroffen,

waarvan er indicaties zijn dat dit toxisch kan zijn. De belangrijkste toxische arseenvorm is het anorganisch arseen (drie- en vijfwaardig), dat in het lichaam omgezet wordt tot gemethyleerde vormen. Bij blootstelling aan anorganisch arseen wordt in urine zowel anorganisch arseen als MMA en DMA uitgescheiden. Een deel van het uitgescheiden DMA kan ook afkomstig zijn van opname van DMA. Bij gecontroleerde doseringsstudies bij mensen met anorganisch arseen werden volgende verhoudingen van de arseenvormen in urine aangetroffen:

- anorganisch arseen: gemiddeld 20 % (7 – 27 %)
- MMA: gemiddeld 25 % (20 – 34 %)
- DMA: gemiddeld 55 % (42 – 73 %).

De gemiddelde waarden werden door Hays et al. gebruikt voor het afleiden van de BE-waarden voor arseen. Onder aanname dat bij steady-state 61 % van het ingenomen anorganisch arseen in urine wordt uitgescheiden en het feit dat de omrekening naar urinaire concentratie weinig beïnvloed wordt door de leeftijd (er werden berekeningen uitgevoerd voor verschillende leeftijden > 6 jaar), is een eenvoudige omrekening mogelijk tussen inname en excretie:

$$C_v \left( \frac{\mu\text{g}}{\text{l}} \right) = 24,2 \text{ (kg. d/l)} \times D_A \left( \frac{\mu\text{g}}{\text{kd. d}} \right)$$

$$C_c \left( \frac{\mu\text{g}}{\text{g}_{\text{creat}}} \right) = 31,1 \text{ (kg. d/l)} \times D_A \left( \frac{\mu\text{g}}{\text{kd. d}} \right)$$

met  $C_v$  de concentratie in urine op volumebasis,  $C_c$  de concentratie in urine op creatininebasis en  $D_A$  de ingenomen dosis anorganisch arseen. De arseenconcentratie in urine slaat op toxisch relevant arseen (som van anorganisch arseen, MMA en DMA).

Sinds de publicatie van de BE-waarden zijn recentere toxicologische referentiewaarden gepubliceerd.

Voor de niet-kankereffecten is door OEHHA (2008) een chronische REL van  $3,5 \cdot 10^{-3} \mu\text{g/kg.d}$  gepubliceerd. Deze waarde is specifiek van toepassing op kinderen, met als kritisch eindpunt impact op IQ. ATSDR (2007) is van mening dat de informatie over effecten tot IQ tot een overschatting van het risico kan leiden, omdat in de studies niet gerapporteerd werd over versturende factoren. Omdat geschikte cijfers ontbreken voor de omzetting naar lichaamsbelasting (zie Hays et al. (2010)), worden deze gegevens niet omgerekend.

Op de website van US-EPA IRIS is een eenheidsrisico van  $1,5 \text{ (mg/k.d)}^{-1}$  gepubliceerd (afleiding 1995) (US-EPA, 2015a). Dit cijfer is door Hays et al. niet meegenomen, mogelijk omdat ze er van uitgaan dat de recentere waarden gepubliceerd door Health Canada en Health Canada samen met US-EPA te verkiezen zijn. US-EPA is bezig met een revisie van het orale kankerrisico van anorganisch arseen (US-EPA, 2010). Ondertussen hebben EFSA (2009b) en JECFA/WHO (2011b) een evaluatie uitgevoerd van het kankerrisico van anorganisch arseen (longkanker, blaaskanker als kritische eindpunten). Via dosis-responsmodellerings werden benchmark dosissen afgeleid. Gezien de onzekerheid op de dosis-responsrelatie voor kanker, leidt EFSA geen TDI-waarde af, maar kiest ze voor de BMDL-benadering, samen met het gebruik van een MOE (Margin of Exposure). EFSA stelt een bereik van  $0,3 \mu\text{g/kg.d} - 8 \mu\text{g/kg.d}$  voorop voor de BMDL<sub>1</sub> (EFSA 2009). De laagste waarde is deze voor longkanker, de hoogste voor blaaskanker. WHO/FAO berekende een BMDL<sub>0,5</sub> =  $3 \mu\text{g/kg.d}$ . De waarden afgeleid door deze instanties kunnen als basis voor een BE<sub>POD</sub> gebruikt worden. Noch EFSA, noch JECFA geven aan hoe de omslag van de BMDL naar een aanvaardbare of veilige dosis moet gebeuren. Het is waarschijnlijk dat de aanname van lineariteit voor de carcinogeniteit van arseen tot een overschatting van het risico leidt, maar uitsluitel hierover is er niet. De publicatie van Health Canada (2007) kon niet meer teruggevonden worden. Wel werd een recentere publicatie gevonden met referentiewaarden voor de beoordeling van verontreinigde bodems (Health Canada, 2010). Hier wordt een ander



(geactualiseerd) eenheidsrisico vermeld:  $1,8 \text{ (mg/kg.d)}^{-1}$  wat overeenkomt met een dosis van  $5,6 \cdot 10^{-6} \text{ mg/kg.d}$  bij een extra levenslang kankerrisico van  $1 \cdot 10^{-6}$ . De waarde van 2007 wordt daarom niet meer meegenomen in de evaluatie.

De mogelijke GTW's voor arseen zijn opgenomen in onderstaande tabel. Voor de gegevens van EFSA en JECFA werd, in lijn met de interpretatie door de andere instanties, uitgegaan van een lineaire extrapolatie naar een extra levenslang kankerrisico van  $1 \cdot 10^{-6}$  (repectievelijk deling door  $10^4$  en deling door  $5 \cdot 10^3$ ).

Afgeleid van	GTW jongere ( $\mu\text{g/l}$ urine)
Niet-kanker	
US-EPA 1991 (US-EPA, 2015a), Health Canada (Health Canada, 2008), ATSDR (ATSDR, 2007)	6,4
Kanker - eenheidsrisico	
Health Canada (2006)	0,014
Health Canada (2010)	0,14
US-EPA + Health Canada (2008)	0,0065
Lineaire extrapolatie vanuit EFSA (2009b)	0,00073
Lineaire extrapolatie vanuit JECFA (2011b)	0,015

Voor niet-kanker hebben we bijgevolg 1 GTW:  $6,4 \mu\text{g/l}$ . Voor kanker hebben we een bereik van  $0,0073 - 0,14 \mu\text{g/l}$ . De BE-waarden gelden voor toxisch relevant arseen, met name de som van anorganisch arseen ( $\text{As}_i$ ), MMA en DMA. In principe kan de BE-waarde verdeeld worden over de fracties volgens de percentages die in Hays opgenomen zijn en hierboven overgenomen zijn. Het gaat hierbij over gemiddelden en het verdelen over de fracties introduceert extra onzekerheid (want de verhoudingen uit de biomonitoringsstudies kunnen per individu en in de statistische descriptoren anders liggen). Het gebruik van toxisch relevant arseen kan een mogelijke overschatting geven van de blootstelling aan anorganisch arseen omwille van de invloed van consumptie van vis- en visserijproducten op het DMA-niveau. Het niet meetellen van DMA bij de vergelijking met BE-waarden geeft een gegarandeerde onderschatting van de blootstelling aan anorganisch arseen. Daarnaast zijn er indicaties dat DMA ook toxisch is.

### 3.1.2 Cadmium

Cadmiumresultaten zijn beschikbaar als cadmium in bloed (pasgeborenen en jongeren) en als cadmium in urine (volwassenen). Cadmium in bloed wordt uitgedrukt in  $\mu\text{g/l}$ . Cadmium in urine wordt uitgedrukt in eenheden van  $\mu\text{g/l}$  of  $\mu\text{g/g}$  creatinine.

herkomst	type waarde	populatie	urine	bloed
<b>Hays et al. (2008)</b>				
US-EPA chronische RfD 1994 ( $1 \cdot 10^{-3}$ mg/kg.d, voeding) (US-EPA, 1994)	BE		2,0 µg/g creat 1,5 µg/l	1,7 µg/l
ATSDR chronische MRL 1999 ( $2 \cdot 10^{-4}$ mg/kg.d) (ATSDR, 1999)	BE		1,7 µg/g creat 1,2 µg/l	1,4 µg/l
WHO JECFA PTWI 2001 ( $1 \cdot 10^{-3}$ mg/kg.d) (JECFA, 2001)	BE <sub>POD</sub>		2,5 µg/g creat 1,8 µg/l	-
<b>German HBM Commission (UBA, 2011a)</b>				
	HBM I	kinderen en jongeren	0,5 µg/l 0,6 µg/g creat <sup>a)</sup>	0,6
		volwassenen	1 µg/l 1,4 µg/g creat <sup>a)</sup>	1,2
<b>recentere informatie ten opzichte van Hays et al. (2008)</b>				
ATSDR chronische MRL 2012 ( $1 \cdot 10^{-4}$ mg/kg.d) (ATSDR, 2012)	n_BE	volwassenen	0,17 µg/g creat 0,12 µg/l <sup>b)</sup>	0,14 µg/l
WHO JECFA TMI (2011a) 2010 ( $8 \cdot 10^{-4}$ /kg.d)	n_BE		-	-
EFSA TWI 2009 ( $3,6 \cdot 10^{-4}$ µg/kg.d) (EFSA, 2009a; 2011)	n_BE		1 µg/g creat 0,73 µg/l	0,82 µg/l

<sup>a)</sup> UBA vertrekt van waarden uitgedrukt in µg/g creatinine, maar neemt deze over als waarden uitgedrukt in µg/l; in de tabel werden de waarden uitgedrukt in µg/l zoals gepubliceerd, omgezet naar µg/g creatinine met de factoren uit Hays et al.

<sup>b)</sup> eigen afleiding

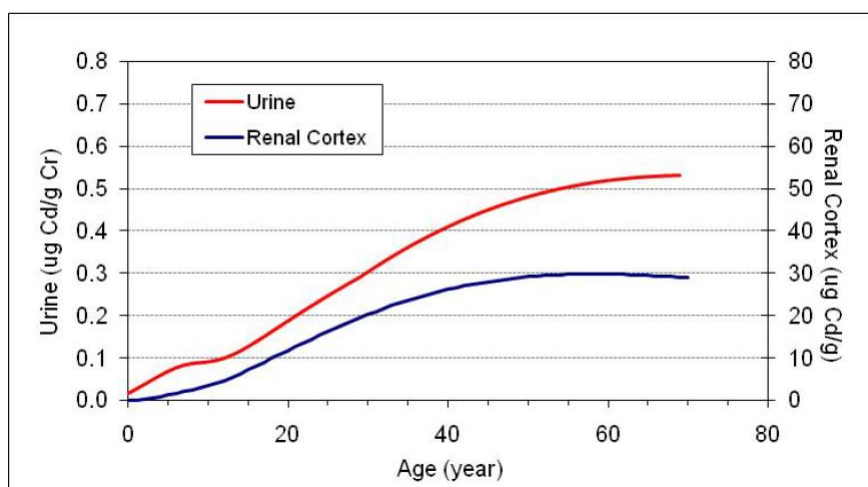
Alle toxicologische referentiewaarden voor cadmium zijn afgeleid op basis van toxiciteit voor de nieren bij mensen (proteïnurea). De afleiding is telkens gebaseerd op gegevens over interne blootstelling bij de mens. Deze waarden vormen dan ook de POD bij afleiding van de BE-waarden.

Bij de BE-waarden werd een omrekening uitgevoerd tussen concentraties in urine op volumebasis en per g creatinine via een formule voor volwassenen, die toelaat de dagelijkse creatinineproductie te schatten (functie van leeftijd en lichaamsgewicht). De gemiddelde waarde voor volwassen mannen en vrouwen bedraagt 1,2 g/d. Als gemiddelde dagelijkse urineproductie werd een waarde van 1,65 l/d gebruikt. Dit resulteerde in een omrekeningsfactor van 0,73 g creatinine/l urine. Cadmium in urine (creatinine-basis) werd omgerekend naar cadmium in bloed via het gemiddelde van 2 regressies (resultaten van 1 regressie konden niet gereproduceerd worden).

De BE-waarden op basis van ATSDR 1999 en JECFA 2001 zijn verouderd, aangezien beide instanties ondertussen nieuwe MRL/TWI-waarden gepubliceerd hebben.

Voor de HBM 2011-waarden valt Umweltbundesamt terug op de evaluatie van EFSA (2009a), waarin een  $BMDL_5$  van  $4 \mu\text{g Cd/g}$  creatinine afgeleid is voor verhoging van de uitscheiding van  $\beta$ 2-M ( $\beta$ 2-microglobuline) op basis van gegevens bij mensen. Verhoogde uitscheiding van  $\beta$ 2-M is geassocieerd met niertoxiciteit. Er wordt ook aangegeven dat bij concentraties van  $< 1 \mu\text{g Cd/g}$  creatinine nog een beperkt risico bestaat op verhoogde  $\beta$ 2-M uitscheiding bij gevoelige personen. Deze informatie wordt ondersteund door studies met minder gevoelige merkers. Ook zijn er studies die wijzen op effecten op de beenderen bij vergelijkbaar lage Cd-concentraties. De HBM I en II-waarden voor volwassenen bedragen daarom 1 en  $4 \mu\text{g/l}$  (blijkbaar wordt geen factor toegepast voor de omrekening van  $\mu\text{g/g}$  creatinine naar  $\mu\text{g/l}$ ). De waarden voor kinderen en jongeren bedragen de helft van deze voor volwassenen omwille van de accumulatie van cadmium in het lichaam (wat op latere leeftijd tot een hogere lichaamsbelasting leidt).

Sinds de publicatie van de BE-waarden zijn recentere toxicologische referentiewaarden gepubliceerd, waardoor de huidige BE-waarden als verouderd kunnen beschouwd worden. ATSDR (2012) besluit dat effecten op de nieren en op beenderen optreden bij vergelijkbare cadmiumblootstelling, maar dat de databank met gegevens voor effecten op de nieren uitgebreider is. Daarom werd de MRL gebaseerd op niereffecten. De MRL is berekend op basis van een meta-analyse van milieublootstellingsstudies. Hierbij werd een  $UCD_{10}$  (urinaire cadmiumdosis waarbij een 10 % verhoogd risico bestaat op laag moleculair gewicht proteïnurie) van  $1,34 \mu\text{g/g}$  creatinine berekend. De 95% ondergrens op deze waarde ( $UCDL_{10}$ ) bedraagt  $0,5 \mu\text{g/g}$  creatinine. Deze werd omgerekend naar een chronische inname op 55 jaar (i.e. welke chronische inname tot de leeftijd van 55 jaar komt overeen met een lichaamsbelasting van  $0,5 \mu\text{g/g}$  creatinine). Voor vrouwen kwam dit overeen met  $0,33 \mu\text{g/kg.d}$ , voor mannen met  $0,70 \mu\text{g/kg.d}$ . Op de waarde van  $0,33 \mu\text{g/kg.d}$  werd een veiligheidsfactor 3 toegepast voor interindividuele variatie leidend tot een MRL van  $1 \cdot 10^{-4} \text{ mg/kg.d}$ . Op basis van de afleiding van ATSDR, en gezien de vrijwel lineaire relatie tussen inname en excretie van cadmium bij dosissen lager dan deze waarbij effecten optreden, kan de waarde van  $0,5 \mu\text{g/g}$  creatinine als  $BE_{\text{POD}}$  gehanteerd worden, terwijl  $0,5/3$  als BE kan gehanteerd worden. Deze waarden gelden voor volwassenen. Wanneer het verloop van de lichaamsbelasting bij constante inname bekeken wordt (modellering via een toxicokinetisch model) zoals in Figuur 14 weergegeven, dan is het duidelijk dat voor kinderen en jongeren een strengere BE-waarde moet gehanteerd worden.



Figuur 14: Evolutie van de Cd-lichaamsbelasting bij constante blootstelling aan  $0,33 \mu\text{g Cd/kg.d}$  (overgenomen uit ATSDR<sup>14</sup>)

JECFA (2011a) vertrok van de 35 blootstellingsstudies bij mensen, die door EFSA geïnventariseerd werden. Op basis van dosis-responsmodellering kwamen zij tot een breekpunt in de curve van verhoogde  $\beta$ 2-M uitscheiding (waar een drastische stijging begint op te treden) bij 5,24  $\mu\text{g Cd/g creatinine}$  (P5: 4,94 en P95: 5,57). Toxicodynamische variabiliteit werd in rekening gebracht via een log-triangelige verdeling met een minimum van 1 en een maximum van 3 (mediaan 2). Er werd immers gesteld dat de data eerder een populatiegemiddelde weergaven dan individuele resultaten. Omdat de variantie beperkt is, werd ook de toxicodynamische veiligheidsfactor laag gehouden. De toxicokinetische component (voor omrekening van lichaamsbelasting naar dosis) werd ingevuld via een ééncompartimenteel toxicokinetisch model. Berekeningen gebeurden via MonteCarlo analyse. Hiermee werd een inname van 1,2  $\mu\text{g/kg.d}$  berekend bij het 5<sup>de</sup> percentiel (P5: 0,8  $\mu\text{g/kg.d}$  en P95: 1,8  $\mu\text{g/kg.d}$ ). De PTMI werd gebaseerd op de P5 als waarde voor gevoelige individuen:  $0,8 \cdot 30 = 24 \sim 25 \mu\text{g/kg.maand}$ . Op basis van deze informatie kan een  $\text{BE}_{\text{POD}}$  van 4,94  $\mu\text{g/g creatinine}$  (P5 van het breekpunt) genomen worden. De bij de PTMI horende lichaamsbelasting is niet gerapporteerd in het JECFA-rapport (lichaamsbelasting na toepassing van uitsluitend de toxicodynamische component), waardoor geen BE kan afgeleid worden.

EFSA (2009a) evalueerde 35 blootstellingsstudies bij mensen en kwam via dosis-responsmodellering tot een  $\text{BMDL}_5$  voor verhoogde  $\beta$ 2-M uitscheiding van 4  $\mu\text{g/g creatinine}$ . Om rekening te houden met interindividuele variatie in urinaire cadmium uitscheiding werd nog een factor 3,9 toegepast, wat tot een waarde van 1  $\mu\text{g/g creatinine}$  leidde. Via een ééncompartimentaal model werd een inname van Cd berekend, die in 95 % van de bevolking na 50 jaar blootstelling niet tot een overschrijding van 1  $\mu\text{g/g creatinine}$  leidt. Deze waarde bedraagt 0,36  $\mu\text{g/kg.d}$  (TWI van 2,5  $\mu\text{g/kg.week}$ ). Omdat data gebruikt werden voor vroege respons en voor een gevoelige populatie werd geen bijkomende veiligheidsfactor voor individuele variatie in gevoeligheid toegepast.

Voor cadmium hebben we bijgevolg een bereik van toetsingswaarden van 0,17 – 2  $\mu\text{g/g creatinine}$  voor een volwassene, overeenstemmend met 0,14 – 1,7  $\mu\text{g/l}$  in bloed. Voor jongeren worden de waarden gehalveerd wat leidt tot een bereik van 0,085 – 1  $\mu\text{g/g creatinine}$  en 0,07 – 0,85  $\mu\text{g/l}$  bloed.

### 3.1.3 Lood

Loodresultaten zijn beschikbaar als lood in bloed.

Voor lood zijn geen BE- of HBM-waarden beschikbaar.

In de *Verenigde Staten* wordt door de CDC (Centers for Disease Control) een waarde van 5  $\mu\text{g/dl}$  (50  $\mu\text{g/l}$ ) gehanteerd om kinderen te identificeren met een sterk verhoogde blootstelling (CDC, 2014). Deze waarde komt overeen met het 97,5 percentiel van de loodbloedistributie bij kinderen (US NHANES biomonitoring, 1-5 jaar).

EFSA evalueerde de toxiciteit van lood in 2010 (EFSA, 2010). Voor de afleiding van gezondheidskundige referentiewaarden werd rekening gehouden met volgende kritische effecten: neurotoxiciteit, cardiovasculaire effecten en niertoxiciteit. Er werd gekozen voor de BMD (benchmark dosis) benadering, waarbij voor neurotoxicologische en cardiovasculaire effecten een respons van 1 % geselecteerd werd als vertrekpunt (1 % IQ-verlies = 1 IQ-punt verlies, 1 % respons op systolische bloeddruk (SBP)= 1,2 mmHg). Voor niertoxiciteit werd een respons van 10 % gekozen (eindpunt: chronische nierziekte). De BMDL-waarden voor de verschillende eindpunten zijn hieronder opgelijst. Omdat de verhouding tussen foetaal/maternaal navelstrengbloed 0,9 bedraagt, zou de  $\text{BMDL}_{01}$  bij de moeder 13  $\mu\text{g/l}$  bedragen (onder de aanname dat de foetus een gelijke gevoeligheid heeft voor de neurotoxicologische effecten van lood als het kind).

eindpunt	type waarde	populatie	bloed
neurotoxiciteit (IQ)	BMDL <sub>01</sub>	kinderen, vrouwen ( <i>in utero</i> blootstelling), pasgeborenen	12 µg/l
cardiovasculair (SBP)	BMDL <sub>01</sub>	volwassenen	36 µg/l
nieren	BMDL <sub>10</sub>	volwassenen	15 µg/l

Omdat de epidemiologische data weinig tot geen bewijs leveren voor het bestaan van een drempel voor de bestudeerde eindpunten, besloot EFSA dat geen toxicologische referentiewaarden zouden worden afgeleid. Wel dient een MOE (Margin of Exposure) benadering te worden gevolgd. Bij de evaluatie van de blootstelling, besloot EFSA het volgende in verband met de MOE:

- Voor neurotoxiciteit zou een MOE van minimaal 10 voldoende zijn om te beschermen tegen het risico van klinisch significante effecten op het IQ. In het gebied tussen 1 en 10 is het risico waarschijnlijk laag, maar niet zodanig dat het als geen reden tot bezorgdheid kan beschouwd worden.
- Voor het cardiovasculaire effect en het effect op de nieren zou een MOE van 10 of meer voldoende zijn om te besluiten dat er geen waarneembaar risico is op effecten. Zelfs in het gebied met MOE's > 1 zou het risico zeer laag zijn.

JECFA evalueerde de toxiciteit van lood in 2011 (JECFA, 2011c). Ze besloten dat de eerdere PTWI van 25 µg/kg (per week) geassocieerd is met een daling van minstens 3 IQ-punten bij kinderen en een toename in systolische bloeddruk van ongeveer 3 mmHg in volwassenen. Deze wijzigingen worden als belangrijk gezien, waardoor besloten werd dat de PTWI niet beschermend genoeg is. Omdat ook JECFA besloot dat er geen indicaties zijn voor een drempel, werd geen nieuwe PTWI vastgelegd en werd gesteld dat men eerder de grootte van het effect in een populatie als gevolg van blootstelling (via voeding) moet bepalen. JECFA besloot dat de ondergrens van de blootstelling in kinderen verwaarloosbaar is, omdat deze lager ligt (factor 10) dan het blootstellingsniveau overeenkomend met een IQ-daling van 0,5 IQ-punt (0,3 µg/kg.d). Voor volwassenen werd besloten dat de ondergrens van de blootstelling eveneens verwaarloosbaar is omdat deze aanzienlijk (6 maal) lager ligt dan de blootstelling geassocieerd met een bloeddrukstijging van 1 mmHg. JECFA legt de relatie tussen IQ-daling en bloeddrukstijging met loodname in de populatie via Monte-Carlo simulaties en rapporteert niet de hiermee overeenstemmende loodbloedgehalten. Daarom kan geen BE-waarde afgeleid worden.

Voor de beoordeling van het lood in bloedgehalten bij pasgeborenen geldt neurotoxiciteit als kritisch eindpunt. Hier kan een BE van 1,2 µg/l gehanteerd worden. Voor adolescenten zijn er geen specifieke waarden afgeleid. De waarden voor neurotoxiciteit gelden voor kinderen (tot ongeveer 6 jaar) en voor zwangere vrouwen omwille van blootstelling van de foetus. Voor adolescenten worden daarom beter de waarden voor volwassenen gebruikt. Als BE<sub>POD</sub> geldt dan een waarde van 15 µg/l. Er is voor effecten op de nieren slechts 1 grenswaarde.

### 3.2 Persistente organische verbindingen (POP's)

Een typische eigenschap van persistente organische verbindingen is dat ze opstapelen in het lichaam. Een constante dosis tijdens het hele leven zal dus op de volwassen leeftijd tot een hogere lichaamsbelasting aanleiding geven in vergelijking met de lichaamsbelasting op jongere leeftijd. De mate van stijging is afhankelijk van de halfwaardetijd in het lichaam. Anderzijds hebben kinderen vaak een hogere inname per kg lichaamsgewicht dan volwassenen.

Wanneer effecten, die niet gerelateerd zijn aan kritische effecten op het kind, gebruikt worden als basis voor het afleiden van een BE-waarde, dan zou men voor deze eindpunten een reductiefactor moeten gebruiken om tot een BE-waarde voor kinderen te komen. Deze reductiefactor hangt af van

de toxicokinetiek van de stof (en de verwachte verhouding in dosis tussen kind en volwassene onder constante omstandigheden van milieu- en andere blootstellingsniveaus). Binnen de context van de huidige studie was het niet mogelijk om dergelijke waarden te bepalen.

### 3.2.1 Som PCB 138, PCB 153 en PCB 180

Resultaten voor indicator-PCB's zijn beschikbaar in serum.

Voor indicator-PCB's zijn HBM-waarden beschikbaar (UBA, 2012). Ze zijn opgenomen in onderstaande tabel en gelden voor de som van indicator-PCB's. In Frankrijk (AFSSA, 2010) en Canada (INSPQ, 2006) werden eveneens kritische waarden afgeleid.

eindpunt	type waarde	populatie	bloed <sup>1)</sup>
<b>German Human Biomonitoring Commission (UBA, 2012)</b>			
neurotoxiciteit, immunotoxiciteit	HBM I	zuigelingen, kinderen, vrouwen van vruchtbare leeftijd	0,5 µg/g vet 3,5 µg/l <sup>2)</sup>
<b>AFSSA – Frankrijk (AFSSA, 2010)</b>			
neurotoxiciteit	kritisch niveau <sup>3)</sup>	vrouwen van vruchtbare leeftijd, zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven, kinderen jonger dan 3 jaar, meisjes (kind, adolescent)	0,7 µg/g vet
	kritisch niveau <sup>3)</sup>	vrouwen ouder dan 45 jaar, jongens ouder dan 3 jaar, mannen	1,8 µg/g vet
<b>INSPQ – Canada (INSPQ, 2006)</b>			
neurotoxiciteit	referentiewaarde <sup>4)</sup>	als beschermend voor hele populatie beschouwd (gebaseerd op effecten bij kinderen via perinatale blootstelling)	0,9 µg/g vet

<sup>1)</sup> De gemeten concentratie in biomonitoringscampagnes, uitgedrukt als som PCB 138, PCB 153 en PCB 180, moet met 2 vermenigvuldigd worden om ze te vergelijken met de HBM-waarden.

<sup>2)</sup> Berekend op basis van 7 g vet/liter bloed.

<sup>3)</sup> Wordt op de website van Anses gedefinieerd als een niveau waaronder gezondheidseffecten verwaarloosbaar zijn.

<sup>4)</sup> Wordt gedefinieerd als niveau waaronder effecten kunnen uitgesloten worden.

Voor de HBMI-waarde werd de BMDL<sub>5</sub> uit een studie naar cognitieve effecten genomen (Michigan geboortecohorte). De waarde bedroeg 0,5 µg/g vet. Bijkomende ondersteuning voor deze waarde werd gevonden in studies naar de invloed van PCB-blootstelling op het gehoor van 12-jarige kinderen, op effecten op de schildklierstofwisseling in het PCB-RISK-project, en op de verminderde vaccinatierespons voor difterie en tetanos bij kinderen tussen 1,5 en 7 jaar in de Färöer cohort. Bij overschrijding van een concentratie van 1 µg PCB/g vet is volgens UBA (2012) voor de beschouwde risicogroepen een als relevant beschouwd gezondheidskundig effect mogelijk. De basis hiervoor is de BMD<sub>5</sub> uit de Michigan cohort naar cognitieve effecten. Ondersteuning wordt gevonden in de evaluatie uitgevoerd in Canada, waar gesteld wordt dat bij concentraties vanaf 0,9 µg/g vet effecten kunnen vastgesteld worden (waardoor de HBMI-waarde inderdaad als een LOEL kan beschouwd worden).

Kinderen worden als de meest gevoelige groep beschouwd, hoewel de gegevens uit de geboortecohortes tonen dat perinatale blootstelling als de meest relevante blootstellingsoorzaak aanzien wordt. Om die reden zijn vrouwen van vruchtbare leeftijd ook een te beschermen doelgroep.

Gegevens wijzen er op dat ook oudere volwassenen bij lage concentraties effecten kunnen vertonen. De Duitse biomonitoringscommissie stelde evenwel dat er onvoldoende wetenschappelijke informatie is om voor vrouwen na de menopauze en voor mannen HBM-waarden vast te leggen.

Bij de biomonitoring worden alleen de congenere PCB 138, PCB 153 en PCB 180 gemeten. Om rekening te houden met de totale blootstelling aan indicator-PCB's wordt de gemeten concentratie vermenigvuldigd met een factor 2 (UBA, 2012). Omrekening van gehalten uitgedrukt op vetbasis naar gehalten uitgedrukt op volumebasis in serum is mogelijk via een factor 7 (UBA, 2012).

Aanvullende gegevens, die ook gebruikt werden in de overwegingen bij de vastlegging van HBM-waarden, zijn te vinden in een Frans (AFSSA, 2010) en een Canadees document. In Frankrijk werd gesteld dat voor zwangere vrouwen, vrouwen van vruchtbare leeftijd en vrouwen die borstvoeding geven, een aanvaardbare kritische concentratie ligt in het gebied 0,70 – 1,0 µg PCB<sub>totaal</sub>/g vet in plasma van de moeder. Deze waarden komen overeen met een niveau van prenatale PCB-belasting waarboven het optreden van *significante* effecten niet kan uitgesloten worden (effecten op mentale en motorische ontwikkeling bij kinderen met *in utero* blootstelling). Op basis hiervan wordt een kritisch niveau vastgelegd van 0,7 µg/g vet voor zwangere vrouwen, vrouwen van vruchtbare leeftijd, vrouwen die borstvoeding geven en kinderen jonger dan 3 jaar. Omwille van de persistentie in het lichaam en de graduele toename van lichaamsbelasting met leeftijd, wordt deze waarde ook toegepast bij jonge en adolescente meisjes. Voor de overige bevolkingsgroepen wordt een waarde van 1,8 µg PCB<sub>totaal</sub>/g vet als informatieve kritische waarde voorgesteld. Dit op basis van informatie dat in het PCB-RISK-project effecten op thyroïdhormonen gezien werden bij concentraties hoger dan 2,3 µg/g vet en in een andere studie effecten op neurologische functie konden uitgesloten worden bij niveaus lager dan 1,89 µg/g vet. Er wordt bij vermeld dat voor deze leeftijdsgroep de informatie fragmentair en contradictorisch is.

Op de website van Anses (<https://www.anses.fr/en/content/what-are-critical-blood-concentration-levels-pcbs>) staat de interpretatie van kritisch niveau als de lichaamsbelasting waaronder de waarschijnlijkheid op gezondheidseffecten verwaarloosbaar is.

In een Canadees document (INSPQ, 2006) is een referentiewaarde van 0,9 µg PCB<sub>totaal</sub>/g vet afgeleid. Er wordt gesteld dat de effecten op de mentale en motorische ontwikkeling van kinderen kritisch zijn en dat de referentiewaarde uitgedrukt is in termen van plasmavet bij zwangere vrouwen. De referentiewaarde is een waarde waaronder effecten uit te sluiten zijn. Er wordt gesteld dat deze waarde beschermend is voor alle overige bevolkingsgroepen.

Voor indicator-PCB's zijn de beschikbare GTW's vrij consistent voor de kritische bevolkingsgroepen (zuigelingen, kinderen, vrouwen van vruchtbare leeftijd), variërend van 500-900 ng/g vet. De som van PCB 138, 153 en 180 (zoals gerapporteerd voor de FLEHS-campagnes) moet met twee vermenigvuldigd worden alvorens te vergelijken met de GTW's.

### 3.2.2 Hexachloorbenzeen (HCB)

Resultaten voor hexachloorbenzeen zijn beschikbaar als hexachloorbenzeen in serum.

Er werden BE-waarden gepubliceerd (Aylward *et al.*, 2010).

herkomst	type waarde	populatie	bloed
<b>Aylward et al. (2010)</b>			
niet-kanker eindpunten			
US-EPA RfD 1988 ( $8 \cdot 10^{-4}$ mg/kg.d) (US-EPA, 2015b)	BE	gehele populatie?	340 ng/g vet
ATSDR chronische MRL 2002 ( $5 \cdot 10^{-5}$ mg/kg.d) (ATSDR, 2002)	BE	gehele populatie?	47 ng/g vet
Health Canada TDI 1993 ( $5 \cdot 10^{-5}$ mg/kg.d) (Health Canada, 1993)	BE	gehele populatie?	25 ng/g vet
WHO TDI 1997 ( $1,7 \cdot 10^{-4}$ mg/kg.d) (IPCS, 1997)	BE	gehele populatie?	82 ng/g vet
kanker			
WHO TDI 1997 ( $1,6 \cdot 10^{-4}$ mg/kg.d) (IPCS, 1997)	BE	levenslang	43 ng/g vet
US-EPA hellingsfactor 1991 ( $1,6$ (mg/kg.d) <sup>-1</sup> ) (US-EPA, 2015b)	BE <sub>1.10-6</sub>	levenslang	8 ng/g vet
Health Canada TD <sub>05</sub> 1993 ( $6 \cdot 10^{-2}$ mg/kg.d) (Health Canada, 1993)	BE <sub>1.10-6</sub>	levenslang	15 ng/g vet
<b>recentere informatie ten opzichte van Alward et al. (2010)</b>			
niet kanker eindpunten			
ATSDR MRL 2015 ( $7 \cdot 10^{-5}$ mg/kg.d) (ATSDR, 2015)	n_BE	gehele populatie	53 ng/g vet

Door ATSDR werden in 2015 nieuwe MRL-waarden afgeleid (ATSDR, 2015). De chronische MRL van  $7 \cdot 10^{-5}$  mg/kg.d is afgeleid van een multigeneratiestudie in ratten waarbij levereffecten waargenomen werden in de F1-generatie. De LOAEL bedroeg 0,022 mg/kg.d. Er werd een onzekerheidsfactor van 300 toegepast (10 voor interspecies, 10 voor intraspecies, 3 voor een minimale LOAEL). Via de berekeningswijze in Aylward et al. (2010) kan hier de BE<sub>POD</sub> en de BE berekend worden. De LOAEL wordt omgezet naar  $\mu\text{g/g}$  lever via de relatie  $18,63 \cdot \text{dosis (mg/kg.d)} + 0,54$  (resultaat:  $0,95 \mu\text{g/g}$ ). Deze wordt vervolgens omgezet naar  $\mu\text{g/g}$  vet via het vetgehalte van een rattenlever (6 %):  $0,95/0,06 = 15,8 \mu\text{g/g}$  vet. De veiligheidsfactoren  $3 \cdot 10$  worden toegepast om het BE<sub>POD</sub> te bekomen, vervolgens wordt de veiligheidsfactor voor intraspecies toegepast om het BE te bekomen.

Hexachloorbenzeen is een mogelijk humaan carcinogeen volgens IARC (klasse 2B) (IARC, 2001). Het bereik van BE-waarden voor kanker varieert van 8-43 ng/g vet. Voor de niet-kanker eindpunten varieert het bereik van BE-waarden van 25-340 ng/g vet.



### 3.2.3 Perfluorooctaanzuur (PFOA)

Er zijn in 2016 HBM I-waarden gepubliceerd door UBA. De HBM I-waarde bedraagt 2 ng/ml bloedplasma en is van toepassing op de gehele bevolking. De waarde is afgeleid van humane epidemiologische studies. De kritische eindpunten waren effecten op geboortegewicht, (puberteits)ontwikkeling en humorale immuniteit<sup>82</sup>. De gegevens werden ondersteund door data bij proefdieren.

## 4 Lijst van afkortingen

ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BE	Biomonitoring Equivalent
BMD	Benchmark Dosis – op basis van de dosis-responscurve statistisch berekende dosis overeenkomend met een bepaald effectniveau
BMDL	ondergrens op de benchmark dosis
CDC	Centers for Disease Control
DDD	dichloordifenyldichloorethaan
DDE	dichloordifenyldichlooretheen
DDT	dichloordifenyldichloorethaan
DMA	dimethylarseenzuur
EFSA	European Food Safety Agency
FAO	Food and Agriculture Organization
HBM	Humane Biomonitoring
HCB	hexachloorbenzeen
IPCS	International Programme on Chemical Safety
IQ	intelligentiequotiënt
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
MMA	monomethylarseenzuur
MOE	Margin of Exposure – verhouding van POD tot blootstelling
MRL	Minimum Risk Level
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
PCB	polychloorbifenyyl
PFOA	perfluorooctaanzuur
PFOS	perfluorooctaansulfonzuur
POD	Point of Departure – startpunt op de dosis-responscurve, dat als basis genomen wordt voor afleiding van een veilige waarde
POP	persistente organische pollutant
PTWI	Provisional Tolerable Weekly Intake
RfD	Reference Dose
SBP	Systolic Blood Pressure
TD <sub>05</sub>	Tumorigene Dosis met 5 % toename in incidentie of sterfte door tumoren
TDI	Toelaatbare Dagelijkse Inname
TMI	Tolerable Monthly Intake
TWI	Tolerable Weekly Intake
UCD	urinaire cadmiumdosis
UCDL	ondergrens op de urinaire cadmiumdosis
US-EPA	United States Environmental Protection Agency

<sup>82</sup> Afweer via enzymen in lichaamsvloeistoffen zoals bloed

WHO  
β2-M

World Health Organization  
β2-microglobuline

## 5 Referenties

- AFSSA (2010) Opinion of the French Food Safety Agency on interpreting the health impact of PCB concentration in the French population. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, Maisons-Alfort, Frankrijk.
- ATSDR (1999) Toxicological profile for cadmium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- ATSDR (2002) Toxicological Profile for hexachlorobenzene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- ATSDR (2007) Toxicological Profile for Arsenic. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- ATSDR (2012) Toxicological Profile for Cadmium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, pp. 1-487.
- ATSDR (2015) Toxicological Profile for hexachlorobenzene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Aylward, L.L., Hays, S.M., Gagné, M., Nong, A. & Krishnan, K. (2010) Biomonitoring equivalents for hexachlorobenzene. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **58**, 25-32.
- CDC (2014) Update on Blood Lead Levels in Children.
- EFSA (2009a) Cadmium in Food: Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain Adopted on 30 January 2009. *The EFSA*, **980**, 1-139.
- EFSA (2009b) Scientific Opinion on Arsenic in Food. *EFSA Journal*, **7**, 1351-1351.
- EFSA (2010) Scientific Opinion on Lead in Food. *EFSA Journal*, **8**, 1570-1570.
- EFSA (2011) Scientific Opinion: Statement on tolerable weekly intake for cadmium. *EFSA Journal*, **9**, 19-19.
- Hays, S.M., Aylward, L.L., Gagné, M., Nong, A. & Krishnan, K. (2010) Biomonitoring Equivalents for inorganic arsenic. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **58**, 1-9.
- Hays, S.M., Nordberg, M., Yager, J.W. & Aylward, L.L. (2008) Biomonitoring Equivalents (BE) dossier for cadmium (Cd) (CAS No. 7440-43-9). *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP*, **51**, S49-56.
- Health Canada (1993) Priority Substances List Assessment Report: Hexachlorobenzene, pp. 57-57.
- Health Canada (2006) Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: guideline Technical document - arsenic, Ottawa, Ontario.

- Health Canada (2007) Toxicological Reference Values, Estimated Daily Intakes, or Dietary Reference Values for Trace Elements.
- Health Canada (2008) EPA/PMRA joint review of chromated copper arsenate (CCA) registration re-evaluation.
- Health Canada (2010) Federal Contaminated Site Risk Assessment in Canada:, Part II: Health Canada Toxicological Reference Values (TRVs) and Chemical-specific Factors, Version 2.0. Contaminated Sites Division, Safe Environments Directorate, Health Canada.
- IARC (2001) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans - volume 79: Some thyrotropic agents. International Agency for the Research on Cancer, Lyon, Frankrijk.
- INSPQ (2006) Réévaluation des risques toxicologiques des biphényles polychlorés. Institut National de Santé Publique de Québec, Québec, Canada.
- IPCS (1997) *Environmental Health Criteria n° 195 - hexachlorobenzene*. World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, Geneva, Switzerland.
- JECFA (2001) Evaluation of certain food additives and contaminants. Fifty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives - WHO Technical Report Series 901, Geneva, Switzerland.
- JECFA (2011a) Safety evaluation of certain food additives and contaminants *WHO Food Additive Series*, pp. 1-551.
- JECFA (2011b) Safety Evaluation of certain food additives and contaminants *WHO Food Additives Series*.
- JECFA (2011c) Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Prepared by the Seventy-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) *WHO Food Additives Series*. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization.
- OEHHA (2008) Technical Support Document for the derivation of noncancer Reference Exposure Levels - Air Toxics Hot Spots Risk Assessment Guidelines. Appendix D.1: summaries using this version of the Hot Spots Risk Assessment Guidelines.
- UBA (2011a) Aktualisierung der Stoffmonographie Cadmium - Referenz- und Human-Biomonitoring(HBM)-Werte. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, **54**, 981-996.
- UBA (2011b) Stoffmonographie Thallium - Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte für Thallium im Urin. Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, **54**, 516-524.
- UBA (2012) Human-Biomonitoring- ( HBM ) - Werte für Polychlorierte Biphenyle ( PCB ) im Blut. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*, **2012**, 1069-1070.

- UBA (2016) HBM I values for Perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) in blood plasma. Statement of the German Human Biomonitoring Commission (HBM Commission). *Bundesgesundheitsblatt*, **59**, 1364.
- US-EPA (1994) Integrated Risk Information System (IRIS) assessment for cadmium.
- US-EPA (2008) Hazard identification and toxicology endpoint selection for inorganic arsenic and inorganic chromium.
- US-EPA (2010) Toxicological review of inorganic arsenic - final draft, Washington, DC, pp. 1-112.
- US-EPA (2015a) Chemical Assessment Summary - arsenic, inorganic CASRN 7440-38-2. United States Environmental Protection Agency.
- US-EPA (2015b) Integrated Risk Information System (IRIS) - Chemical Assessment Summary - hexachlorobenzene CASRN 118-74-1.

