



Vlaanderen
is omgeving

Ontwikkeling van gezondheidsindicatoren voor blootstelling aan hormoonverstorende stoffen in Vlaanderen en doorrekening van de maatschappelijke gezondheidskost

 **Eindrapport**

**DEPARTEMENT
OMGEVING**

omgevingvlaanderen.be

ONTWIKKELING VAN GEZONDHEIDSINDICATOREN VOOR BLOOTSTELLING AAN HORMOONVERSTORENDE STOFFEN IN VLAANDEREN EN DOORREKENING VAN DE MAATSCHAPELIJKE GEZONDHEIDSKOST

In deze studie werden gezondheidsindicatoren opgesteld op basis van blootstelling-effect relaties voor gezondheidseindpunten volgens de aanpak van de groep van Trasande et al. en met gebruik van Vlaamse humane biomonitoringsdata (data FLEHS, Flemish Environment en Health Study). Belangrijk om te vermelden is dat we enkel focussen op de endocriene effecten als gevolg van blootstelling aan endocrien verstorende stoffen voor het opstellen van een dergelijke gezondheidsindicator. We verwijzen in het rapport naar de blootstelling-effect relaties en bijbehorende gezondheidseindpunten beschreven door de groep van Trasande et al. als de “eindpunten beschreven door Trasande et al”. Tevens kunnen er ook DALYs en kosten berekend worden voor gezondheidseindpunten die niet behoren tot de reeks van publicaties van de groep van Trasande, waarbij de blootstelling aan endocriene stoffen op Europees niveau werden ingeschat. Hiervoor verwijzen we in het rapport naar de “additionele eindpunten.”

Dit rapport bevat de mening van de auteur(s) en niet noodzakelijk die van de Vlaamse Overheid.

COLOFON

Verantwoordelijke uitgever

Peter Cabus
Departement Omgeving
Vlaams Planbureau voor Omgeving
Koning Albert II-laan 20 bus 8, 1000 Brussel
vpo.omgeving@vlaanderen.be
www.omgevingvlaanderen.be

Auteurs

Jurgen Buekers - VITO
Jirka Cops - VITO
Laura Rodriguez - VITO

Wijze van citeren

Buekers J. Cops J. Rodriguez L. (2022). *Ontwikkeling van gezondheidsindicatoren voor blootstelling aan hormoonverstorende stoffen in Vlaanderen en doorrekening van de maatschappelijke gezondheidskost.*

PARTNERS



Ontwikkeling van gezondheidsindicatoren voor blootstelling aan hormoonverstorende stoffen in Vlaanderen en doorrekening van de maatschappelijke gezondheidskost

Jurgen Buekers, Jirka Cops & Laura Rodriguez

Studie uitgevoerd in opdracht van: Departement Omgeving
Referentie Departement Omgeving: OMG_VPO_2020_14
Referentie VITO: 19058

Maart 2022



VITO NV

Boeretang 200 - 2400 MOL - BELGIE
Tel. + 32 14 33 55 11 - Fax + 32 14 33 55 99
vito@vito.be - www.vito.be

BTW BE-0244.195.916 RPR (Turnhout)
Bank 375-1117354-90 ING
BE34 3751 1173 5490 - BBRUBEBB

VERSPREIDINGSLIJST

OVAM

Departement Omgeving

VMM

AZG

SAMENVATTING

Blootstelling aan endocrien versturende stoffen leidt tot een aanzienlijke gezondheidsimpact en gezondheidskost die oploopt in de EU tot 160 miljard euro per jaar volgens (Trasande et al., 2015) en (Trasande et al., 2016). Het doel van deze studie is het opstellen van indicatoren voor endocriene stoffen die de gezondheidsimpact in Vlaanderen in kaart brengen, met betrekking tot DALYs, externe kosten of kosten die ten laste vallen van derden zonder dat deze daarvoor via de markt compensaties betaald krijgen.

In deze studie werden gezondheidsindicatoren opgesteld op basis van blootstelling-effect relaties voor gezondheidseindpunten volgens de aanpak van de groep van Trasande et al. en met gebruik van Vlaamse humane biomonitoringsdata (data FLEHS, Flemish Environment and Health Study). Belangrijk om te vermelden is dat we enkel focussen op de endocriene effecten als gevolg van blootstelling aan endocrien versturende stoffen voor het opstellen van een dergelijke gezondheidsindicator. We verwijzen in het rapport naar de blootstelling-effect relaties en bijbehorende gezondheidseindpunten beschreven door de groep van Trasande et al. als de **“eindpunten beschreven door Trasande et al”**. Tevens kunnen er ook DALYs en kosten berekend worden voor gezondheidseindpunten die niet behoren tot de reeks van publicaties van de groep van Trasande, waarbij de blootstelling aan endocriene stoffen op Europees niveau werden ingeschat. Hiervoor verwijzen we in het rapport naar de **“additionele eindpunten.”**

De ziektelast veroorzaakt door endocrien versturende stoffen leidt tot 57 644 DALYs in Vlaanderen wanneer enkel rekening gehouden wordt met de eindpunten beschreven door Trasande et al. De additionele eindpunten leiden tot 11 581 bijkomende DALYs. Meer specifiek leidt blootstelling aan organofosfaten tot de grootste ziektelast, gevolgd door blootstelling aan ftalaten en PFOS&PFOA. Onderstaande figuur geeft overzicht van de impact van de onderzochte stoffen en effecten.



Als we de totale ziektelast in Vlaanderen veroorzaakt door endocriene verstoring (57 644 DALYs op basis van groep van Trasande, 11 581 extra DALYs voor de additionele eindpunten) vergelijken met de ziektelast in Vlaanderen veroorzaakt door milieuverstoring, zien we dat de ziektelast veroorzaakt door endocriene verstoring op de tweede plaats staat na de ziektelast veroorzaakt door fijn stof (97 087 DALYs).

De kosten ten gevolge van de ziektelast veroorzaakt door endocrien versturende stoffen, werden omgerekend naar Euro 2020 op basis van evolutie van de HICP (Harmonised Index of Consumer Prices). De kosten berekend voor de blootstelling aan endocrien versturende stoffen zijn 2,3 miljard euro/jaar voor de eindpunten beschreven door Trasande et al. en 500 miljoen euro/jaar voor de additionele eindpunten. Blootstelling aan organofosfaten leidt tot de grootste ziektekost, gevolgd door blootstelling aan ftalaten en PFOS&PFOA.

We kunnen concluderen dat blootstelling aan endocrien versturende chemische stoffen leidt tot een relatief grote gezondheidsimpact en -kost in Vlaanderen. Het is echter belangrijk om te onthouden dat de onzekerheid op de schatting van de DALYs relatief groot is. Bijgevolg is de indicator daarom vooral bruikbaar om verschillende situaties ten opzichte van elkaar te vergelijken en om prioriteiten te kunnen stellen voor beleidsaanbevelingen. Daarnaast is de inschatting continu in evolutie en moeten nieuwe stressoren, gezondheidseindpunten en blootstelling-effectrelaties worden toegevoegd naarmate de wetenschappelijke evidentie toeneemt. Verder onderzoek naar endocrien versturende stoffen is wel noodzakelijk want op basis van deze informatie, kan men prioriteiten stellen en een beleid opstellen en evalueren. Het is aangeraden om de huidige studie op regelmatige basis (3-5 jaar) te herhalen of wanneer er nieuwe Vlaamse HBM data beschikbaar zijn.

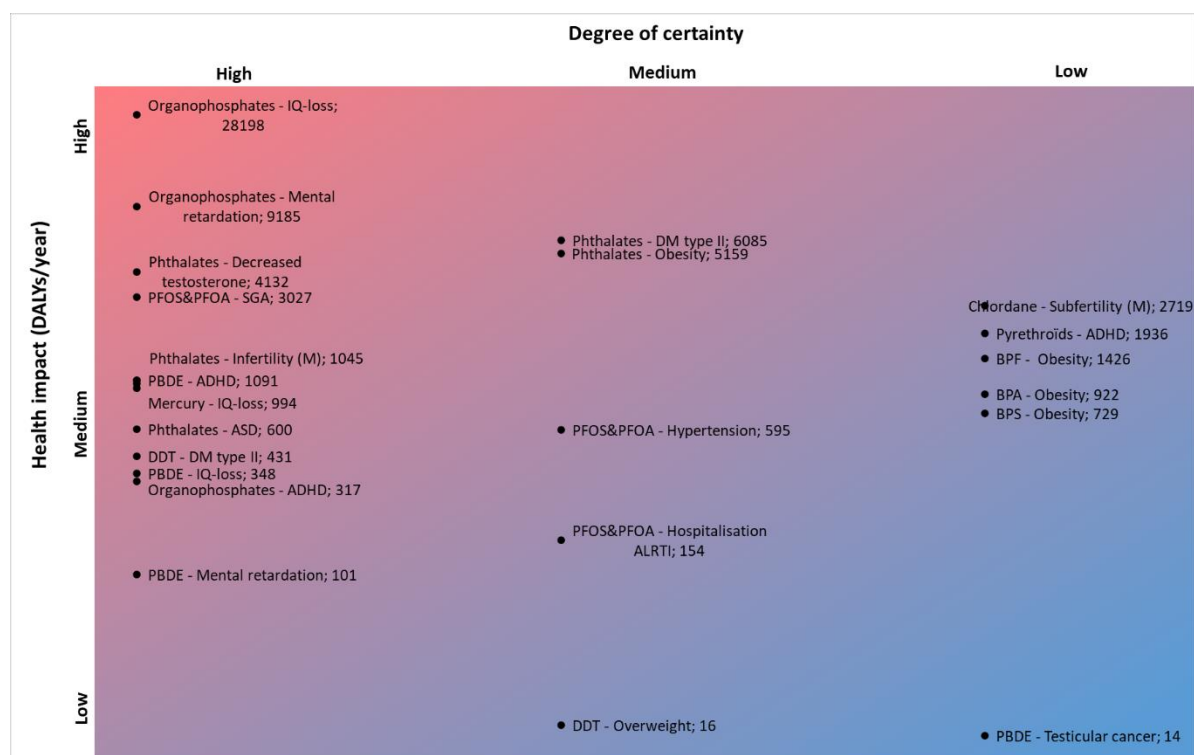
Voor de uitgebreide beleidsaanbevelingen verwijzen we naar HOOFDSTUK 6.

SUMMARY

Exposure to endocrine disrupting chemicals contributes to a significant health impact and disease costs across the life course with costs in the EU estimated up to 160 billion euro per year according to (Trasande et al., 2015) and (Trasande et al., 2016). The aim of this study is to establish an indicator which maps the health impact resulting from exposure to endocrine disrupting chemicals in Flanders, with respect to DALYs, external costs or costs for third parties for which the market does not pay any compensation.

The health indicator established in the current study is based on exposure-effect relations described for health endpoints according to the approach of the group of Trasande et al. by using Flemish human biomonitoring data (FLEHS, Flemish Environment en Health Study). Importantly, we focus solely on endocrine effects resulting from exposure to endocrine disrupting chemicals to establish this health indicator. We refer in the current report to the exposure-effect relations and concomitant health endpoints described by the group of Trasande et al. as the “**endpoints described by Trasande et al.**”. Moreover, DALYs and costs can also be calculated for health endpoints for which exposure to endocrine disrupting chemicals was estimated on a European level, but which do not belong to the series of publications of the group of Trasande. We refer to these health endpoints as “**additional endpoints**” in the current report.

The burden of disease caused by exposure to endocrine disrupting chemicals contributes to 57 644 DALYs each year in Flanders when considering solely the endpoints described by Trasande et al. The additional endpoints contribute to another 11 581 DALYs per year. Furthermore, exposure to organophosphates is responsible for the largest burden of disease, followed by exposure to phthalates and PFOS&PFOA. The figure below provides an overview of the health impact of the investigated endocrine disrupting chemicals and concomitant health endpoints.



After comparing the total burden of disease caused by endocrine disrupting chemicals in Flanders (57 644 DALYs when considering only the endpoints described by Trasande et al., another 11 581 DALYs when considering the additional endpoints) with the burden of disease caused by environmental stressors in Flanders, we can conclude that exposure to endocrine disrupting chemicals is the second largest contributor to the burden of disease after particulate matter (97 087 DALYs). The costs resulting from the burden of disease caused by endocrine disruption were converted to Euro 2020 based on the evolution of the HICP (Harmonised Index of Consumer Prices). The calculated costs due to exposure to endocrine disrupting chemicals were estimated to be 2.3 billion euro/year for the endpoints described by Trasande et al. and 500 million euro/year for the additional endpoints. Exposure to phthalates is responsible for the largest health care costs, followed by exposure to phthalates and PFOS&PFOA.

In conclusion, exposure to endocrine disrupting chemicals contributes to a relative large health impact and associated costs in Flanders. However, the uncertainty in the estimate of the DALYs remains relatively large. The proposed indicator is therefore mainly useful for comparing different situations and for prioritizing policy recommendations. Moreover, the indicator and the associated estimates are continuously evolving and new stressors, health endpoints and exposure-effect relationships should be added as the scientific evidence increases. Research to endocrine disrupting chemicals is necessary as based on this information, priorities are set, and a policy can be set up. We recommend repeating the current study on a regular basis (3-5 years) or when new Flemish HBM data are available.

We refer to CHAPTER 6 for detailed policy recommendations.

INHOUD

HOOFDSTUK 1. INLEIDING	1
HOOFDSTUK 2. LITERATUUR	3
HOOFDSTUK 3. GEZONDHEIDSIMPACT ENDOCRIENE STOORSTOFFEN MOGELIJK VOOR VLAANDEREN.....	7
3.1. ORGANOFOSFATEN.....	8
3.1.1. IQ-verlies kinderen.....	8
3.1.2. Mentale achterstand kinderen	10
3.1.3. ADHD in 5-14-jarigen.....	11
3.2. GEBROMEERDE VLAMVERTRAGERS (PBDE).....	13
3.2.1. IQ-verlies kinderen en PBDE-47	13
3.2.2. Mentale achterstand kinderen en PBDE-47.....	15
3.2.3. ADHD 4-jarigen en PBDE-47	16
3.2.4. Cryptorchidie borelingen en PBDE-47.....	18
3.2.5. Testikelkanker mannen gehele bevolking en BDE-47, BDE-99 en BDE-153	19
3.2.6. Subfertiliteit mannen en blootstelling aan PBDE-209	21
3.3. FTALATEN	21
3.3.1. Diabetes Mellitus type II in 50-64-jarigen.....	21
3.3.2. Obesitas 50-64-jarigen	25
3.3.3. Autisme spectrum stoornis (ASS of ASD Autism Spectrum Disease) 8-jarigen	27
3.3.4. Onvruchtbaarheid mannen 20-44-jarigen	29
3.3.5. Verlaagd testosteron bij 50-64-jarigen.....	33
3.4. DDT.....	37
3.4.1. Overgewicht 10-jarigen	37
3.4.2. Diabetes Mellitus type II 50-64-jarigen	40
3.5. BISFENOL-A	42
3.5.1. Obesitas 4-jarigen	42
3.6. PFOS&PFOA.....	45
3.6.1. Hypertensie > 20-jarigen	45
3.6.2. SGA (Small for Gestational Age) pasgeborenen	48
3.6.3. Hospitalisatie kinderen acute infecties lagere luchtwegen	51
3.7. PYRETHROÏDEN	52
3.7.1. ADHD 2-4-jarigen.....	52
3.8. CHLORDAAN.....	55
3.8.1. Subfertiliteit mannen.....	55
3.9. METHYLKWIK	57
3.9.1. IQ-verlies kinderen.....	57
3.10. PCBs.....	59
3.10.1. Autisme spectrum stoornis bij kinderen	59
3.11. BPS EN BPF	59
3.11.1. Obesitas bij jongeren.....	59
HOOFDSTUK 4. RESULTATEN	63
4.1. OVERZICHT BESCHOUWDE EINDPUNTEN EN ATTRIBUTIEVE FRACTIES	63
4.1.1. <i>Weight of evidence</i>	63
4.1.2. <i>Attributieve fractie</i>	63
4.2. KWALITEIT VAN ONDERZOCHE RELATIES OP BASIS VAN STUDIES DOOR ATSDR, EFSA, US EPA.....	66
4.3. OVERZICHT ERNST EN DUUR	72
4.4. RESULTATEN DALYS	73
4.5. KOSTEN PER JAAR.....	76
4.6. VERGELIJKING KOSTEN IN VLAANDEREN MET EUROPA.....	78
4.7. GEZONDHEIDSIMPACT EN KOSTEN OP BASIS VAN VROEGERE BLOOTSTELLINGDATA	80
4.8. VERGELIJKING MET BRUTO BINNENLANDS PRODUCT (BBP).....	82
4.9. CORRECTIES VOOR OVERLAP	82

4.10.	ONZEKERHEID.....	82
4.10.1.	<i>Organofosfaten</i>	83
4.10.2.	<i>PBDE</i>	83
4.10.3.	<i>Ftalaten</i>	83
4.10.4.	<i>DDT</i>	84
4.10.5.	<i>BPA</i>	84
4.10.6.	<i>PFOS & PFOA</i>	84
4.10.7.	<i>Pyrethroïden</i>	84
4.10.8.	<i>Chlordaan</i>	84
4.10.9.	<i>Kwik</i>	85
4.10.10.	<i>BPS en BPF</i>	85
HOOFDSTUK 5.	INDICATOREN	86
5.1.	COMBINATIE VAN VERSCHILLENDE ENDOCRIENE STOFFEN	86
5.2.	COMBINATIE VAN VERSCHILLENDE STRESSOREN	86
5.3.	TIJDSREEKS	87
5.4.	VERGELIJKING MET HBM GUIDANCE VALUES	89
HOOFDSTUK 6.	BELEIDSAANBEVELINGEN	91
6.1.	ONDERZOEK-BELEID.....	91
6.2.	MEER TOEGEPAST: VERDER ONDERZOEK	94
6.3.	BELEID	94
HOOFDSTUK 7.	BESLUIT	96

LIJST VAN TABELLEN

TABEL 1. OVERZICHT DATA STUDIES GROEP TRASANDE, NORDIC COUNCIL OF MINISTERS (OLSON, 2014), HEAL EN IRAS.....	4
TABEL 2. OVERZICHT MOGELIJK DOOR TE REKENEN BLOOTSTELLING-EFFECT RELATIES.	7
TABEL 3: WEGING VOLGENS STUDIE GROOTTE.	8
TABEL 4. VERDELING VAN SOM VAN ORGANOFOSFAAT METABOLIETEN IN FLEHSII (DMP, DMTP, DEP).	9
TABEL 5. BEREKENING BLOOTSTELLING AAN ORGANOFOSFATEN FLEHSII EN IQ-VERLIES (CENTRALE SCHATTING).	9
TABEL 6. KOSTEN (EURO 2008) & DALYS PER JAAR VOOR BLOOTSTELLING ORGANOFOSFATEN EN IQ-VERLIES.....	9
TABEL 7. BEREKENING BLOOTSTELLING AAN ORGANOFOSFATEN FLEHSII EN MENTALE ACHTERSTAND BIJ KINDEREN (CENTRALE SCHATTING).	11
TABEL 8. KOSTEN (EURO 2010) & DALYS PER JAAR VOOR BLOOTSTELLING AAN ORGANOFOSFATEN EN MENTALE ACHTERSTAND BIJ KINDEREN.	11
TABEL 9. BEREKENING BLOOTSTELLING AAN ORGANOFOSFATEN FLEHSII EN MENTALE ACHTERSTAND (CENTRALE SCHATTING).	13
TABEL 10. KOSTEN (EURO 2010) & DALYS PER JAAR VOOR BLOOTSTELLING AAN ORGANOFOSFATEN EN ADHD.	13
TABEL 11. VERDELING VAN BDE-47 IN HET BLOED (NG/G VET) VAN JONGEREN UIT FLEHSII EN FLEHSIV.	14
TABEL 12. BEREKENING KOSTEN EN DALYS VOOR BLOOTSTELLING AAN BDE47 EN IQ-VERLIES (CENTRALE SCHATTING; BLOOTSTELLING = FLEHSIV).....	15
TABEL 13. KOSTEN & DALYS PER JAAR VOOR BLOOTSTELLING AAN BDE47 EN IQ-VERLIES.....	15
TABEL 14. BEREKENING KOSTEN EN DALYS VOOR BLOOTSTELLING AAN BDE47 EN MENTALE ACHTERSTAND (CENTRALE SCHATTING; BLOOTSTELLING = FLEHSIV).....	16
TABEL 15. KOSTEN & DALYS PER JAAR VOOR BLOOTSTELLING AAN BDE47 EN MENTALE ACHTERSTAND KINDEREN.	16
TABEL 16. BEREKENING KOSTEN EN DALYS VOOR BLOOTSTELLING AAN BDE47 EN ADHD (CENTRALE SCHATTING; BLOOTSTELLING = FLEHSIV).	18
TABEL 17. KOSTEN & DALYS PER JAAR VOOR BLOOTSTELLING AAN BDE47 EN ADHD (BLOOTSTELLING IS FLEHSIV).....	18
TABEL 18. BEREKENING KOSTEN EN DALYS VOOR BLOOTSTELLING AAN BDES EN TESTIKELKANKER (CENTRALE SCHATTING; BLOOTSTELLING = FLEHSIV).....	20
TABEL 19. KOSTEN & DALYS PER JAAR VOOR BLOOTSTELLING AAN BDES EN TESTIKELKANKER.....	20
TABEL 20. BLOOTSTELLINGSCIJFERS FLEHSIII EN FLEHSIV.	23
TABEL 21. FTALAAAT CONCENTRATIES IN URINE VAN MOEDERS DEMOCOPHES STUDIE.	23
TABEL 22. BEREKENING KOSTEN EN DALYS VOOR BLOOTSTELLING AAN FTALATEN EN DIABETES MELLITUS TYPE II (CENTRALE SCHATTING; BLOOTSTELLING = FLEHSIV).	24
TABEL 23. KOSTEN (EURO, 2010) & DALYS PER JAAR VOOR BLOOTSTELLING AAN FTALATEN EN DIABETES MELLITUS TYPE II.	24
TABEL 24. BEREKENING KOSTEN EN DALYS VOOR BLOOTSTELLING AAN FTALATEN EN OBESITAS (CENTRALE SCHATTING; BLOOTSTELLING = FLEHSIV).....	26
TABEL 25. KOSTEN (EURO 2010) & DALYS PER JAAR VOOR BLOOTSTELLING AAN FTALATEN EN OBESITAS.	27
TABEL 26. BLOOTSTELLING AAN LAAG MOLECUULGEWICHT FTALATEN IN FLEHSIV.....	28
TABEL 27. BEREKENING KOSTEN EN DALYS VOOR BLOOTSTELLING AAN FTALATEN EN AUTISME SPECTRUM STOORNIS (CENTRALE SCHATTING; BLOOTSTELLING = FLEHSIV).	28
TABEL 28. KOSTEN (EURO, 2010) & DALYS PER JAAR VOOR BLOOTSTELLING AAN FTALATEN EN AUTISME SPECTRUM STOORNIS.	29
TABEL 29. CONCENTRATIE MBzP IN URINE FLEHS CAMPAGNES.	30
TABEL 30 CONCENTRATIE MBP IN URINE FLEHS CAMPAGNES.....	30
TABEL 31. BEREKENING KOSTEN EN DALYS VOOR BLOOTSTELLING AAN FTALATEN EN ONVRUCHTBAARHEID MANNEN (CENTRALE SCHATTING; BLOOTSTELLING = FLEHSIV).	31
TABEL 32. VERVOLG BEREKENING KOSTEN EN DALYS VOOR BLOOTSTELLING AAN MBzP EN ONVRUCHTBAARHEID MANNEN (CENTRALE SCHATTING; BLOOTSTELLING = FLEHSIV). BEREKENING SHIFT IN ZWANGERSCHAPSDUUR.....	31
TABEL 33. VERVOLG BEREKENING KOSTEN EN DALYS VOOR BLOOTSTELLING AAN MBP EN ONVRUCHTBAARHEID MANNEN (CENTRALE SCHATTING; BLOOTSTELLING = FLEHSIV). BEREKENING SHIFT IN ZWANGERSCHAPSDUUR.....	32
TABEL 34. VERVOLG BEREKENING KOSTEN EN DALYS VOOR BLOOTSTELLING AAN FTALATEN EN ONVRUCHTBAARHEID MANNEN (CENTRALE SCHATTING; BLOOTSTELLING = FLEHSIV).	33
TABEL 35. KOSTEN (EURO, 2010) & DALYS PER JAAR VOOR BLOOTSTELLING AAN FTALATEN EN ONVRUCHTBAARHEID MANNEN (OP BASIS VAN DATA ADOLESCENTEN)	33
TABEL 36. CONCENTRATIE SOM DEHP-METABOLIETEN IN URINE IN VERSCHILLENDE FLEHS-CAMPAGNES (RESULTATEN IN $\mu\text{MOL/L}$ O.W.V. BLOOTSTELLING-EFFECT RELATIE).	36
TABEL 37. CONCENTRATIE MBP IN URINE IN VERSCHILLENDE FLEHS-CAMPAGNES (RESULTATEN IN $\mu\text{MOL/L}$ O.W.V. BLOOTSTELLING-EFFECT RELATIE).....	36

TABEL 38. BEREKENING KOSTEN EN DALYS VOOR BLOOTSTELLING AAN FTALATEN EN VERLAAGD TESTOSTERON (CENTRALE SCHATTING; BLOOTSTELLING = FLEHSIV).....	36
TABEL 39. KOSTEN (EURO, 2010) & DALYS PER JAAR VOOR BLOOTSTELLING AAN FTALATEN EN VERLAAGD TESTOSTERON (DATA ADOLESCENTEN).	37
TABEL 40. P,P'-DDE IN JONGEREN EN PASGEBORENEN VAN FLEHSI TOT FLEHSIII.	38
TABEL 41: VERDELING VAN P,P'-DDE IN HET BLOED (NG/G VET) VAN JONGEREN UIT ALLE FLEHS CAMPAGNES.	38
TABEL 42. BEREKENING KOSTEN EN DALYS VOOR BLOOTSTELLING AAN DDT EN OVERGEWICHT (CENTRALE SCHATTING; BLOOTSTELLING = FLEHSIV).....	39
TABEL 43. KOSTEN (EURO, 2010) & DALYS PER JAAR VOOR BLOOTSTELLING AAN DDT EN OVERGEWICHT.....	40
TABEL 44: VERDELING VAN DDE IN HET BLOED (NG/L) VAN VOLWASSENEN (50-65 JAAR) VAN FLEHSI EN FLEHSIII.....	41
TABEL 45. BEREKENING KOSTEN EN DALYS VOOR BLOOTSTELLING AAN DDT EN DIABETES (CENTRALE SCHATTING; BLOOTSTELLING = FLEHSIII).	42
TABEL 46. KOSTEN (EURO 2010) & DALYS PER JAAR VOOR BLOOTSTELLING AAN DDT EN DIABETES.	42
TABEL 47. VERDELING VAN BPA IN DE URINE (µG/L) VAN JONGEREN OP BASIS VAN FLEHSII EN FLEHSIV.	44
TABEL 48. BEREKENING KOSTEN EN DALYS VOOR BLOOTSTELLING AAN BPA EN OBESITAS (CENTRALE SCHATTING; BLOOTSTELLING = FLEHSIV).	44
TABEL 49. KOSTEN & DALYS PER JAAR VOOR BLOOTSTELLING AAN BPA EN OBESITAS.	45
TABEL 50: VERDELING VAN PFOA-CONCENTRATIES IN HET SERUM (µG/L) VAN VOLWASSENEN (50-65J) IN FLEHSIII.....	47
TABEL 51: VERDELING VAN PFOA-CONCENTRATIES IN HET SERUM (µG/L) VAN VOLWASSENEN (20-40J) IN FLEHSII.....	47
TABEL 52. BEREKENING KOSTEN EN DALYS VOOR BLOOTSTELLING AAN PFOA EN HYPERTENSIE (CENTRALE SCHATTING; BLOOTSTELLING = FLEHSIII).....	48
TABEL 53. KOSTEN & DALYS PER JAAR VOOR BLOOTSTELLING AAN PFOA EN HYPERTENSIE.	48
TABEL 54: VERDELING VAN PFOA IN FLEHSII EN IN FLEHSIII IN NAVELSTRENGBLOED VAN PASGEBORENEN (µG/L).	49
TABEL 55. BEREKENING KOSTEN EN DALYS VOOR BLOOTSTELLING AAN PFOA EN SMALL FOR GESTATIONAL AGE EN IQ-VERLIES (CENTRALE SCHATTING, FLEHSIII).	50
TABEL 56. KOSTEN (EURO, 2008) & DALYS PER JAAR VOOR BLOOTSTELLING AAN PFOA EN SGA EN IQ-VERLIES.	50
TABEL 57. BLOOTSTELLING VOLWASSENEN AAN PFOS IN FLEHSIII (µG/L).....	51
TABEL 58. BEREKENING KOSTEN EN DALYS VOOR BLOOTSTELLING AAN PFOS EN HOSPITALISATIE KINDEREN ACUTE INFECTIES VAN DE LAGERE LUCHTWEGEN (LRTI = LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION) (CENTRALE SCHATTING, FLEHSIII).	51
TABEL 59. KOSTEN (EURO 2018) & DALYS PER JAAR VOOR BLOOTSTELLING AAN PFOS EN ACUTE INFECTIES LAGERE LUCHTWEGEN.....	52
TABEL 60: VERDELING VAN 3-PBA-CONCENTRATIES IN URINE (µG/L) VAN JONGEREN (14-15J) IN FLEHSIV.....	54
TABEL 61. BEREKENING KOSTEN EN DALYS VOOR BLOOTSTELLING AAN PYRETHROÏDE PESTICIDEN EN ADHD BIJ 2-4-JARIGEN (CENTRALE SCHATTING, FLEHSIV).	54
TABEL 62. KOSTEN & DALYS PER JAAR VOOR BLOOTSTELLING AAN PYRETHROÏDEN EN ADHD.....	54
TABEL 63. VERDELING VAN OXYCHLORDAAN IN HET BLOED (NG/L) VAN ADOLESCENTEN UIT FLEHSIII EN FLEHSIV.....	56
TABEL 64. GESCHATTE VERDELING OXYCHLORDAAN IN BLOED (NG/L) VAN CASE-CONTROL STUDIE DEN HOND ET AL. (2015).....	56
TABEL 65. BEREKENING KOSTEN EN DALYS VOOR BLOOTSTELLING AAN CHLORDAAN EN SUBFERTILITEIT BIJ MANNEN (CENTRALE SCHATTING, OP BASIS VAN CASE-CONTROL STUDIE).	56
TABEL 66. KOSTEN (EURO 2010) & DALYS PER JAAR VOOR BLOOTSTELLING AAN CHLORDAAN EN SUBFERTILITEIT MANNEN.	57
TABEL 67. VERDELING VAN KWIK EN METHYLKWIK IN HET HAAR (µG/G) VAN JONGEREN UIT FLEHSII.....	58
TABEL 68. KWIK IN HAAR MOEDERS EN KINDEREN DEMOCOPHES.....	58
TABEL 69. BEREKENING KOSTEN EN DALYS VOOR BLOOTSTELLING AAN KWIK EN IQ-VERLIES BIJ KINDEREN (CENTRALE SCHATTING, FLEHSII).	58
TABEL 70. KOSTEN & DALYS PER JAAR VOOR BLOOTSTELLING AAN KWIK EN IQ-VERLIES	58
TABEL 71. VERDELING VAN BPF EN BPS IN DE URINE (µG/L) VAN JONGEREN OP BASIS VAN FLEHSIV.	60
TABEL 72. BEREKENING KOSTEN EN DALYS VOOR BLOOTSTELLING AAN BPS EN OBESITAS 5-19-JARIGEN (CENTRALE SCHATTING; BLOOTSTELLING = FLEHSIV).....	61
TABEL 73. KOSTEN & DALYS PER JAAR VOOR BLOOTSTELLING AAN BPS EN OBESITAS.....	62
TABEL 74. BEREKENING KOSTEN EN DALYS VOOR BLOOTSTELLING AAN BPF EN OBESITAS (CENTRALE SCHATTING; BLOOTSTELLING = FLEHSIV).	62
TABEL 75. KOSTEN & DALYS PER JAAR VOOR BLOOTSTELLING AAN BPF EN ABDOMINALE OBESITAS	62
TABEL 76. OVERZICHT VAN DE BESCHOUWDE EINDPUNTEN MET BIJBEHORENDE POPULATIE CATEGORIE, BRON VAN DE DOSIS EFFECT RELATIE, WEIGHT OF EVIDENCE EN FLEHS-COHORTEN GEBRUIKT OM DE ATTRIBUTIEVE FRACTIE TE BEREKENEN TEN GEVOLGE VAN ENDOCRIENE VERSTORING.	64
TABEL 77: OVERZICHT VAN DE KWALITEIT VAN DE ONDERZOCHE RELATIES OP BASIS VAN KENNISBASIS VAN BELANGRIJKE INSTANTIES.	67

TABEL 78. PARAMETERS ERNST (0-1) EN DUUR (IN JAREN) PER GEZONDHEIDSEFFECT VOOR BEPALING VAN HET AANTAL DALYS TEN GEVOLGE VAN ENDOCRIENE VERSTORING.	73
TABEL 79. SPREIDING VAN AANTAL GESCHATTE DALYS/JAAR VOOR DE VLAAMSE BEVOLKING TEN GEVOLGE VAN ENDOCRIEN VERSTORENDE STOFFEN.	74
TABEL 80. SPREIDING VAN KOSTEN (EURO, 2020) PER JAAR VOOR DE VLAAMSE BEVOLKING.	77
TABEL 81. DALYS OP BASIS VAN VROEGERE EN HUIDIGE FLEHS-CAMPAGNES.	80
TABEL 82. KOSTEN (EURO, 2020) OP BASIS VAN VROEGERE EN HUIDIGE FLEHS CAMPAGNES.	81
TABEL 83. CRITERIA VOLGENS TRASANDE VOOR HET EVALUEREN VAN EPIDEMIOLOGISCHE DATA.....	106
TABEL 84. CRITERIA VOLGENS TRASANDE VOOR HET EVALUEREN VAN TOXICOLOGISCHE DATA.....	106

LIJST VAN FIGUREN

FIGUUR 1. KLIEREN EN WEEFSELS DIE HET HORMOONSYSTEEM VORMEN. (EUROPEAN SOCIETY OF ENDCRINOLOGY, 2021).	1
FIGUUR 2. HORMONEN FUNGEREN ALS INFORMATIEDRAGERS DIE OP SPECIFIEKE RECEPTOREN BINDEN.	2
FIGUUR 3. INSCHATTING ZIEKTELAST IN DALYS VOOR BLOOTSTELLING AAN MILIEUSTRESSOREN.	2
FIGUUR 4. SHIFT IN IQ DOOR BLOOTSTELLING AAN CHEMISCHE STOFFEN.	10
FIGUUR 5. RELATIEF RISICO (RR) OP ADHD EN BLOOTSTELLING AAN ORGANOFOSFAAT PESTICIDEN IN KINDEREN.	12
FIGUUR 6. OR VOOR DIABETES MELLITUS TYPE II EN BLOOTSTELLING AAN FTALATEN.	22
FIGUUR 7. TOENAME IN LICHAAMSGEWICHT PER JAAR BIJ VROUWEN IN FUNCTIE VAN URINAIRE SOM CONCENTRATIE FTALATEN (NURSES HEALTH STUDY).	25
FIGUUR 8. ASSOCIATIE TUSSEN OR VRUCHTBAARHEID MAN EN CONCENTRATIE MBzP (PANEL A) EN ASSOCIATIE TUSSEN OR EN VRUCHTBAARHEID MAN EN CONCENTRATIE MBP (PANEL B). BLOOTSTELLING-EFFECT RELATIES OP BASIS VAN DATA IN STUDIE HAUSER ET AL. (2015). OP BASIS VAN DATA BUCK LOUIS ET AL. (2014) LIGT HET 95% BI OP ONGEVEER 17% VAN DE CENTRALE SCHATTING.	29
FIGUUR 9. ASSOCIATIE TUSSEN CONCENTRATIE DEHP IN URINE EN AFNAME TESTOSTERON (%).	34
FIGUUR 10. RELATIE TUSSEN ABSOLUTE AFNAME IN TESTOSTERON (NMOL/L) EN AFNAME IN TESTOSTERON (%).	35
FIGUUR 11. TOENAME IN OBESITAS (%) EN BLOOTSTELLING AAN BISFENOL A BIJ 4-JARIGEN OP BASIS VAN DATA (VALVI ET AL. 2013), AFGELEID UIT DE STUDIE VAN (LEGLER ET AL. 2015).	43
FIGUUR 12. GECORRIGEEERDE OR VOOR HYPERTENSIE IN VOLWASSENEN AFHANKELIJK VAN PFOA-CONCENTRATIES.	46
FIGUUR 13. RELATIE TUSSEN OR HYPERTENSIE EN BLOOTSTELLING AAN PFOA OP BASIS VAN ARTIKEL MIN ET AL. (2012). BUITENSTE LIJNEN STELLEN HET 95% BETROUWBAARHEIDINTERVAL WEER.	46
FIGUUR 14: OR VOOR ADHD BIJ KINDEREN EN BLOOTSTELLING AAN 3-PBA IN DE MOEDER TIJDENS DE ZWANGERSCHAP.	53
FIGUUR 15. ZIEKTELAST IN VLAANDEREN DOOR ENDOCRIENE VERSTORING.	75
FIGUUR 16. ZIEKTELAST IN VLAANDEREN DOOR MILIEUSTRESSOREN, OVERGENOMEN EN AANGEPAST VAN (BUEKERS ET AL., 2021).	76
FIGUUR 17. KOSTEN PER JAAR IN VLAANDEREN DOOR ENDOCRIENE VERSTORING (EURO, 2020).	78
FIGUUR 18. VERGELIJKING VAN DE KOSTEN IN VLAANDEREN TEN GEVOLGE VAN BLOOTSTELLING AAN ENDOCRIEN VERSTORENDE STOFFEN MET DE KOSTEN IN EUROPA.	79
FIGUUR 19: ZIEKTELAST IN VLAANDEREN DOOR ENDOCRIENE VERSTORING.	86
FIGUUR 20. ZIEKTELAST IN VLAANDEREN DOOR MILIEUSTRESSOREN, OVERGENOMEN EN AANGEPAST VAN (BUEKERS ET AL., 2021).	87
FIGUUR 21: TIJDSREEKS VOOR DE ZIEKTELAST IN VLAANDEREN VOOR ONVRUCHTBAARHEID BIJ MANNEN (20-44 JAAR) DOOR BLOOTSTELLING AAN FTALATEN.	88
FIGUUR 22: TIJDSREEKS VOOR DE ZIEKTELAST IN VLAANDEREN VOOR VERLAAGD TESTOSTERONGEHALTE BIJ MANNEN (60-64 JAAR) DOOR BLOOTSTELLING AAN FTALATEN.	88
FIGUUR 23: TIJDSREEKS VOOR DE ZIEKTELAST IN VLAANDEREN VOOR OVERGEWICHT BIJ 10-JARIGE KINDEREN DOOR BLOOTSTELLING AAN DDT.	89

LIJST VAN AFKORTINGEN

AF	Attributieve fractie
AhR	Aryl waterstofkoolstof receptor
AOPs	Adverse Outcome Pathways
ART	Assisted reproductive technology
ASD	Autism spectrum disorder
BBP	Bruto Binnenlands Product
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CBCL	Child Behavior Checklist
DALYs	Disability adjusted life years
DEMOCOPHES	DEMONstration of a study to COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale
EATS	Estrogen, androgen, thyroid and steroidogenic
FLEHS	Flemish Environment and Health Study
FSIQ	Full scale IQ
GFR	Glomerulaire filtratie snelheid
HBM	Humane biomonitoring
HEAL	Health and Environment Alliance
HICP	Harmonised Index of Consumer Prices
HR	Hazard ratio
IRAS	Institute for Risk Assessment Sciences
LH	Luteïniserend hormoon
LOD	Limit of detection
LOQ	Level of quantification
LRTI	Lower respiratory tract infection
MMR	Mild mental retardation
MoA	Mode of action
NHS	Nurses Health Study
OR	Odds ratio
Pb	Lood
PBDEs	Gebromeerde vlamvertragers
PPARs	Peroxisome proliferator-activated receptors
Q	Kwartiel

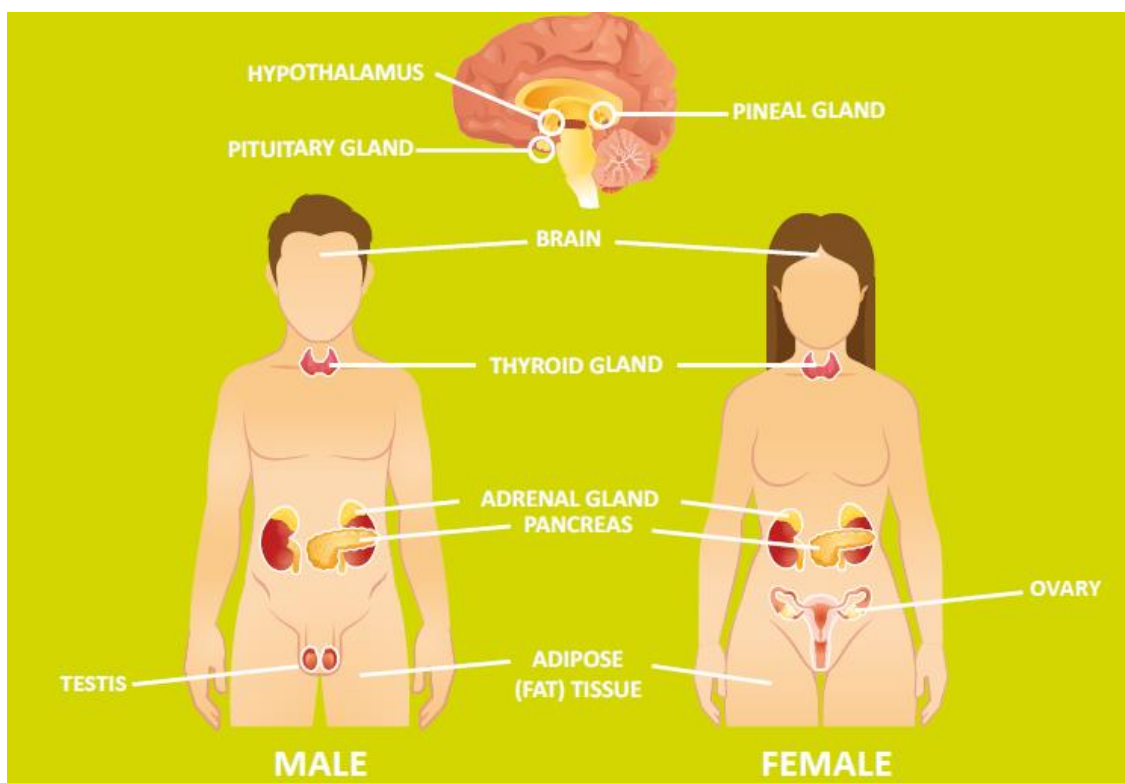
RR	Relatief risico
SES	Socio-economische status
SGA	Small for gestational age
SRS	Social Responsiveness Score
T	Testosteron
T ₃	Triiodothyronine
T4	Thyroxine
TDS	Testiculair dysgenese syndroom
TMC	Total motile count
TSH	Thyroid-stimulerend hormoon
TTP	Time to pregnancy
VOLY	Value of a life year
WHO	World Health Organization
WoE	Weight of evidence
YLD	Years lived with disability
YLL	Years of life lost

HOOFDSTUK 1. INLEIDING

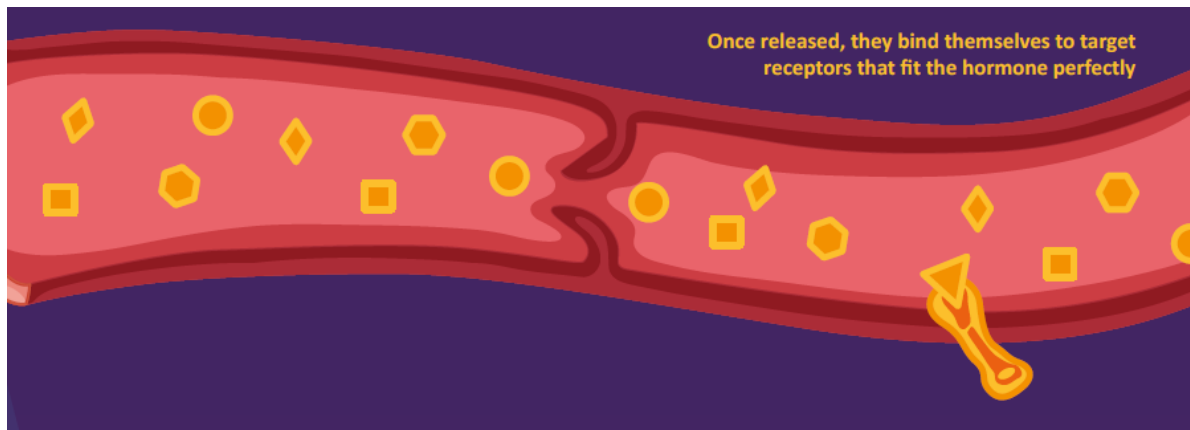
Op Europees niveau werd ingeschat dat de gezondheidskost door blootstelling aan endocriene verstoorders (hormoon verstorende stoffen) oploopt tot 160 miljard euro/jaar (Trasande et al., 2015) (Trasande et al., 2016). Het grootste deel van de kost was gerelateerd aan blootstelling aan pesticiden (organofosfaten) en neurologische effecten. De berekening berustte op een gelimiteerde set van blootstelling-effect relaties. Mogelijk is dit een onderschatting van de totale ziektekost veroorzaakt door blootstelling aan endocriene verstoorders. Toch is de reeds ingeschatte ziektekost van 160 miljard/euro/jaar in dezelfde orde van grootte als deze voor blootstelling aan fijn stof (EU Policy Department for Citizen's Rights and Constitutional Affairs, 2019).

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) definieert een endocrien verstorende stof als: *“an exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, its progeny or (sub)populations”*. De hormoonverstorende stof is niet door het lichaam geproduceerd en verstoort of belemmert de werking van het hormoonsysteem waardoor er negatieve effecten op de gezondheid plaatsvinden.

Het hormoonsysteem of endocriene systeem is een netwerk van endocriene klieren (Figuur 1), hormonen en receptoren. De endocriene klieren en weefsels scheiden hormonen af. Deze hormonen fungeren als informatiedragers. Ze binden op specifieke receptoren waardoor bepaalde reacties starten.



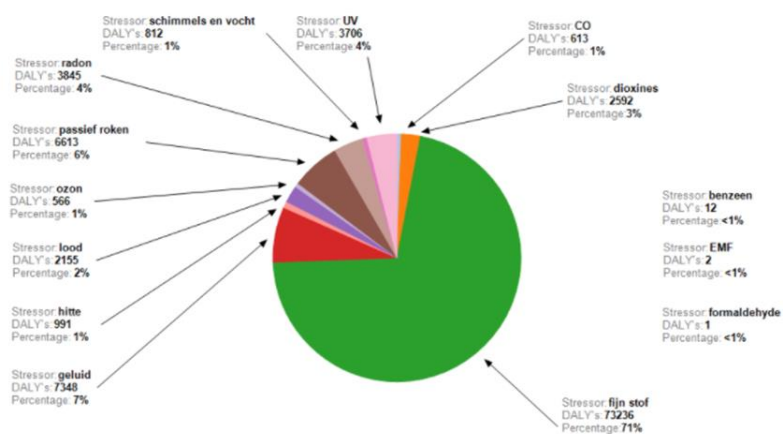
Figuur 1. Klieren en weefsels die het hormoonsysteem vormen. (European Society of Endocrinology, 2021).



Figuur 2. Hormonen fungeren als informatiedragers die op specifieke receptoren binden. De manier waarop endocriene stoffen werken, wordt dikwijls beschreven als de EATS modalities (estrogen, androgen, thyroid and steroidogenic). Daarnaast zijn nog andere mechanismen mogelijk. (European Society of Endocrinology, 2021).

Opname van hormoon verstorende stoffen is mogelijk (afhankelijk van de stof) via inademing, inname via voeding en contact met de huid. In het dagelijks leven worden we allen blootgesteld aan hormoonverstorende stoffen (bv. cosmetica, plastics, pesticide residuen, etc.).

Het doel van deze studie is het opstellen van indicatoren voor endocriene stoffen die de gezondheidsimpact in kaart brengen (nl. DALYs, disability adjusted life years; externe kosten of kosten die ten laste vallen van derden zonder dat deze daarvoor via de markt compensaties betaald krijgen). **We focussen in dit rapport enkel op de endocriene effecten.** Deze indicatoren zullen geïntegreerd worden in reeds bestaande indicatoren (zie figuur hieronder) waarvoor er nog geen schattingen beschikbaar zijn voor blootstelling aan endocriene stoffen en kunnen ook gebruikt worden om afzonderlijke indicatoren (bv. impact tijdstrend) op te stellen. Mogelijks overlappen deze bestaande indicatoren deels met de ontwikkelde indicator voor endocriene stoffen. Dit type van indicatoren verschaft de beleidsmaker informatie en draagt bij tot prioritering, evaluatie maatregelen, opstellen nieuwe maatregelen rond het beleid van endocriene stoffen.



Figuur 3. Inschatting ziektelast in DALYs voor blootstelling aan milieustressoren. Impact van blootstelling aan endocriene stoffen ontbreekt in deze figuur¹.

¹<https://www.milieurapport.be/milieuthemas/milieu-gezondheid/dalys/totaal-verloren-gezonde-levensjaren-daly2019s-door-milieuverstoren>

HOOFDSTUK 2. LITERATUUR

Rond het jaar 2015 werd door verschillende organisaties een inschatting gemaakt van de gezondheidskost **voor endocriene effecten** op Europees niveau gerelateerd aan blootstelling aan endocriene verstoorders. Trasande et al. (2015; 2016) berekende deze kost startend van een Europese blootstelling aan deze chemische stoffen en maakte gebruik van blootstelling-effect relaties. Voor heel Europa werd uitgegaan van eenzelfde blootstelling voor een bepaalde stof terwijl deze blootstelling sterk kan verschillen tussen landen, regio's en zelfs als gevolg van verschillen in socio-economische status (SES). Door de Europese & nationale regelgeving is de blootstelling aan sommige chemische stoffen tevens gedaald doorheen de tijd. De groep van auteurs rond Trasande beschrijven de blootstelling-effect relaties die gebruikt werden en geven ook een oordeel over het causale karakter op basis van humane epidemiologische en toxicologische studies (WoE, Weight of Evidence). Daarnaast wordt er ook onderzocht of de geobserveerde effecten in epidemiologische studies mechanistisch veroorzaakt kunnen worden door blootstelling aan endocriene verstoorders. De groep rond Trasande gebruikt dus blootstellingscijfers en blootstelling-effect relaties en berekent op basis hiervan de attributieve fractie (AF) of de fractie van een bepaald (endocrien) gezondheidseindpunt dat kan verklaard worden door blootstelling aan endocriene verstoorders. Daarnaast zijn er andere instanties die gezondheidskosten ingeschat hebben voor blootstelling aan endocriene verstoorders. De Nordic Council of Ministers (Olson, 2014) becijferde de gezondheidskost voor endocriene effecten gerelateerd aan de gezondheid van mannelijke reproductie. Er werd geen blootstelling-effect relatie gebruikt maar er werd uitgegaan van een attributieve fractie van 2%, 20% en 40%. HEAL (Health and Environment Alliance) becijferde de kosten voor een aantal gezondheidseffecten gerelateerd aan endocriene blootstelling (HEAL, 2014). Ook zij gebruikten geen blootstelling-effect relatie maar gingen uit van een attributieve fractie van 2% en 5%. Het IRAS (Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht) maakte een overzicht van de bestaande studies (groep van Trasande, HEAL, Nordic Council of Ministers) en deed een aantal extra berekeningen voor enkele gezondheidseindpunten uitgaande van een attributieve fractie van 1%, 2,5% en 10%.

Voor het opstellen van gezondheidsindicatoren (DALYs, externe kosten gezondheidszorg) op Vlaams niveau wordt de aanpak van de groep van Trasande verkozen gezien er Vlaamse humane biomonitoringsdata beschikbaar zijn die kunnen gebruikt worden in de blootstelling-effect relaties. Tevens is een inschatting van de causaliteit op basis van humane en toxicologische studies aanwezig. De blootstelling-effect relaties van de groep van Trasande kunnen nog uitgebreid worden naar andere endocriene effecten, andere blootstelling-effect relaties, etc. **Wel moet altijd het doel voor ogen gehouden worden en dat is inschatting van endocrien effecten als gevolg van blootstelling aan endocriene stoffen.** Gezondheidsimpact in termen van DALYs en kosten kunnen niet berekend worden voor alle waargenomen effecten. Vroegtijdige biomerkers van effect die reeds een effect aantonen van blootstelling aan endocriene stoffen, maar waarvan de vertaling naar klinische gezondheidseffecten niet voor de hand ligt, zijn moeilijk te vertalen naar DALYs en externe kosten. Ook studies waarvan er enkel informatie voorhanden is op basis van toxiciteitsstudies, zijn niet gemakkelijk te vertalen naar een gezondheidsimpact bij mensen. Als gevolg zullen de totale externe kosten onderschat worden.

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de studies van Trasande en is aangevuld met enkele (niet of deels overlappende) gezondheidseindpunten van de studies van HEAL, Nordic Council of Ministers en IRAS.

Tabel 1. Overzicht data studies groep Trasande, Nordic Council of Ministers (Olson, 2014), HEAL en IRAS.

Chemische stof	Effect*	Blootstelling-effect relatie	Blootstelling	Matrix	Leeftijdscategorie	Aantal gevallen/jaar in EU door EDC	Incidentie/prevalentie (%)	% gevallen gerelateerd aan EDC blootstelling	Kost/geval**	Kost type	Kost Europa/jaar (miljard/jaar); basis geval voor Trasande; AF = 20% voor Nordic Council rapport; AF = 5% voor HEAL; AF = 2.5% voor IRAS	Referentie	Opmerking
Ftalaten	Onvruchtbaarheid man	(Buck Louis et al., 2014)	MBP + MBzP	Urine	Volwassen man	618000		9,38	7621	Direct	4,17	(Hauser et al., 2015)	Aantal gevallen groot t.o.v. schatting HEAL, Nordic Council (Olson, 2014)
	Obesitas volwassenen vrouwen	(Song et al., 2014)	Ftaalzuur+MBzP+monobutyftalaat	Urine	Vrouwen	53900			289500	Direct+indirect+ongrijpbare lifetime kost	15,6	(Legler et al., 2015)	
	Diabetes mellitus type II	(Sun et al., 2014)	Totale ftaalmetabolieten	Urine	Volwassenen	20500			29600	Directe lifetime kost	0,607	(Legler et al., 2015)	Basis schatting lager dan HEAL (voornamelijk door minder aantal attributieve gevallen)
	Autisme spectrum stoornis (ASS) in 8-jarigen	(Miodovnik et al., 2011)	ΣLMW ftalaten	Urine	Moeder	316	0,62% van 8-jarigen	2,425	630000	Direct+indirect lifetime kost	0,199	(Bellanger et al., 2015)	Orde van grootte lager t.o.v. HEAL (HEAL = undiscounted, huidige kosten voor vroegere blootstelling)
	Verlaagd testosteron, mannen 40-60j	(Meecker and Ferguson, 2014); (Araujo et al., 2011)	Diethyl en dibutyl ftaalmetabolieten	Urine	Mannen	24820		10,3	320700	Indirect lifetime kost	7,98	(Hauser et al., 2015)	
PBDE	Cryptorchidie	(Main et al., 2007)	PBDE47	Borstmelk	Moeder	4615	1% van jongens	8,9	28170	Direct+indirect+ongrijpbare kost	0,13	(Hauser et al., 2015)	
	IQ-verlies	(Herbstman et al., 2010); (Eskenazi et al., 2013)	PBDE47	Serum/navelstreng bloed	Moeder/ baby	872000 IQ punten			9600 per IQ punt	Indirect lifetime kost	8,4	(Attina and Trasande, 2013); (Bellanger et al., 2015)	
	Mentale achterstand of intellectual disability (ID)	(Herbstman et al., 2010); (Eskenazi et al., 2013)	PBDE47	Serum/navelstreng bloed	Moeder/ baby	3290	1%		361000	Direct lifetime kost	1,2	(Attina and Trasande, 2013); (Bellanger et al., 2015)	
	ADHD in 12-jarigen	(Gascon et al., 2011)	PBDE47	Serum	Jongere	31154	6,10% van 12-jarigen	17,28	77000	Direct+indirect lifetime kost	2,4	(Bellanger et al., 2015)	Hoog t.o.v. HEAL (enkel directe kosten vr medicatie in HEAL)
	Testikelkanker	(Hardell et al., 2006)	PBDE47,99,153	Serum	Moeder als proxy voor kind	6830	0,0073%	35,3	124000	Direct+indirect+ongrijpbare kost	0,848	(Hauser et al., 2015)	
Organofosfaten	IQ-verlies	(Bouchard et al., 2011); (Engel et al., 2011)	Dialkylfosfaat	Urine	Moeder	12,969x10E6 IQ punten			9600 per IQ punt	Indirect lifetime kost	125	(Attina and Trasande, 2013); (Bellanger et al., 2015)	
	Mentale achterstand of	(Bouchard et al., 2011);	Dialkylfosfaat	Urine	Moeder	59300	1%		361000	Direct lifetime kost	21,4	(Attina and Trasande,	

Chemische stof	Effect*	Blootstelling-effect relatie	Blootstelling	Matrix	Leeftijdscategorie	Aantal gevallen/jaar in EU door EDC	Incidentie/prevalentie (%)	% gevallen gerelateerd aan EDC blootstelling	Kost/geval**	Kost type	Kost Europa/jaar (miljard/jaar); basis geval voor Trasande; AF = 20% voor Nordic Council rapport; AF = 5% voor HEAL; AF = 2.5% voor IRAS	Referentie	Opmerking
	intellectual disability (ID)	(Engel et al., 2011)										2013); (Bellanger et al., 2015)	
	ADHD in 12-jarigen	(Bouchard et al., 2010)	Totaal alkylfosfaat	Urine	Jongere	22600	6,10% van 12-jarigen	12,53	77000	Direct+indirect lifetime kost	1,74	(Bellanger et al., 2015)	Hoog t.o.v. HEAL (enkel directe kosten vr medicatie in HEAL)
DDT	Overgewicht in 10-jarigen	(Iszatt et al., 2015)	DDE	Navelstreng bloed	Baby	1555		0,26	15820	Direct lifetime kost	0,0246	(Legler et al., 2015)	
	Diabetes mellitus type II	(Wu et al., 2013)	DDE	Plasma	Volwassenen	28200			29600	Directe lifetime kost	0,835	(Legler et al., 2015)	Basis schatting lager dan HEAL (voornamelijk door minder aantal attributieve gevallen)
BPA	Obesitas in 4-jarigen	(Valvi et al., 2013)	BPA	Urine	Moeder	21200		0,89 tot 2,9	66500	Direct + indirect lifetime kost	1,54	(Legler et al., 2015)	
-	Hypospadias	-	-	-	-	2244	0,43%	20	39616	Direct+indirect+ongrijp bare kost	0,089	Nordic council rapport (Olson, 2014)	
-	Onvruchtbaarheid man/vrouw	-	-	-	-	26850	2 tot 4,2%	5	5920	Direct	0,155	(HEAL, 2014)	Overlap met onvruchtbaarheid man
-	Borstkanker	-	-	-	-	22750	0,09% (incidentie)	5		Direct+indirect	0,8	(HEAL, 2014)	
-	Prostaatcancer	-	-	-	-	15400	0,061% (incidentie)	5		Direct+indirect	0,45	(HEAL, 2014)	
-	Endometriose	-	-	-	-		6 tot 15% (prevalentie)	2,5		Direct+indirect+ongrijp bare kost	1,94	(IRAS, 2016)	Mogelijk overlap met onvruchtbaarheid vrouw indien meegenomen
-	Astma	-	-	-	-		7,2% (prevalentie)	2,5		Direct+indirect kost	0,432	(IRAS, 2016)	
-	Neurale buis defecten	-	-	-	-		0,05 tot 0,2% ernstig; 10% niet ernstig	2,5		Direct+indirect+ongrijp bare lifetime kost	0,0196	(IRAS, 2016)	

*: Het overzicht start met studies van de groep van Trasande waarvoor blootstelling-effect relaties beschikbaar zijn en is aangevuld met effecten opgenomen in de studies van HEAL, the Nordic Council of Ministers rapport (Olson, 2014) en het IRAS-rapport. Voor de laatstgenoemde drie zijn kosten weergegeven op basis van volgende initieel gekozen attributieve fracties: Olson, 2014 (20%), HEAL (5%), rapport IRAS (2,5%). AF = attributieve fractie, **: kosten voor het jaar 2010. Deze gaan dus niet uit van effect van een bepaalde chemische stof en blootstelling-effect relatie (aangeduid met "-").

Er werd in de wetenschappelijke literatuur gekeken of er nog andere studies de gezondheidsimpact (DALYs, externe kosten) inschatten voor blootstelling aan endocriene stoffen. Voor de indicator DALYs is dit beperkt. Externe kosten of DALYs gerelateerd aan endocriene verstoring werden nog gevonden voor:

- DALYs voor blootstelling aan methykwik en IQ-verlies (Bellinger, 2018).
- Externe kosten voor blootstelling aan PFOA en hypertensie bij volwassenen (Goldenman et al., 2019). PFOS en mogelijk ook PFOA veroorzaken potentieel endocriene effecten. Blootstelling aan PFOS is gerelateerd aan het opwekken van transcriptie van gen *cyp11b2* (dit staat voor de synthese van aldosteron). Aldosteron is betrokken bij de bloeddruk en de regulatie van de opname van ionen en water in de nieren (Kang et al., 2016).

Op basis van input van de stuurgroep en eigen inbreng werden nog enkele blootstelling-effect relaties op basis van humane studies meer in detail bekeken. Voor deze relaties is een doorrekening naar gezondheidsimpact, uitgedrukt in maatschappelijke kosten, waarschijnlijk ook mogelijk.

- Blootstelling aan PCBs en autisme spectrum Disorder (ASD) (Street et al., 2018). De studie van Street et al. geeft een overzicht van verschillende blootstelling-effect relaties. Buiten diegene opgenomen in de studies van Trasande, HEAL, de Nordic Council of Ministers wordt dus ook blootstelling aan PCBs en ASD vermeld.
- Blootstelling aan PFOA en SGA (small for gestational age; klein bij geboorte) op basis van een gepoolde analyse van 7 Europese cohort studies waaronder Flemish Environment and Health Study (FLEHS) (Govarts et al., 2018). De foetus heeft tijdens zijn ontwikkeling een accurate hormonenhuishouding nodig om tot een goede ontwikkeling te komen. Er is bezorgdheid dat endocriene stoffen, zeker deze met estrogene activiteit, de normale ontwikkeling kunnen storen. De associatie tussen SGA en blootstelling aan endocriene stoffen was sterk uitgesproken voor blootstelling aan PFOA. De associatie tussen PFOA en SGA is mogelijk door invloed van PFOA op de glomerulaire filtratie snelheid (GFR) in de nieren van de moeder. In vrouwen die een lagere GFR hebben, leidt PFOA tot geboorte van kinderen met een lager geboortegewicht en zo onrechtstreeks tot meer hospitalisaties.
- Blootstelling aan PFOS en ontsteking van de lagere luchtwegen (Dalsager et al., 2021). Volgens recent onderzoek van EFSA is er een associatie tussen blootstelling aan PFAS (PFOS, PFOA,...) en een verlaagde immuunrespons (EFSA, 2020a). Dit zou aanleiding kunnen geven tot infecties.
- Associaties werden gevonden voor blootstelling aan chlordan en BDE-209 in de case-control studie van Den Hond et al. (2015b) waarbij de associatie tussen milieublootstelling en fertiliteit werd onderzocht. Een case-control studie werd uitgevoerd bij subfertiele mannen en een interim analyse bij subfertiele vrouwen.
- Ook BPS en BPF worden mogelijk net zoals BPA geassocieerd met overgewicht & obesitas bij jongeren (Melanie H. Jacobson et al., 2019) (Liu et al., 2019b). In de studie van Jacobson is ook Leonardo Trasande coauteur.
- Pyrethroïde pesticiden, welke mogelijk deels organofosfaatpesticiden vervangen, en de relatie met ADHD (Dalsager et al., 2019). De associatie tussen blootstelling aan organofosfaatpesticiden en ADHD werd al opgenomen in de studies van Trasande.

HOOFDSTUK 3. GEZONDHEIDSIMPACT ENDOCRIENE STOFFEN MOGELIJK VOOR VLAANDEREN

Overzicht mogelijk door te rekenen blootstelling-effect relaties.

Tabel 2. Overzicht mogelijk door te rekenen blootstelling-effect relaties.

Chemische stof	Eindpunt	Populatie	Referentie
Organofosfaten	IQ-verlies	Kind	Groep Trasande et al.
	Mentale achterstand	Kind	Groep Trasande et al.
	ADHD	5-14 j	Groep Trasande et al.
PBDE	IQ-verlies	Kind	Groep Trasande et al.
	Mentale achterstand	Kind	Groep Trasande et al.
	ADHD	4 j	Groep Trasande et al.
	Cryptorchidie	Pasgeborenen	Groep Trasande et al.
	Testikel kanker	Gehele populatie	Groep Trasande et al.
Ftalaten	Obesitas	50-64 j	Groep Trasande et al.
	Autisme spectrum stoornis (ASS)	8 j	Groep Trasande et al.
	Diabetes mellitus type II	50-64 j	Groep Trasande et al.
	Onvruchtbaarheid man	20-44 j	Groep Trasande et al.
	Verlaagd testosteron	50-64 j	Groep Trasande et al.
DDT	Overgewicht	10 j	Groep Trasande et al.
	Diabetes mellitus type II	50-64 j	Groep Trasande et al.
BPA	Obesitas	4 j	Groep Trasande et al.
Additioneel			
PFOS&PFOA	Hypertensie	>20 j	(Goldenman et al., 2019)
	SGA	Pasgeborenen	(Govarts et al., 2018)
	Hospitalisatie acute infecties lagere luchtwegen	Kinderen	(Dalsager et al., 2021)
Pyrethroïden	ADHD	2-4 j	(Dalsager et al., 2019)
Chlordaan	Subfertiliteit	Volwassen mannen	(Den Hond et al., 2015b)
Methylkwik	IQ-verlies	Kinderen	(Axelrad et al., 2007)
PCBs	Autisme spectrum stoornis (ASS)	Kinderen	(Lyall et al., 2017)
BPS	Obesitas	Jongeren	(Melanie H. Jacobson et al., 2019) (Liu et al., 2019b)
BPF	Obesitas	Jongeren	(Melanie H. Jacobson et al., 2019) (Liu et al., 2019b)

SGA = small for gestational age.

3.1. ORGANOFOSFATEN

3.1.1. IQ-VERLIES KINDEREN

→ Blootstelling-effect relatie

Blootstelling-effect relaties zijn afkomstig van NHANES-campagnes. Deze zijn beschreven in (Bouchard et al., 2011) en (Engel et al., 2011). Bouchard et al. rapporteren dat een 10-voudige toename in totale concentratie van dialkylfosfaten (DAP)² in urine van zwangere vrouwen gelijk was aan een verlies van 5,6 full scale IQ (FSIQ) (95% BI: -9 tot -2,2; n = 297) terwijl Engel et al. rapporteren dat een 10-voudige toename in DAP in urine van de moeder gelijk was aan een verlies van 1,39 IQ punten (95% BI: -4,5 tot 1,77; n = 140). Wanneer dit gewogen wordt volgens de studie grootte komt men aan een verlies van ongeveer 4,25 IQ punten of een helling van 0,01 IQ punten per nmol/L van dialkylfosfaten (zie Bellinger et al., 2012). Deze studies geven geen informatie voor een effect onder 65 nmol/L DAP (Bellinger, 2012). Onder deze concentratie werden dan ook geen effecten doorgerekend. Wanneer de betrouwbaarheidsintervallen gewogen worden, komt men tot het resultaat in Tabel 3.

Tabel 3: weging volgens studie grootte.

	n	IQ-verlies per log	95% LL	95% UL
Bouchard et al., 2011	297	-5.6	-9	-2.2
Engel et al., 2011	140	-1.39	-4.5	1.77
Gewogen	437	-4.25	-7.56*	-0.93*

*: benadering

→ MoA & WoE

De werking van organofosfaat pesticiden berusten op het afbreken van het enzym cholinesterase. Cholinesterase is een enzym dat aangemaakt wordt in de lever en bijdraagt aan de afbraak van acetylcholine, een neurotransmitter. Meeste studies die effecten beschrijven zijn studies bij een beroepshalve blootgestelde populatie, mensen die in hoge mate blootgesteld worden aan organofosfaat pesticiden. Echter kinderen zijn mogelijk vatbaarder aangezien hun hersenen nog in ontwikkeling zijn en zij hebben ook een mogelijke hogere body burden.

Organofosfaatpesticiden zijn niet-polair en diffunderen makkelijk doorheen de placenta. Radiogelabelde chloorpyrifos werd in een dierstudie intraveneus toegediend aan zwangere ratten. Vijf minuten na toediening werd de metaboliet TCPy teruggevonden in de foetus (Abdel-Rahman et al., 2002).

De groep van Trasande selecteerde dit eindpunt op basis van longitudinale humane data en dierproeven. In de evaluatie van de Weight of Evidence (WoE) werd voor epidemiologische studies gebruik gemaakt van de WHO GRADE criteria (Atkins D et al., 2004; Schünemann et al., 2009) en voor toxicologische studies van de Deense EPA criteria (Hass et al., 2012). Categorieën gebruikt door Trasande voor epidemiologische studies zijn: hoog, middelmatig, laag en heel laag. Categorieën gebruikt voor de evaluatie van toxicologische studies varieerden van sterk, matig tot zwak. Meer info kan gevonden worden in de bijlage. De WoE op basis van humane data voor de impact van blootstelling aan organofosfaten en IQ-verlies bij kinderen is middel tot hoog, op basis van toxicologische data is deze sterk (Trasande et al., 2015).

²DMP: dimethylfosfaat; DMTP: dimethylthiofosfaat; DMDTP: dimethyldithiofosfaat; DEP: diethylfosfaat; DETP: diethylthiofosfaat; DEDTP: diethyldithiofosfaat

→ **Blootstelling- en gezondheidsdata in jongeren**

Kosten werden op EU-niveau ingeschat door (Bellanger et al., 2015). Blootstellingscijfers voor de EU die gebruikt werden zijn afkomstig van onderzoek bij kinderen (3-14j) in Duitsland (GerES studie; (Becker et al., 2007)). Inname van organofosfaten gebeurt vnl. via voeding en huisstof. HBM data tonen aan dat jongere kinderen nog meer blootgesteld zijn dan oudere kinderen (Becker et al., 2007). Ook op Vlaams niveau hebben we informatie over de blootstelling van jongeren aan dialkylfosfaten (Tabel 4, FLEHSII, 2007-2011).

Tabel 4. Verdeling van som van organofosfaat metabolieten in FLEHSII (DMP, DMTP, DEP).

n	P10	P25	P50	P75	P90
144	48	68	105	196	312

Voor ieder persoon werd de som van de metabolieten genomen en op basis hiervan de percentielen berekend. Resultaten in nmol/L. Som van DAP wordt voornamelijk bepaald door deze 3 metabolieten.

 → **Impactberekening (DALYs/jaar & Kost/jaar)**

De impactberekening is weergegeven in Tabel 5.

Tabel 5. Berekening blootstelling aan organofosfaten FLEHSII en IQ-verlies (centrale schatting).

Percentiel voor blootstelling	P10-P25	P25-P50	P50-P75	P75-P90	>P90	
# Geboortes/jaar	9750	=0,25x65000=16250	16250	9750	6500	
Blootstelling (nmol/L)	58	=average(68;105)=87	151	254	312	
IQ-verlies per kind	0	=4,25xlog(87/65)=0,53 ^a	1,55	2,52	2,90	
IQ-verlies per geboorte/jaar	0	=0,53x16250=8571	25182	24528	18819	
IQ-verlies totaal/jaar						=8571+25182+24528+18819=77100
Euro per IQ punt						16458 ^b
Kosten/jaar in euro						=16458x77100= 1,27x10 ⁹
DALYs/jaar						=1,27x10 ⁹ /45000 ^c = 28198

a: Geen effect doorgerekend onder 65 nmol/L.

b: Euro 2008 op basis van (Bellanger et al., 2013); lifetime cost.

c: op basis van 45000 euro per DALY voor intellectuele disability (Kassotis et al., 2020).

Op basis van bovenstaande berekening komen we tot een kost per jaar van 1,27x10⁹ euro of 28198 DALYs. Rekening houdend met het betrouwbaarheidsinterval op de blootstelling-effect relatie komen we tot de volgende inschatting (Tabel 6).

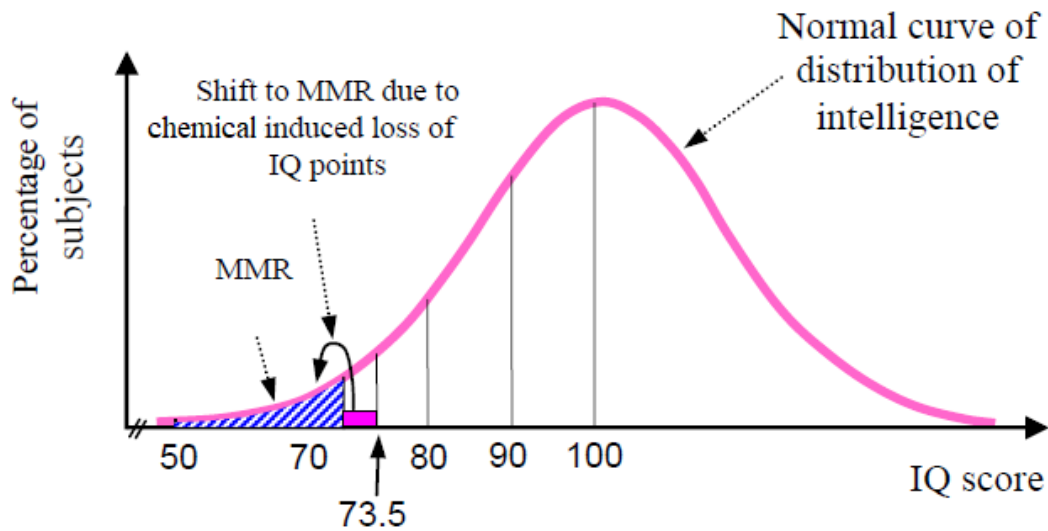
Tabel 6. Kosten (Euro 2008) & DALYs per jaar voor blootstelling organofosfaten en IQ-verlies.

	Centraal	95% ondergrens	95% bovengrens
Kosten/jaar in euro	1,27x10 ⁹	2,99x10 ⁸	2,27x10 ⁹
DALYs/jaar	28198	6635	50424

3.1.2. MENTALE ACHTERSTAND KINDEREN

→ **Blootstelling-effect relatie**

De verdeling van IQ is een normale verdeling met gemiddelde 100 en standaarddeviatie 15. Wanneer het IQ onder de waarde van 70 komt, spreekt men van mentale achterstand (Figuur 4). Door blootstelling aan chemische stoffen (lood, kwik, organofosfaten, etc.) kunnen personen met een IQ hoger dan 70 verschuiven naar een IQ lager dan 70. Het aantal personen dat deze shift maakt wordt verder berekend.



Figuur 4. Shift in IQ door blootstelling aan chemische stoffen.

Onder een IQ-waarde van 70 spreekt men van MMR (mild mental retardation). De blootstelling-effect relatie als beschreven onder **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.** werd toegepast.

→ **MoA & WoE**

Zie IQ-verlies.

→ **Blootstelling- en gezondheidsdata**

Zie IQ-verlies.

→ **Impactberekening (DALYs/jaar & Kost/jaar)**

De impactberekening is weergegeven in Tabel 7.

Tabel 7. Berekening blootstelling aan organofosfaten FLEHSII en mentale achterstand bij kinderen (centrale schatting).

Perctiel voor blootstelling	P10-P25	P25-P50	P50-P75	P75-P90	>P90	
# Geboortes/jaar	9750	=65000x0,25=16250	16250	9750	6500	
Blootstelling (nmol/L)	58	87	151	254	312	
IQ-verlies per kind	0,00	=4,25xlog(87/65)=0,53 ^a	1,55	2,52	2,90	
# personen < 70 IQ punten	2,28%	=NORMDIST(70;100;15;TRUE) ^b =2,3%	2,28%	2,28%	2,28%	
# personen <70 IQ punten met blootstelling organofosfaten	2,28%	=NORMDIST(70+0,53;100;15;TRUE)=2,47%	2,89%	3,35%	3,54%	
Vershil	0%	=2,47%-2,3%=0,20% afgerond	0,62%	1,07%	1,26%	
Aantal attributieve gevallen	0	=0,20%x16250=32	100	104	82	
Totaal aantal attributieve gevallen						=32+100+104+82=319
Kost/geval ^c						361000
Kosten/jaar in euro						=361000x319=1,15x10 ⁸
DALYs						=319x0,36x80 ^d =9185

a: Geen effect doorgerekend onder 65 nmol/L.

b: Aangenomen dat IQ normaal verdeeld is met gemiddelde 100 en stdev 15.

c: Euro 2010 op basis van (Bellanger et al., 2015); lifetime cost.

d: Ernst gelijk gesteld aan 0,36 (Hänninen et al., 2014) en duur 80 jaar.

Op basis van bovenstaande berekening komen we tot een kost per jaar van 1,15x10⁸ euro of 9185 DALYs. Rekening houdend met het betrouwbaarheidsinterval op de blootstelling-effect relatie komen we tot volgende inschatting (Tabel 8).

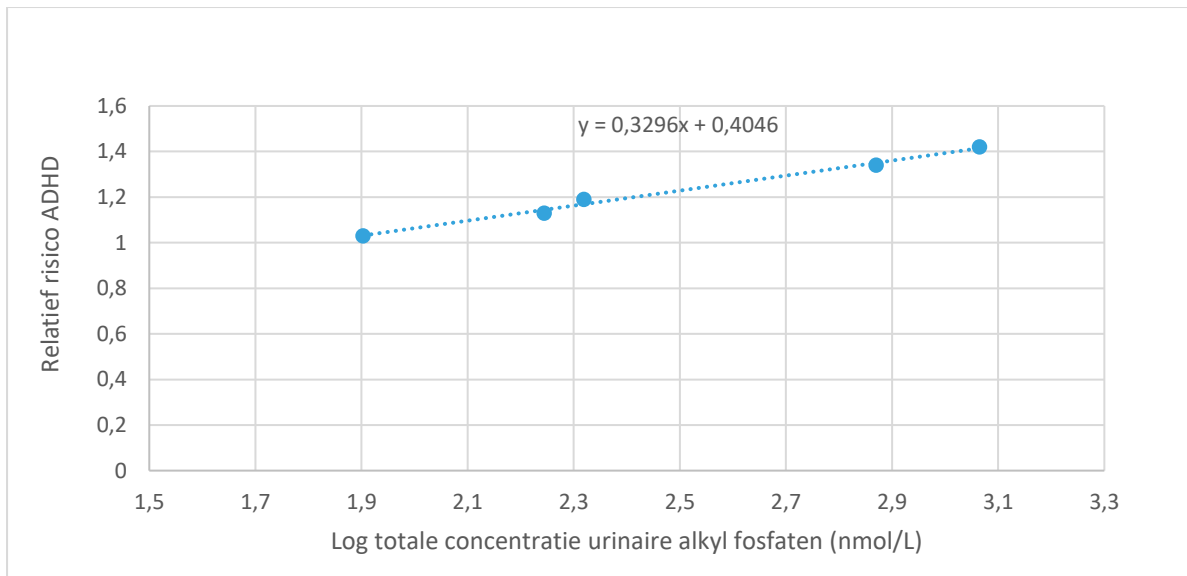
Tabel 8. Kosten (Euro 2010) & DALYs per jaar voor blootstelling aan organofosfaten en mentale achterstand bij kinderen.

	Centraal	95% ondergrens	95% bovengrens
Kosten/jaar in euro	1,15x10 ⁸	2,44x10 ⁷	2,28x10 ⁸
DALYs/jaar	9185	1943	18217

3.1.3. ADHD IN 5-14-JARIGEN

→ Blootstelling-effect relatie

De blootstelling-effect relatie is gebaseerd op de longitudinale studie van (Bouchard et al., 2010). Data zijn van de NHANES-campagnes waarbij de link tussen organofosfaatconcentraties in urine van kinderen en de ontwikkeling van ADHD werd onderzocht. Deze studie van Bouchard et al. (2010) is conservatiever dan die van (Marks et al., 2010). Er werd geen effect berekend onder 65 nmol/l totale concentratie dialkylfosfaten. Het OR afgeleid in de studie van Bouchard et al. (2010) werd gecorrigeerd naar een relatief risico (RR) op basis van de studie van (Zhang and Yu, 1998) gezien de prevalentie van ADHD. Het RR in functie van de organofosfaat concentratie is weergegeven in onderstaande figuur.



Figuur 5. Relatief risico (RR) op ADHD en blootstelling aan organofosfaat pesticiden in kinderen. Figuur op basis van data (Bellanger et al., 2015), afgeleid uit studie van (Bouchard et al., 2010). Er zijn geen data over betrouwbaarheidsinterval gegeven in studie van Bellanger et al. (2015).

→ MoA & WoE

Endocriene verstoring kan bijdragen aan de incidentie van ADHD in mensen. Mensen met een zekere resistentie voor schildklierhormonen hebben een hoger risico op ADHD (Weiss et al., 1993). Lage concentraties van serum schildklierhormonen in zwangere vrouwen zijn gelinkt met ADHD (Haddow et al., 1999) en lage thyroid hormoon concentraties in zwangere knaagdieren leidt tevens tot effecten lijkend op ADHD in de nakomelingen (Akaike et al., 1991). Organofosfaten werden eerder al beschreven als schildklier inhibitors (remmers) daarom is de mechanistische link tussen endocriene effecten door organofosfaten en ADHD sterk (Bellanger et al., 2015).

De groep van Transande beoordelen de WoE voor de blootstelling-effect relatie als laag tot middelmatig voor epidemiologische studies en sterk voor toxicologische studies.

→ Blootstelling- en gezondheidsdata

Voor blootstellingscijfers zie 3.1.1.

De globale prevalentie van ADHD in 0-12-jarigen is 6,1% (Bellanger et al., 2015). Om de berekening te maken naar gezondheidsimpact per jaar werd de prevalentie beschouwd als een cumulatieve incidentie.

→ Impactberekening (DALYs/jaar & Kost/jaar)

De impactberekening is weergegeven in Tabel 9.

Tabel 9. Berekening blootstelling aan organofosfaten FLEHSII en mentale achterstand (centrale schatting).

Percentiel voor blootstelling	P25-P50	P50-P75	P75-P90	>P90	
Blootstelling (nmol/L)	87 ^a	151	254	312	
RR ADHD	=0,3296xlog(87)+0,4046=1,04	1,12	1,20	1,23	
Attributieve fractie in percentiel	=(1,04-1)/1,04=0,04 ^b	0,11	0,16	0,18	
5-14-jarigen in percentiel	=742829x0,25=185707	185707	111424	74283	
Prevalentie in 5-14-jarigen beschouwd als cumulatieve incidentie ^c	=6,1%	6,1%	6,1%	6,1%	
Aantal achtergrond gevallen per jaar	=6,1%x185707/10=1133	1133	680	453	
Aantal attributieve gevallen per jaar	=1133x0,04=47	123	112	84	
Totaal aantal attributieve gevallen					=47+123+112+84=366
Correctie totaal aantal gevallen voor mogelijke overlap met IQ ^d					=366x0,55=201
Kost per geval					77000 ^e
Kosten/jaar in euro					=77000x201=1,55x10 ⁷
DALYs					=201x0,045x35 ^f =317

a: Geen effect berekend onder 65 nmol/L.

b: Levin vergelijking.

c: Volgens (Bellanger et al., 2015) is de prevalentie van ADHD (12-jarigen) gelijk aan 6,1% en kan deze beschouwd worden als een cumulatieve incidentie.

d: 44% van de attributieve gevallen uitgesloten door mogelijke overlap met IQ-problemen (Bellanger et al., 2015).

e: Gebaseerd op (Bellanger et al., 2015); Euro 2010; direct + indirect lifetime cost.

f: Ernst (0,045) gebaseerd op GBD (2017) en duur (35 jaar) geschat op basis van (Barbaresi et al., 2013) waarbij aangenomen wordt dat 1/3de van de kinderen gedurende heel het leven last zal ondervinden van ADHD.

Op basis van bovenstaande berekening komen we tot een kost per jaar van 1,55x10⁷ euro of 317 DALYs. Rekening houdend met het betrouwbaarheidsinterval op de blootstelling-effect relatie komen we tot volgende inschatting Tabel 10.

Tabel 10. Kosten (Euro 2010) & DALYs per jaar voor blootstelling aan organofosfaten en ADHD.

	Centraal	95% ondergrens	95% bovengrens
Kosten/jaar	1,55x10 ⁷	1,55x10 ⁷	1,55x10 ⁷
DALYs/jaar	317	317	317

3.2. GEBROMEERDE VLAMVERTRAGERS (PBDE)

3.2.1. IQ-VERLIES KINDEREN EN PBDE-47

→ Blootstelling-effect relatie

Blootstelling-effect relaties zijn beschreven door (Herbstman et al., 2010) en door (Eskenazi et al., 2013). Herbstman et al. rapporteren dat voor elke ln-eenheid verandering in BDE-47 concentraties in het navelstrengbloed tijdens de geboorte bij moeders, een verlies van 2,42 full scale IQ punten (95% BI: -4,71 tot -0,12; n = 104) bij kinderen van 4 jaar oud werd vastgesteld.

Eskenazi et al. bevestigen de resultaten gerapporteerd door Herbstman et al., 2010 en vermelden dat een 10-voudige toename in BDE-47 concentraties in het serum van kinderen gelijk was aan een verlies van 5,6 IQ punten (95% BI: -10,8 tot -0,3; n = 248) op de leeftijd van 7 jaar. De meta-analyse van (Lam et al., 2017), die o.a. ook de studies van Herbstman et al. en Eskenazi et al. includeerde, rapporteert dat een 10-voudige toename in PBDE concentraties in het bloed van zwangere vrouwen of de navelstreng gelijk was aan een verlies van 3,70 full scale IQ (95% BI: -6,56 tot -0,83). Onder 1 ng PBDE47/g vet was er geen effect. De studie van Herbstman et al. werd gebruikt door de groep van Trasande om IQ-verlies bij kinderen te berekenen. Echter de studie van Lam is recenter en een meta-analyse. Gebruik hiervan wordt geadviseerd in de gezondheidsimpact berekening.

In vergelijking met blootstelling aan lood (Pb): een stijging van de bloedlood concentratie met een factor 10 gaat gepaard met een verlies aan IQ van 7 punten (Lanphear et al., 2005) terwijl een stijging van PBDE-47 met een factor 10 gepaard gaat met een verlies van 3,7 punten (Lam et al., 2017).

→ **MoA & WoE**

Gebromeerde vlamvertragers (PBDEs) interfereren met de schildklierhormonen terwijl de schildklierwerking net essentieel is voor een normale neuro-ontwikkeling (Legler, 2008). Toxicologische data ondersteunen deze theorie aangezien causale associaties tussen neonatale blootstelling aan BDE-47 en afgenomen thyroxine (T₄) concentraties werden waargenomen in muismodellen (Fowles et al., 1994) (Hallgren et al., 2001) (Kuriyama et al., 2007). Bij volwassen mannen waren gestegen serum concentraties van PBDEs positief geassocieerd met T₄ en invers geassocieerd met totaal triiodothyronine (T₃) en thyroid-stimulerend hormoon (TSH) (Turyk et al., 2008). Bij dierstudies is blootstelling aan PBDEs verder nog geassocieerd met een toegenomen granulaire celdood, veranderingen in het neuronale arachidonzuur vrijlating en verstoring van de calcium homeostase (Birnbaum and Staskal, 2004). Andere mogelijke mechanismen zijn verstoring van het cholinergische neurotransmitter systeem en verstoring van de cellulaire communicatie (Viberg et al., 2002) (Viberg, 2003).

De groep van Trasande et al. beoordeelt de WoE blootstelling-effect relatie als middel tot hoog op basis van epidemiologische studies en als sterk op basis van toxicologische studies.

→ **Blootstelling- en gezondheidsdata**

Kosten werden op EU-niveau ingeschat door (Bellanger et al., 2015). Blootstellingscijfers voor de EU die gebruikt werden, zijn afkomstig van serum in volwassenen, inclusief zwangere vrouwen (18-74 jaar) in Spanje (Garí and Grimalt, 2013). De concentratie was hoger in personen < 30 jaar t.o.v. personen > 30 jaar. Leeftijdsafhankelijke blootstelling werd tevens gevonden in een studie van NHANES ((Sjodin et al., 2008); 12 tot > 60-jarigen), hoewel er ook veel studies zijn die geen leeftijdsafhankelijkheid aantonen (bv de studie van (Thomsen et al., 2002); 0 tot >60-jarigen), waar serum concentraties niet veel varieerden tussen leeftijdscategorieën behalve voor 0-4-jarigen die een hogere concentratie vertoonden). PBDE-47 is een stof die gemakkelijk doorheen de placenta gaat. In een ex-vivo placenta transfer systeem was de foetus/moeder concentratie ratio na 4-uur reeds 0,47 waarbij de concentratie dicht lag bij in vivo niveaus (Frederiksen et al., 2010).

Op Vlaams niveau hebben we informatie over de blootstelling van jongeren aan BDE-47 op basis van FLEHSII, 2007-2011, en FLEHSIV, 2016-2020 (Tabel 11). Deze zouden als proxy kunnen gebruikt worden voor concentraties in serum van de moeder.

Tabel 11. Verdeling van BDE-47 in het bloed (ng/g vet) van jongeren uit FLEHSII en FLEHSIV.

	n	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
FLEHSII	210	0,273	0,292	0,340	0,385	0,994	1,569	2,193	25,210
FLEHSIV	415	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,40	0,80	1,20	/

LOQ = 1 ng/L.

→ **Impactberekening (DALYs/jaar & Kost/jaar)**

De impactberekening is weergegeven in Tabel 12.

Tabel 12. Berekening kosten en DALYS voor blootstelling aan BDE47 en IQ-verlies (centrale schatting; blootstelling = FLEHSIV).

Percentiel voor blootstelling	P75-P90	P90-P95	>P95
# Geboortes/jaar	9750	3250	=65000x0,05=3250
Blootstelling (ng/g) ^a	<1	1	1,2
IQ-verlies per kind			=log(1,2)x3,7=0,29
IQ-verlies			=0,29x3250=952
IQ-verlies totaal			=952
Kost/geval ^c			16458 ^b
Kosten/jaar in euro			=16458x952=1,57x10 ⁷
DALYS			=1,57x10 ⁷ /45000 ^c =348

a: Geen effect doorgerekend onder 1 ng/g.

b: Euro 2008 op basis van (Bellanger et al., 2013); lifetime cost.

c: op basis van 45000 euro per DALY voor intellectuele disability (Kassotis et al., 2020).

Op basis van bovenstaande berekening komen we tot een kost per jaar van 1,57x10⁷ euro of 348 DALYS. Rekening houdend met het betrouwbaarheidsinterval op de blootstelling-effect relatie komen we tot volgende inschatting (Tabel 13). De berekening voor FLEHSII werd op dezelfde manier als deze voor FLEHSIV uitgevoerd met het verschil dat de P95 van blootstelling in FLEHSII 2,19 ng/g is tegenover 1,2 ng/g in FLEHSIV (Tabel 11).

Tabel 13. Kosten & DALYS per jaar voor blootstelling aan BDE47 en IQ-verlies.

	Centraal	95% ondergrens	95% bovengrens
FLEHSII			
Kosten/jaar	1,41x10 ⁸	3,17x10 ⁷	2,51x10 ⁸
DALYS/jaar	3142	705	5571
FLEHSIV			
Kosten/jaar	1,57x10 ⁷	3,52x10 ⁶	2,78x10 ⁷
DALYS/jaar	348	78	617

3.2.2. MENTALE ACHTERSTAND KINDEREN EN PBDE-47

→ **Blootstelling-effect relatie**

De verdeling van IQ is een normale verdeling met gemiddelde 100 en standaarddeviatie 15. Wanneer het IQ onder de waarde van 70 komt, spreekt men van mentale achterstand (Figuur 4). Door blootstelling aan chemische stoffen (lood, kwik, organofosfaten, PBDEs etc.) kunnen personen met een IQ hoger dan 70 verschuiven naar een IQ lager dan 70. Het aantal personen dat deze shift maakt wordt verder berekend. De blootstelling-effect relatie als beschreven onder 3.2.1 werd toegepast.

→ **MoA & WoE**

Zie IQ-verlies.

→ **Blootstelling- en gezondheidsdata**

Zie IQ-verlies.

→ **Impactberekening (DALYs/jaar & Kost/jaar)**

De impactberekening is weergegeven in Tabel 14.

Tabel 14. Berekening kosten en DALYs voor blootstelling aan BDE47 en mentale achterstand (centrale schatting; blootstelling = FLEHSIV).

Percentiel voor blootstelling	P75-P90	P90-P95	>P95	
# Geboortes/jaar	9750	3250	=65000x0,05=3250	
Blootstelling (ng/g)	<1 ^a	1,00	1,20	
IQ-verlies per kind			=log(1,2)x3,7=0,29	
Aantal personen < 70 IQ punten			=NORMDIST(70;100;15;TRUE) ^b =2,28%	
Aantal personen <70 IQ punten met blootstelling PBDEs			=NORMDIST(70+0,29;100;15;TRUE)=2,38%	
Vershil			=2,38-2,28=0,11%	
Aantal attributieve gevallen			=0,11%x3250=3	
Totaal aantal attributieve gevallen				3
Kost/geval ^c				361000 ^c
Kosten/jaar in euro				=3x361000=1,26x10 ⁶
DALYs				=3x0,36x80 ^d =101

a: Geen effect doorgerekend onder 1 ng/g.

b: Aangenomen dat IQ normaal verdeeld is met gemiddelde 100 en stdev 15.

c: Euro 2010 op basis van (Bellanger et al., 2015); lifetime cost.

d: Ernst gelijk gesteld aan 0,36 (Hänninen et al., 2014) en duur 80 jaar.

Op basis van bovenstaande berekening komen we tot een kost per jaar van 1,26x10⁶ euro of 101 DALYs. Rekening houdend met het betrouwbaarheidsinterval op de blootstelling-effect relatie komen we tot volgende inschatting (Tabel 15). De berekening voor FLEHSII werd op dezelfde manier als deze voor FLEHSIV uitgevoerd met het verschil dat de blootstelling verschillend is (Tabel 11).

Tabel 15. Kosten & DALYs per jaar voor blootstelling aan BDE47 en mentale achterstand kinderen.

	Centraal	95% ondergrens	95% bovengrens
FLEHSII			
Kosten/jaar	925	201	1691
DALYs/jaar	1,16x10 ⁷	2,53x10 ⁶	2,12x10 ⁷
FLEHSIV			
Kosten/jaar	1,26x10 ⁶	2,79x10 ⁵	2,27x10 ⁶
DALYs/jaar	101	22	181

3.2.3. ADHD 4-JARIGEN EN PBDE-47

→ Blootstelling-effect relatie

Blootstelling-effect relaties zijn beschreven door (Gascon et al., 2011) en (Eskenazi et al., 2013). Gascon et al. rapporteren dat aanwezigheid boven de LOQ van BDE-47 concentraties in het postnatale serum (op 4j) gelijk was aan een RR van 1,8 voor een toename in risico op ADHD-symptomen (95% BI: 1,0 tot 3,2; n = 220) bij kinderen van 4 jaar oud. Eskenazi et al. rapporteren dat een 10-voudige toename in BDE-47 concentraties in het serum van de moeder tijdens de zwangerschap gelijk was aan een toename van 2,9 punten op de ADHD test (Conner's rating scale – maternal report (T-score); 95% BI: 0,7 tot 5,2; n = 266) bij hun kinderen op de leeftijd van 7 jaar. Bijkomend was een 10-voudige toename in BDE-47 concentraties in het serum van kinderen gelijk aan een toename van 4,6 punten op de ADHD test (95% BI: -0,4 tot 9,6; n = 219) op de leeftijd van 7 jaar. Deze resultaten tonen aan dat de postnatale periode een kwetsbare periode is voor de effecten van PBDEs aangezien proliferatie, differentiatie en synaptogenese in de cortex nog verder gaan tijdens de postnatale periode. De grootste hersengroei vindt in feite plaats gedurende 2 tot 3 jaar na de geboorte (Gascon et al., 2011).

De blootstelling-effect relatie vermeld in Gascon et al. (2011) (RR = 1.8 (95% BI: 1,0 tot 3,2)) bij detectie van BDE47 boven de LOQ in kinderen (LOQ = 2 ng/L) werd gebruikt in de berekening van de gezondheidsimpact door de groep van Trasande.

→ **MoA & WoE**

Zoals vermeld in sectie 3.2.1, interfereren PBDEs met de schildklierhormonen terwijl de schildklierwerking net essentieel is voor een normale neuro-ontwikkeling (Legler, 2008). In de studie van Gascon et al. 2011 werd er echter geen duidelijke associatie geobserveerd tussen postnatale PBDE-blootstelling en schildklierhormoon concentraties op de leeftijd van 4 jaar.

(Dingemans et al., 2010) vermelden dat gehydroxyleerde PBDE-47 metabolieten ook leiden tot verstoringen van het intracellulaire calcium dat zeer belangrijk is voor een correcte neuronale functie en ontwikkeling. Andere neurotoxische mechanismen als gevolg van blootstelling aan PBDEs, zijn oxidatieve stress en apoptose in de neuronen van de hippocampus (He et al., 2008) maar ook schadelijke effecten op de regulatie van het cytoskelet en neuronale verharding in de zich ontwikkelende cerebrale cortex (Alm et al., 2008).

Op basis van dierstudies werd het duidelijk dat naast het solitaire effect van PBDE-blootstelling ook mogelijks synergistische nadelige effecten, specifiek voor PBDEs en kwik, verantwoordelijk zijn voor de geobserveerde gezondheidseffecten (Fischer et al., 2008) (Fonnum and Mariussen, 2009). Dergelijke synergistische effecten zouden verder opgehelderd moeten worden in humane studies.

De groep van Trasande et al. beoordelen de WoE voor de blootstelling-effect relatie als laag tot middelmatig op basis van epidemiologische studies en sterk op basis van toxicologische studies.

→ **Blootstelling- en gezondheidsdata**

Kosten werden op EU-niveau ingeschat door (Bellanger et al., 2015). Blootstellingscijfers voor de EU die gebruikt werden zijn afkomstig van kinderen (4 jaar) in Spanje (Menorca cohort, (Gascon et al., 2011)). De Gascon studie identificeerde een OR van 1.8 in kinderen met detecteerbare (>LOQ) PBDE-47 concentraties (= 20%).

Vlaamse blootstellingscijfers zijn weergegeven in Tabel 11 in 3.2.1. In FLEHSII had 37% van de jongeren een waarde voor BDE47 boven de LOQ (3 ng/L). In FLEHSIV had 53% een waarde voor BDE47 boven de LOQ (1 ng/L). Voor de berekening werd aangenomen dat in 53% van de jongeren BDE bepaald kon worden.

De globale prevalentie van ADHD in 12-jarigen is 6,1% (Bellanger et al., 2015). Om de berekening te maken naar gezondheidsimpact per jaar werd de prevalentie beschouwd als een cumulatieve incidentie.

→ **Impactberekening (DALYs/jaar & Kost/jaar)**

Ongeveer 44% van de attributieve gevallen werden uitgesloten door mogelijke overlap met IQ problemen (Bellanger et al., 2015). De impactberekening is weergegeven in

Tabel 16.

Tabel 16. Berekening kosten en DALYs voor blootstelling aan BDE47 en ADHD (centrale schatting; blootstelling = FLEHSIV).

Percentiel voor blootstelling	
Percentage jongeren met BDE gedetecteerd	53%
RR ADHD op basis van Gascon et al. 2011	1,8
Populatie attributieve fractie	$=0,53 \times (1,8-1) / (0,53 \times (1,8-1) + 1) = 0,30$
Prevalentie als cumulatieve incidentie ^a	=6,1%
Aantal 4-jarigen	69371
Aantal achtergrond gevallen per jaar	$=69371 \times 6,1\% = 4232$
Aantal attributieve gevallen per jaar door PBDE-47	$=4232 \times 0,30 = 1260$
Correctie totaal aantal gevallen voor mogelijke overlap met IQ	$=1260 \times 0,55 = 693$
Kost per geval	77000 ^b
Kosten/jaar in euro	$=77000 \times 693 = 5,3 \times 10^7$
DALYs	$=693 \times 0,045 \times 35^c = 1091$

a: Volgens (Bellanger et al., 2015) is de prevalentie van ADHD (12-jarigen) gelijk aan 6,1% en kan deze beschouwd worden als een cumulatieve incidentie.

b: Gebaseerd op (Bellanger et al., 2015); Euro 2010; direct + indirect lifetime cost.

c: Ernst (0,045) gebaseerd op GBD (2017) en duur (35 jaar) geschat op basis van (Barbaresi et al., 2013) waarbij aangenomen wordt dat 1/3 van de kinderen gedurende heel zijn leven last zal ondervinden van ADHD.

Op basis van bovenstaande berekening komen we tot een kost per jaar van $5,3 \times 10^7$ euro of 1091 DALYs. Rekening houdend met het betrouwbaarheidsinterval op de blootstelling-effect relatie komen we tot volgende inschatting (Tabel 17).

Tabel 17. Kosten & DALYs per jaar voor blootstelling aan BDE47 en ADHD (blootstelling is FLEHSIV).

	Centraal	95% ondergrens	95% bovengrens
Kosten/jaar	$5,3 \times 10^7$	0	$9,6 \times 10^7$
DALYs/jaar	1091	0	1973

3.2.4. CRYPTORCHIDIE BORELINGEN EN PBDE-47

→ Blootstelling-effect relatie

De blootstelling-effect relatie is beschreven door (Main et al., 2007) (binationale studie Denemarken & Finland). In deze studie werden concentraties in borstmelk en de placenta beschouwd als proxies voor foetale blootstelling. De auteurs rapporteren dat per log eenheid toename in BDE-47 concentraties in borstmelk (als maat voor geaccumuleerde lichaamsbelasting van de moeder) het OR 5,6 (95% BI: 1,7 tot 18,6) voor cryptorchidie bij de zonen was. BDE-47 concentraties waren significant hoger bij jongens met cryptorchidie (mediaan 1,56 ng/g vet [95% BI: 0,45 tot 33,13] n = 62) dan bij de jongens zonder cryptorchidie (mediaan 1,12 ng/g vet [0,42 tot 12,87] n = 68). Bijkomend was het serum luteïniserend hormoon (LH) positief gecorreleerd met de BDE-47 concentraties in borstmelk ($r = 0,227$; $p < 0,027$).

→ MoA en WoE

Het testiculair dysgenese syndroom (TDS) omvat zowel congenitale cryptorchidie als een verstoorde zaadkwaliteit, hypospadie en testikelkanker en wordt veroorzaakt door genetische vatbaarheid of door hormonale- of omgevingsfactoren (Skakkebaek et al., 2001).

Prenatale blootstelling aan PBDEs kan een schadelijk effect hebben op de groei en differentiatie van de testikels *in utero*. BDE-47, BDE-9 en BDE-100 zorgen voor een competitieve binding op de androgeen receptor en BDE-47 inhibeert ook nog dihydrotestosteron-geïnduceerde transcriptionale activiteit (Stoker et al., 2005).

Aangezien het indalen van de testikels erg androgeen-afhankelijk is, wordt het nadelige effect van PBDEs op het indalen van de testikels veroorzaakt door hun antiandrogene eigenschappen. Bijkomend zijn BDE-47, BDE-100, BDE-75 en BDE-51 en hun gehydroxyeerde metabolieten ook nog eens zwakke oestrogenen (Meerts et al., 2001) (Legler, 2003). Dus de delicate balans tussen androgenen en oestrogenen kan aangetast worden bij de foetus als gevolg van blootstelling aan PBDEs.

De groep van Trasande et al. beoordelen de WoE voor de blootstelling-effect relatie als laag op basis van epidemiologische studies en sterk op basis van toxicologische studies.

→ **Blootstelling- en gezondheidsdata**

Kosten werden op EU-niveau ingeschat door (Hauser et al., 2015). De case-control studie van Main et al. 2007 werd gebruikt om ziektelast en kosten te berekenen. De populatieverdeling van PBDE in borstmelk in de EU werd geëxtrapoleerd van serum concentraties op basis van data van de systematische review van Mannetje et al. 2012 die een serum/melk ratio afleidde van gemiddeld 0,8.

De mediaan aan welke pasgeborenen (in EU) blootgesteld zijn, werd gelijkgesteld in de studie van Hauser et al. (2015) aan 3,25 ng BDE-47 /g borstmelk. Deze waarde werd gebruikt door Hauser et al. (2015) als referentie, m.a.w. er werd geen effect doorgerekend onder 3,25 ng/g. In een sensitiviteitsanalyse werd op basis van variabiliteit op de serum/melk ratio geen effect doorgerekend onder 1,78 ng/g (lower bound) en 6,02 ng/g (higher bound). In FLEHSIV was de P95 voor BDE-47 in serum van adolescenten gelijk aan 1,2 ng/g vet.

De globale prevalentie van cryptorchidie bij jongens is 1% (Hauser et al., 2015). Om de berekening te maken naar gezondheidsimpact per jaar werd de prevalentie beschouwd als een cumulatieve incidentie.

Voor Vlaamse blootstellingscijfers zie Tabel 11 in 3.2.1.

→ **Impactberekening (DALYs/jaar & Kost/jaar)**

Gezien de lage concentraties van BDE-47 in FLEHSII en FLEHSIV t.o.v. de blootstelling-effect relatie werd geen impact berekend.

3.2.5. TESTIKELKANKER MANNEN GEHELE BEVOLKING EN BDE-47, BDE-99 EN BDE-153

→ **Blootstelling-effect relatie**

Blootstelling-effect relatie is beschreven in de case-control studie van (Hardell et al., 2006). Testikelkanker komt voornamelijk voor bij jonge mannen. De auteurs rapporteren dat een toename in de som van drie PBDE-congeneren (BDE-47, BDE-99 en BDE-153) in het bloed van moeders boven een mediaan in de controlegroep (= 3,66 ng/g), leidt tot een toename van testikelkanker bij jongens met een OR van 2,5 (95% BI: 1,02 tot 6,0; n = 53). Het OR werd gebruikt als RR gezien de incidentie van testikelkanker in de Vlaams bevolking laag is.

→ **MoA & WoE**

Zie cryptorchidie. Chemicaliën die de androgene signalering beïnvloeden, zoals PBDEs, hebben een schadelijk effect op de testis ontwikkeling dat op termijn het risico op testikelkanker kan verhogen (Hauser et al., 2015).

De groep van Trasande et al. beoordelen de blootstelling-effect relatie als erg laag tot laag op basis van epidemiologische studies en zwak op basis van toxicologische studies. Ook EFSA vermeldt dat er zeer weinig bewijs is over de relaties tussen blootstelling aan BDE en testikelkanker (EFSA, 2011).

→ **Blootstelling- en gezondheidsdata**

Kosten werden op EU-niveau ingeschat door (Hauser et al., 2015). Blootstellingscijfers voor de EU die gebruikt werden zijn afkomstig van de case-control studie van (Hardell et al., 2006) waarbij de relatie tussen testikelkanker tot de som van BDE-47, BDE-99 en BDE-153 concentraties in het serum van de moeders (als proxy voor de blootstelling van het kind in het verleden) werd onderzocht. In de berekening werden enkel blootstellingcijfers en attributieve gevallen berekend voor een mediane blootstelling $\geq 3,66$ ng/g vet. In FLEHSIV had 8% van de adolescenten een concentratie $> 3,66$ ng/g voor de som van de drie PBDEs.

In het jaar 2015 waren er in Vlaanderen 213 gevallen van testikelkanker³. Deze worden meestal snel geopereerd gezien de mogelijkheid tot snelle uitzaaiing. De meeste mensen genezen hiervan na behandeling.

→ **Impactberekening (DALYs/jaar & Kost/jaar)**

De impactberekening is weergegeven in Tabel 18.

Tabel 18. Berekening kosten en DALYs voor blootstelling aan BDEs en testikelkanker (centrale schatting; blootstelling = FLEHSIV).

Perctiel voor blootstelling	
Percentage deelnemers FLEHSIV-som PBDE47, -99, -153 (ng/g) $> 3,66$ ng/g	8%
Odds ratio (OR) als RR	=2,5
Attributieve fractie	$=0,08 \times (2,5-1) / (0,08 \times (2,5-1) + 1) = 0,112$
Incidentie in Vlaanderen	213 ^a
Aantal gevallen door BDE	$=213 \times 0,112 = 24$
Kost per geval	124000 ^b
Kosten/jaar in euro	$=24 \times 124000 = 3,0 \times 10^6$
DALYs	$=24 \times 0,288 \times 2 = 14$

a: volgens AZG waren er in het jaar 2015 213 gevallen van testikelkanker in Vlaanderen.

b: Gebaseerd op (Hauser et al., 2015); direct + indirect + ongrijpbare lifetime cost.

c: Ernst (0,288) gebaseerd op GBD (2017) (primary therapy) en duur werd gelijk gesteld aan 2 jaar want de meeste mensen genezen hiervan na de behandeling.

Op basis van bovenstaande berekening komen we tot een kost per jaar van $2,95 \times 10^6$ euro of 14 DALYs. Rekening houdend met het betrouwbaarheidsinterval op de blootstelling-effect relatie komen we tot volgende inschatting Tabel 19).

Tabel 19. Kosten & DALYs per jaar voor blootstelling aan BDEs en testikelkanker.

	Centraal	95% ondergrens	95% bovengrens
Kosten/jaar	$2,95 \times 10^6$	0	$7,8 \times 10^6$
DALYs/jaar	14	0	36

³https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Cancer_Fact_Sheet_Testicular%20Cancer_2015.pdf

3.2.6. SUBFERTILITEIT MANNEN EN BLOOTSTELLING AAN PBDE-209

Deze studie behoort niet tot de reeks van publicaties van Trasande die de kosten van blootstelling aan endocriene stoffen op EU-niveau heeft ingeschat.

→ Blootstelling-effect relatie

Blootstelling-effect relatie werd beschreven door (Den Hond et al., 2015b) waarbij in een mannelijke case-control studie werd onderzocht of verhoogde blootstelling aan endocrien versturende stoffen zoals gebromeerde vlamvertragers geassocieerd was met een verhoogd voorkomen van mannelijke subfertiliteit.

Subfertiliteit werd in deze case-control studie gedefinieerd als een gestoorde spermakwaliteit op basis van Total Motile Count (TMC) van minder dan 20 miljoen/ml op basis van de WHO richtlijnen. De auteurs rapporteerden dat mannen met serum concentraties van BDE209 boven de LOQ een odds ratio (OR) hadden van 7,22 (95% BI: 1,03 tot 50,6; $p = 0,047$; $n = 163$) op subfertiliteit en dit na correctie voor leeftijd, BMI, roken, passief roken, opleidingsniveau en bloedvet. Bovendien werd aangetoond dat serum concentraties BDE209 \geq LOQ geassocieerd waren met een 33% lagere sperma motiliteit ($p = 0,02$) in vergelijking met serum concentraties BDE209 $<$ LOQ.

→ MoA & WoE

Gebromeerde vlamvertragers zouden neurotoxische effecten veroorzaken en endocrien versturend werken (Kiciński et al., 2012). Bij muizen werd aangetoond dat prenatale blootstelling aan BDE209 geassocieerd was met een gewijzigde testiculaire histopathologie, abnormaliteiten in het sperma en een kortere anogenitale afstand bij de nakomelingen (Tseng et al., 2008). (Den Hond et al., 2015b) vermelden ook dat hogere BDE209 concentraties geassocieerd zijn met lagere testosteron concentraties en er wordt gedacht dat BDE209 een inhibitor effect heeft op de testosteron productie in de Leydig cellen waardoor er subfertiliteit ontstaat.

Deze studie behoort niet tot de studies van de groep van Trasande en er is geen oordeel over de weight of evidence.

→ Blootstelling- en gezondheidsdata

BDE209 werd niet gemeten in de Vlaamse Steunpunt Campagnes en dus zijn Vlaamse blootstellingsdata niet beschikbaar.

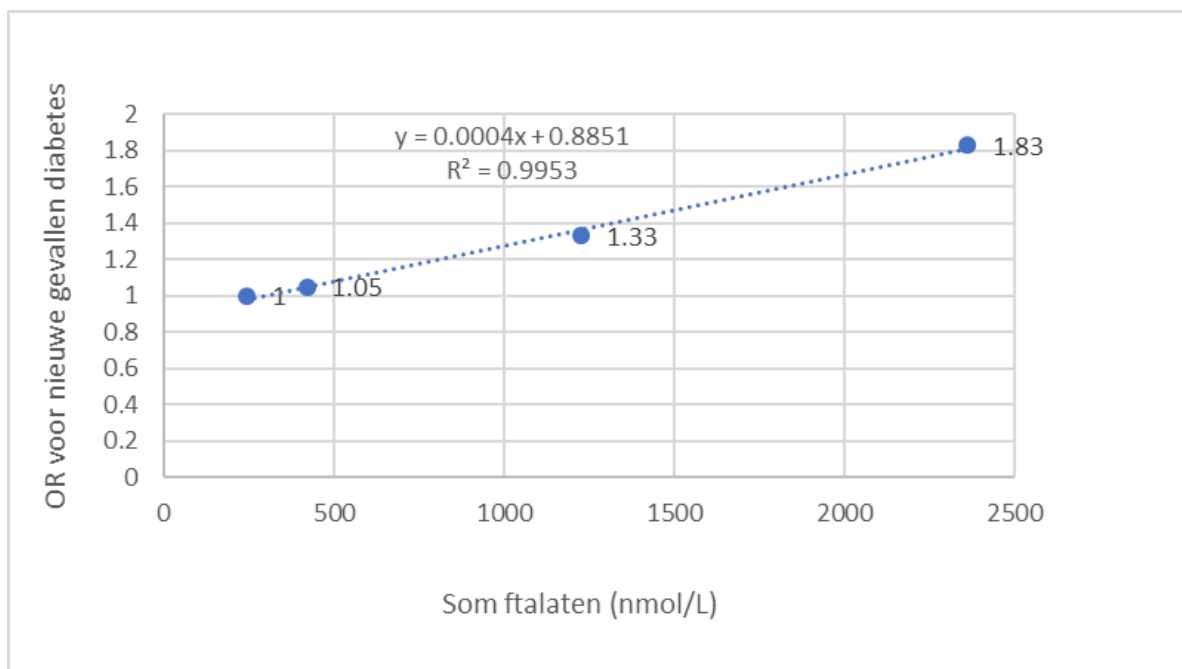
Blootstellingscijfers kunnen afgeleid worden op basis van de case-control studie. Hierbij had 5-12% van de cases en controls een detecteerbare concentratie van BDE-209 in het bloed. Omdat dit percentage zo laag is en omdat de studie dateert van 2007-2011 wordt voorgesteld de berekening niet te maken.

3.3. FTALATEN

3.3.1. DIABETES MELLITUS TYPE II IN 50-64-JARIGEN

→ Blootstellings-effect relatie

De blootstellings-effect relatie is afkomstig van de case-control studie ($n = 971$) van (Sun et al., 2014). Data zijn van de NHS (Nurses Health Study; gemiddelde leeftijd deelnemers 66 jaar) en NHSII (gemiddelde leeftijd deelnemers 46 jaar). Follow-up was 8-12 jaar en blootstelling aan ftalaten werden slechts éénmalig gemeten. Onderstaande figuur geeft het verloop van het OR in functie van de blootstelling aan voor de som van 8 ftalaatmetabolieten in urine vermeld in Legler et al. (2015) en gebaseerd op Sun et al. (2014). Er werd geen effect doorgerekend onder 242 nmol/L.



Figuur 6. OR voor diabetes mellitus type II en blootstelling aan ftalaten.

Lineaire regressie op basis van data vermeld in publicatie Legler et al. (2015) die de kosten berekend heeft op EU-niveau. Som van ftalaat metabolieten: MEP, MEHP, MEHHP, MECPP, MEOHP, MBzP, MBP en MiBP. Er is geen betrouwbaarheidsinterval gegeven. Kosten laagste en hoogste schatting waren identiek aan basisschatting. Voor de kostenberekening op EU-niveau, waren voor de blootstelling niet alle ftalaat metabolieten beschikbaar (enkel MEHP, MEHHP, MEOHP, MEP, MBzP, MnBP, MiBP).

→ MoA & WoE

Experimentele studies suggereren dat ftalaten een effect hebben op de lever en interfereren met het vet en glucose metabolisme door o.a. effecten op peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) (Desvergne et al., 2009). Ondanks de accumulerende evidentie van ftalaten op het glucose metabolisme in dierproeven, is het bewijs op basis van humane studies gelimiteerd (Sun et al., 2014). Recentere epidemiologische data tonen voor DEHP, DBP en DIBP middelmatige evidentie terwijl deze voor DINP, BBP en DEP slechts licht is (Radke et al., 2019).

Het panel van de groep van Trasande schatte de WoE op basis van de epidemiologische studie van Sun in als laag gezien de onzekerheid in blootstelling (slechts eenmalige meting) en de geringe beschikbaarheid van prospectieve studies. Vier in vivo studies ondersteunen het toxisch effect van blootstelling aan di-2-ethylhexylftalaat (DEHP) op het glucose en insuline metabolisme (Rajesh and Balasubramanian, 2014) en daarom catalogiseerde de groep van Trasande dit als sterke toxicologische evidentie voor een oorzakelijk verband.

→ Blootstelling- en gezondheidsdata

Ftalaten worden wereldwijd geproduceerd in grote hoeveelheden en worden bij iedereen gedetecteerd in urine (Calafat et al., 2008). Data voor ftalaten zijn beschikbaar in FLEHSIII & FLEHSIV (adolescenten). Enkel MECPP (mono(2-ethyl-5-carboxypentyl)ftalaat) werd niet gemeten. De som van MEHP, MEHHP, MEOHP, MBP, MBzP, MEP en MIBP wordt gegeven in onderstaande tabel.

Tabel 20. Blootstellingscijfers FLEHSIII en FLEHSIV.

Som ftalaten (nmol/L)	Geslacht	n	P10	P25	P50	P75	P90
FLEHSIII	Man	94	219,4	360,2	509,2	747,2	1034,7
	Vrouw	113	223,6	408,1	640,3	1280,0	3200,5
	Beiden	207	219,9	362,3	573,4	949,6	2446,9
FLEHSIV	Man	194	173,7	243,1	398,5	699,2	1311,6
	Vrouw	222	151,1	283,0	517,7	1015,8	2389,3
	Beiden	416	156,0	262,9	456,0	829,3	1943,4

Som van ftalaten (MEHP, MEHHP, MEOHP, MBP, MBZP, MEP en MiBP) in nmol/L. In FLEHSII werden MEP en MiBP niet gemeten.

Concentraties in adolescenten zouden kunnen gebruikt worden als proxy voor volwassenen. In het DEMOCOPHES project waren de gemeten ftalaatconcentraties gemiddeld een factor 1,4 hoger in kinderen (mediaan 8 jaar) t.o.v. hun moeder (mediaan 39 jaar) (Den Hond et al., 2015a). Ook in FLEHSII, waar ftalaatmetingen (geen MEP gemeten welke een relatief grote bijdrage heeft in de som) beschikbaar zijn voor volwassenen en adolescenten, zien we verschillen van dergelijke grote orde (factor 1,6). Dit leidt mogelijk tot een overschatting van de gezondheidsimpact berekening.

Wel blijkt dat de resultaten uit de vroegere DEMOCOPHES-studie in lijn liggen met data gemeten in FLEHSIV. DEMOCOPHES-data zijn echter niet representatief voor heel Vlaanderen en dateren ook al van rond het jaar 2011.

Tabel 21. Ftalaat concentraties in urine van moeders DEMOCOPHES studie.

GM (nmol/L)	P75	P90
Som ftalaat metabolieten*	1099	2088

*: MEHP, MEHHP, MEOHP, MBzP, MEP, MBP, MiBP; som van percentielen voor ieder ftalaat i.p.v. som van ftalaat metabolieten per persoon en daarvan verdeling. Bron: Landspecifieke statistische analyse resultaten, deliverable 17.

De incidentie van diabetes mellitus type II is ongeveer 1% in de leeftijdscategorie 50-64 jaar (cijfer INTEGO-databank, ICPC-2 code T-90). Ook in Nederland is in deze leeftijdscategorie de incidentie ongeveer 1 % (cijfers RIVM)⁴.

→ Impactberekening (DALYs/jaar & Kost/jaar)

De impactberekening is weergegeven in Tabel 22.

⁴<https://www.rivm.nl/bibliotheek/digitaaldepot/FactsheetDiabetes.pdf>

Tabel 22. Berekening kosten en DALYs voor blootstelling aan ftalaten en diabetes mellitus type II (centrale schatting; blootstelling = FLEHSIV).

Percentiel voor blootstelling	P50-P75	P75-P90	>P90	
Blootstelling man (nmol/L)	=average(398,52;699,15)=548,83	1005,38	1311,62	
Blootstelling vrouw (nmol/L)	=average(517,68;1015,79)=766,74	1702,54	2389,29	
Aantal mannen (50-64j) in percentiel	=0,25x696311=174078	104447	69631	
Aantal vrouwen (50-64j) in percentiel	=025x684984=171246	102748	68498	
OR man (als benadering RR)	=548,83x0,0004+0,8851=1,1 ^a	1,3	1,4	
OR vrouw (als benadering RR)	=766,74x0,0004+0,8851=1,2 ^a	1,6	1,8	
Attributieve fractie in percentiel man	=(1,1-1)/(1+(1,1-1))=0,09	0,22	0,29	
Attributieve fractie in percentiel vrouw	=(1,2-1)/(1+(1,2-1))=0,16	0,36	0,46	
Aantal nieuwe gevallen man	=174078/100x1=1741 ^b	1044	696	
Aantal nieuwe gevallen vrouw	=171246/100x1=1712 ^b	1027	685	
Aantal door ftalaten man	=0,09x1741=165	233	202	
Aantal door ftalaten vrouw	=0,16x1712=276	371	313	
Totaal gevallen door ftalaten man				=165+233+202=600
Totaal gevallen door ftalaten vrouw				=276+371+313=960
Totaal gevallen door ftalaten				=600+960=1560
Kost/geval				29600 ^c
Kosten/jaar				=1560x29600=4,62x10 ⁷
DALYs/jaar				=1560x3,9=6085 ^d

a: Er werd geen effect doorgerekend onder 242 nmol/L.

b: 1% op basis van INTEGO en cijfers in Nederland.

c: Legler et al. 2015; Euro 2010; direct lifetime cost.

d: 3,9 jaar verlies aan levensverwachting per diabetes geval (Hoeymans et al., 2010); geen rekening gehouden met morbiditeit.

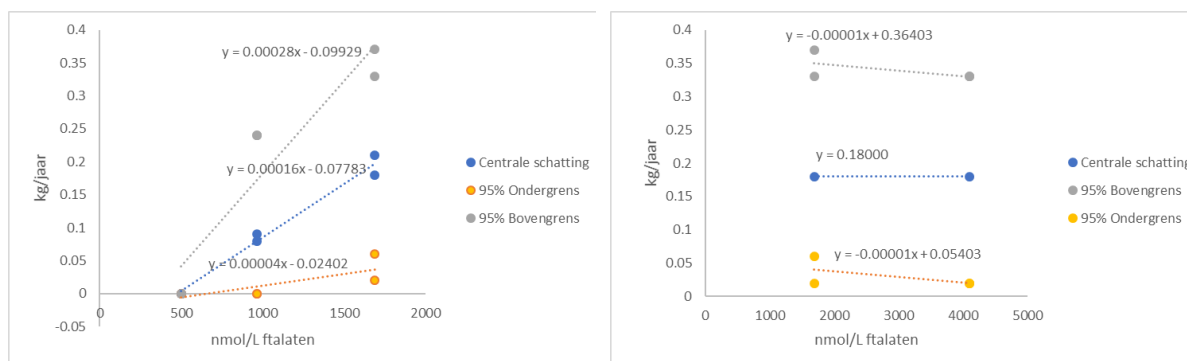
Op basis van bovenstaande berekening komen we tot een kost per jaar van 4,62x10⁷ euro of 6085 DALYs. Rekening houdend met het betrouwbaarheidsinterval op de blootstelling-effect relatie komen we tot volgende inschatting (Tabel 23). De berekening voor FLEHSIII werd op dezelfde manier als deze voor FLEHSIV uitgevoerd op basis van de data van FLEHSIII in Tabel 20.

Tabel 23. Kosten (euro, 2010) & DALYs per jaar voor blootstelling aan ftalaten en diabetes mellitus type II.

	Centraal	95% ondergrens	95% bovengrens
FLEHSIII			
Kosten/jaar	5,19x10 ⁷	5,19x10 ⁷	5,19x10 ⁷
DALYs/jaar	6844	6844	6844
FLEHSIV			
Kosten/jaar	4,62 x10 ⁷	4,62x10 ⁷	4,62x10 ⁷
DALYs/jaar	6085	6085	6085

3.3.2. OBESITAS 50-64-JARIGEN→ **Blootstelling-effect relatie**

De blootstelling-effect relatie die gebruikt wordt door de groep van Trasande is deze van (Song et al., 2014) waarbij de evolutie in het gewicht van vrouwen opgevolgd werd voor 10 jaar (prospectieve studie; Nurses Health Study). Een blootstelling van 500 nmol/L voor de som concentratie van 8 ftalaten werd als referentie aanschouwd.



Figuur 7. Toename in lichaamsgewicht per jaar bij vrouwen in functie van urinaire som concentratie ftalaten (Nurses Health Study).

Blootstelling-effect relatie gebaseerd op Song et al. (2014). Ftalaat metabolieten in rekening gebracht: MEHP, MEHHP, MEOHP, MCEPP, MBzP, MEP, MBP, MiBP. Vanaf 1700 nmol/L tot 4100 nmol/L is de toename constant.

→ **MoA & WoE**

Toxicologische studies geven aan dat er effecten zijn van ftalaten op peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR α and PPAR γ) (Hurst and Waxman, 2003) welke een rol spelen in de vorming van vetcellen en het vetmetabolisme.

De groep van Trasande schatten de weight of evidence op basis van epidemiologische studies in als laag (slechts 1 prospectieve studies en meerder crosssectionele studies) maar op basis van toxicologische studies als sterk.

In de studie van Legler et al. 2015 (Trasande groep) werd enkel obesitas door blootstelling aan ftalaten berekend voor vrouwen. Echter er zijn ook aanwijzingen dat er niet enkel een toename is in gewicht bij vrouwen maar ook bij mannen (Stahlhut et al., 2007) (Buser et al., 2014).

→ **Blootstelling- en gezondheidsdata**

Blootstellingsdata: zie 3.3.1.

BMI kan gebaseerd worden op cijfers van Sciensano⁵. De gemiddelde BMI voor mannen (50-64 jaar) in België is 26 en voor vrouwen 25,5. De standaarddeviatie op de BMI kan gelijkgesteld worden aan 6 (zie (Legler et al., 2015)). Voor vrouwen kan een gemiddelde lengte aangenomen worden van 1,65 m en voor mannen 1,82 m.

→ **Impactberekening (DALYs/jaar & Kost/jaar)**

De impactberekening is weergegeven in Tabel 24.

⁵https://his.wiv-isp.be/nl/Gedeelde%20documenten/NS_NL_2013.pdf

Tabel 24. Berekening kosten en DALYs voor blootstelling aan ftalaten en obesitas (centrale schatting; blootstelling = FLEHSIV).

Percentiel voor blootstelling	Mannen			Vrouwen			
	P50-P75	P75-P90	>P90	P50-P75	P75-P90	>P90	
Blootstelling (nmol/L)	=average(399;699)=549	1005	1311	=average(518;1015)=766	1702	2389	
Gewichtstoename (kg/jaar)	=0,00016x549-0,07783=0,01 ^a	0,08 ^a	0,13 ^a	=0,00016x766-0,07783=0,04 ^a	0,18 ^a	0,18 ^a	
Lengte	1,82 ^b	1,82 ^b	1,82 ^b	1,65 ^b	1,65 ^b	1,65 ^b	
BMI toename per jaar	=0,01/1,82 ² =0,003	0,03	0,04	=0,04/1,65 ² =0,02	0,07	0,07	
Aantal 50-64-jarigen in percentiel	688912x0,25=172228	103337	68891	678410x0,25=169603	101762	67841	
Gemiddelde BMI	26 ^c	26 ^c	26 ^c	25,5 ^c	25,5 ^c	25,5 ^c	
Standaarddeviatie BMI	6 ^d	6 ^d	6 ^d	6 ^d	6 ^d	6 ^d	
% mensen met obesitas	=1-NORMDIST(30;26;6;TRUE)=25,25%	25,25%	25,25%	=1-NORMDIST(30;25,5;6;TRUE)=22,66%	22,66%	22,66%	
% mensen met obesitas zonder ftalaten	=1-NORMDIST(30+0,003;26;6;TRUE)=25,23%	25,12%	25,04%	=1-NORMDIST(30+0,02;25,5;6;TRUE)=22,58%	22,33%	22,33%	
Vershil (%)	=25,25%-25,23%=0,016%	0,13%	0,21%	=22,66%-22,58%=0,08%	0,33%	0,33%	
Attributief aantal gevallen	=0,016%x172228=28	138	146	140	336	224	
Attributief aantal gevallen man							=28+138+146=311
Attributief aantal gevallen vrouw							=140+336+224=700
Totaal attributief aantal gevallen							=311+700=1012
Kost/geval							289500 ^e
Totale kosten man							=311x289500=9,01x10 ⁷
Totale kosten vrouw							=700x289500=2,03x10 ⁸
Som kosten							9,01x10 ⁷ +2,03x10 ⁸ =2,93x10 ⁸
DALYs man							=311x5,1=1587
DALYs vrouw							=700x5,1=3572
DALYs totaal							=1587+3572=5159 ^f

a: Op basis van blootstelling-effect relatie Song et al. Maximale toename = 0,18 kg/jaar.

b: Voor mannen kan een gemiddelde lengte aangenomen worden van 1,82m en voor vrouwen 1,65m.

c: Voor mannen (50-64j) kan een gemiddelde BMI geselecteerd worden van 26 en voor vrouwen 25,5 (Sciensano).

d: De standaarddeviatie op de BMI kan gelijkgesteld worden aan 6 (Legler et al. 2015).

e: Legler et al. 2015; directe, indirecte en ongrijpbare lifetime cost; Euro 2010.

f: 5,1 jaar verlies aan gezonde levensjaren (Hoeymans et al., 2010).

Op basis van bovenstaande berekening komen we tot een kost per jaar van 2,93x10⁸ euro of 5159 DALYs. Rekening houdend met het betrouwbaarheidsinterval op de blootstelling-effect relatie komen we tot volgende inschatting (Tabel 25). De berekening voor FLEHSIII werd op dezelfde manier als deze voor FLEHSIV uitgevoerd op basis van de data van FLEHSIII in Tabel 20.

Tabel 25. Kosten (Euro 2010) & DALYs per jaar voor blootstelling aan ftalaten en obesitas.

	Centraal	95% ondergrens	95% bovengrens
FLEHSIII			
Kosten/jaar	3,10 x10 ⁸	7,02x10 ⁷	6,70 x10 ⁸
DALYs/jaar	5454	1237	11803
FLEHSIV			
Kosten/jaar	2,93x10 ⁸	6,32x10 ⁷	6,44x10 ⁸
DALYs/jaar	5159	1114	11338

3.3.3. AUTISME SPECTRUM STOORNIS (ASS OF ASD AUTISM SPECTRUM DISEASE) 8-JARIGEN

→ Blootstelling-effect relatie

De blootstelling-effect relatie is afkomstig van de prospectieve longitudinale studie van (Miodovnik et al., 2011). Deze geeft aan dat voor de som van de ftalaten met een laag molecuulgewicht (MMP, monomethylftalaat, MEP, monoethylftalaat, MBP, monobutylftaal, MiBP, monoisobutylftalaat), per log eenheid stijging de prenatale ftalaat blootstelling (gemeten in urine van de moeder) de Social Responsiveness Score (SRS; internationaal aanvaarde maat voor vaststelling ASD) stijgt met een factor 1,53 (95% BI: 0.25 tot 2.8). Het 10-24 blootstellingspercentiel (21,30 ng/ml) wordt beschouwd als referentie. De SRS is een maat voor ASD maar is geen diagnose voor autisme. SRS heeft een normale distributie met gemiddelde 30 en een standaarddeviatie van 17. Ernstige sociale beperkingen worden gedefinieerd als een SRS-waarde ≥ 75 . Op basis van de blootstelling-effect relatie kan berekend worden hoeveel gevallen door ftalaat blootstelling een waarde voor SRS ≥ 75 zullen krijgen.

→ MoA & WoE

De meeste studies over endocriene verstoring door ftalaten richten zich op antiandrogene effecten, maar epidemiologische en toxicologische studies tonen ook effecten op de schildklier. Een ratten studie rapporteerde significante effecten van DBP op het T₃ hormoon (O'Connor et al., 2002). Deze effecten geobserveerd in toxicologische studies (verlaagde schildklierhormoon concentraties) werden ook gezien in crosssectionele studies in de USA (Meeker and Ferguson, 2014) en in Denemarken bij jonge kinderen (Boas et al., 2010). De gevolgen van een disbalans in schildklierhormonen op neurologische effecten in nakomelingen zijn goed beschreven (Berbel et al., 2009). Dierproeven tonen ook aan dat disbalans in schildklierhormonen kunnen leiden tot permanente veranderingen in de cerebrale cortex, hetgeen ook vastgesteld wordt in kinderen met ASD (Román, 2007).

Er zijn slechts weinig epidemiologische studies beschikbaar voor deze relatie. De groep van Transande catalogiseert de WoE daarom hiervoor als laag. Op basis van toxicologische studies is de WoE voor causaliteit middelmatig.

→ Blootstelling- en gezondheidsdata

Blootstellingsdata gebruikt in de EU studie om de gezondheidsimpact van ASD in te schatten (Bellanger et al., 2015) zijn afkomstig van de DEMOCOPHES studies (serum in moeders). De som van de laag moleculairgewicht ftalaten werd geschat.

Blootstellingscijfers voor Vlaanderen (FLEHSIV) geven volgende blootstellingsdata voor adolescenten. Vergelijking tussen ftalaatconcentraties in adolescenten en volwassenen is gegeven in 3.3.1.

Tabel 26. Blootstelling aan laag molecuulgewicht ftalaten in FLEHSIV.

ng/mL	n	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
FLEHSIV	416	18	28	47	81	148	373	631

Som van MMP, MBP, MEP, MiBP in ng/mL. Blootstelling per individu (adolescent) en nadien verdeling gemaakt. (In FLEHSIII zijn er geen data beschikbaar voor MMP).

In Nederland is de prevalentie van autisme 62/10000. Per 10000 personen hebben 62 personen een autismespectrumstoornis (Versteegde et al., 2016). Deze cijfers komen overeen met wereldwijde schattingen (prevalentie van 0,62% (exclusie syndroom van Asperger) beschreven in de studie Hauser et al. (zie (Elsabbagh et al., 2012)).

In de studie van (Bellanger et al., 2015) werd de prevalentie van ASD (0,62% op leeftijd 8 jaar) beschouwd als een cumulatieve incidentie, m.a.w. blootstelling aan endocriene stoffen vindt plaats voor de leeftijd van 8 jaar en het aantal ASD gevallen accumuleert tot een prevalentie van 0,62%. Dit is overeenkomstig met cijfers uit Nederland⁶.

→ Impactberekening (DALYs/jaar & Kost/jaar)

In de studie van Bellanger et al. (2015), waarin de kosten voor de EU berekend werden, werd een correctie uitgevoerd om geen overlap met IQ-verlies te verkrijgen. De attributieve fractie werd gereduceerd met ongeveer 50%. De impactberekening is weergegeven in

Tabel 27.

Tabel 27. Berekening kosten en DALYs voor blootstelling aan ftalaten en autisme spectrum stoornis (centrale schatting; blootstelling = FLEHSIV).

Percentiel voor blootstelling	P0-P10	P10-P25	P25-P50	P50-P75	P75-P90	P90-P95	>P95
blootstelling (ng/mL)	18	31	=average(47;81)=64	115	261	502	631
Stijging in Responsiveness score		Ref ^a	=LOG(64)x1.53-LOG(31(=ref))x1.53=0,48 ^b	0,87 ^b	1,41 ^b	1,85 ^b	2,00 ^b
SRS > 75 met gemiddelde 30 en SD 17			=1-NORMDIST(75;30;17;TRUE)=0,41% ^c	0,41%	0,41%	0,41%	0,41%
SRS > 75 indien geen ftalaten			=1-NORMDIST(75+0,48;30;17;TRUE)=0,37%	0,35%	0,32%	0,29%	0,28%
Vershil in SRS			=0,41%-0,37%=0,033%	0,057%	0,089%	0,113%	0,121%
Schatting aantal kinderen 8 jaar oud in percentiel			=74654x0,25=18664	18664	11198	3733	3733
Aantal nieuwe gevallen/jaar door ftalaten			=18664x0,033%=6	11	10	4	5
Totaal aantal nieuwe gevallen/jaar door ftalaten							=6+11+10+4+5=36
Totaal aantal nieuwe gevallen/jaar door ftalaten met correctie vr overlap IQ							=36x0,5=18 ^d
Totaal aantal nieuwe gevallen/jaar							74654x0,62%=463 ^e
Kost/geval							629747 ^f
Kosten							=629747x18=1,12x10 ⁷
DALYs							=18x0,45x75=600 ^g

a: Het 10-25 blootstellingspercentiel wordt beschouwd als referentie.

b: Blootstelling-effect relatie beschreven door Miodovnik et al. 2011: (b = 1.53, 95% BI: 0.25–2.8).

c: SRS heeft een normale distributie met gemiddelde 30 en een standaard deviatie van 17. Ernstige sociale beperkingen worden gedefinieerd als een SRS-waarde ≥ 75 .

d: In de studie van Bellanger et al. (2015) werd een correctie uitgevoerd om geen overlap met IQ-verlies te verkrijgen, hierbij werd de attributieve fractie gereduceerd met ongeveer 50%.

e: In de studie van (Bellanger et al., 2015) werd de prevalentie van ASD (0,62% op leeftijd 8 jaar) beschouwd als een cumulatieve incidentie.

f: Bellanger et al. (2015); Euro 2010; Directe en indirecte lifetime cost.

⁶<https://www.logopedie.nl/nvlf/wp-content/uploads/sites/2/2020/06/De-prevalentie-en-incidentie-van-autismespectrumstoornissen.pdf>

g: Ernst (0,45) gebaseerd op Stouthard et al. 1997 en duur (75 jaar).

Op basis van bovenstaande berekening komen we tot een kost per jaar van $1,12 \times 10^7$ euro of 600 DALYs. Rekening houdend met het betrouwbaarheidsinterval op de blootstelling-effect relatie komen we tot volgende inschatting (Tabel 28).

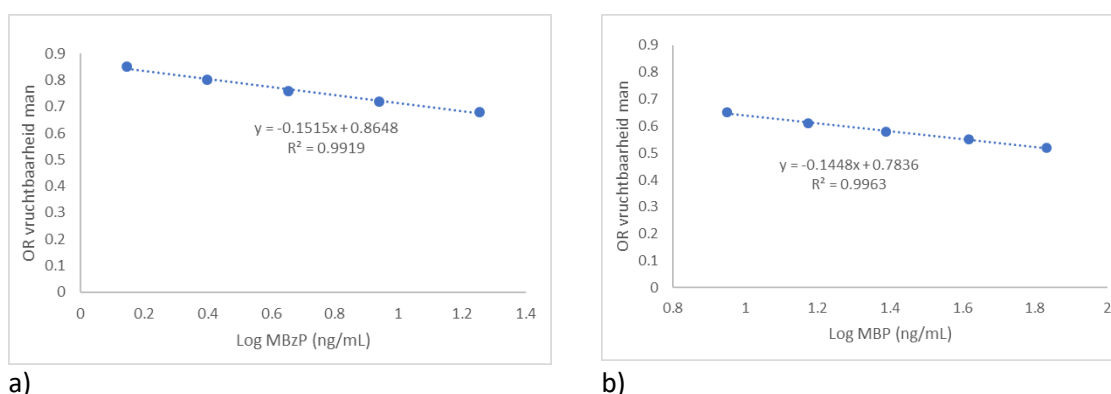
Tabel 28. Kosten (euro, 2010) & DALYs per jaar voor blootstelling aan ftalaten en autisme spectrum stoornis.

	Centraal	95% ondergrens	95% bovengrens
Kosten/jaar	$1,12 \times 10^7$	$1,98 \times 10^6$	$1,90 \times 10^7$
DALYs/jaar	600	106	1018

3.3.4. ONVRUCHTBAARHEID MANNEN 20-44-JARIGEN

→ Blootstelling-effect relatie

De blootstelling-effect relatie die gebruikt werd is deze van de “the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment [LIFE] Study” (Buck Louis et al., 2014; 505 koppels). De studie onderzoekt de associatie tussen ftalaatconcentraties in urine van mannen en de TTP (time to pregnancy) en de relatie met toepassing van ART (assisted reproductive technology) om zwanger te worden. ART is medisch aangewezen als de TTP groter is dan 12 maanden. Onderstaande figuur geeft het OR in functie van de concentratie MBzP en de concentratie MBP (op basis van data (Hauser et al., 2015)). Gezien onvruchtbaarheid van mannen een aandoening is die niet zelden voorkomt, kan een inschatting van het RR gemaakt worden op basis van de formule van Zhang (Zhang and Yu, 1998).



Figuur 8. Associatie tussen OR vruchtbaarheid man en concentratie MBzP (panel a) en associatie tussen OR en vruchtbaarheid man en concentratie MBP (panel b). Blootstelling-effect relaties op basis van data in studie Hauser et al. (2015). Op basis van data Buck Louis et al. (2014) ligt het 95% BI op ongeveer 17% van de centrale schatting.

Zowel MBzP als MBP zijn geassocieerd met lagere vruchtbaarheid bij mannen. In de studie van Hauser et al. (2015) werden ze beschouwd als additief mits een correctieterm om dubbeltelling uit te sluiten (10%).

→ MoA & WoE

Het is goed beschreven in de literatuur dat ftalaten anti-androgene eigenschappen hebben.

Verschillende humane studies tonen een associatie tussen verminderde zaadkwaliteit van mannen hoewel er ook heel wat studies zijn die deze link niet terugvinden. Verschillen in studiepopulatie kunnen mogelijk deels de verschillen in uitkomst verklaren. Op basis van humane studies werd de WoE voor causaliteit gecatalogiseerd als laag (Hauser et al., 2015). Hoewel een recente meta-analyse aantoonde dat voor blootstelling aan DBP & DEHP en effecten op mannelijke vruchtbaarheid meer evidentie is (Radke et al., 2019).

Toxicologische studies hebben al aangetoond dat de foetus in ontwikkelingsfase veel kwetsbaarder is voor blootstelling aan ftalaten en andere antiandrogene blootstellingen in vergelijking met volwassenen. Ook humane data tonen aan dat blootstelling van de foetus aan ftalaten kan leiden tot verminderde anogenitale afstand (Bornehag et al., 2015) en verminderde anogenitale afstand bij volwassenen is geassocieerd met verminderde zaad kwaliteit (Mendiola et al., 2011) en testosteron niveaus (Eisenberg et al., 2012).

Op basis van toxicologische studies werd de associatie tussen zaadkwaliteit en blootstelling aan ftalaten gecatalogiseerd als sterk. Mannelijke voortplanting wordt beïnvloed door blootstelling aan ftalaten tijdens de ontwikkelingsfase, hetgeen leidt tot verschillende negatieve effecten zoals verminderde anogenitale afstand, hypospadie (plasopening niet op top penis), cryptorchidie (ontbreken teelbal in balzak), verlaagd testosteron, verminderd aantal zaadcellen bij volwassenheid. Deze effecten worden waargenomen bij relatief hoge dosissen in toxiciteitsstudies.

→ Blootstelling- en gezondheidsdata

In de berekening van kosten voor de EU werden ftalaat concentraties in mannen gebaseerd op deze van de DEMOCOPHES-studie (moeders en kinderen). Het blootstellingspercentiel (P0-P10) werd beschouwd als referentie (geen effect van ftalaat concentratie). Concentraties van MBP en MBzP gemeten in FLEHS-campagnes in jongeren en adolescenten zijn gegeven in onderstaande tabellen. De concentraties ftalaten verschillen tussen adolescenten en volwassenen (zie ook 3.3.1).

Tabel 29. Concentratie MBzP in urine FLEHS campagnes.

µg/L	Leeftijdsgroep	%>LOQ	GM	P5	P10	P50	P90	P95
FLEHSII	Jongeren	100	31,906	7	8,8	29,5	115	163
	Volwassenen (20-40j)	100	17,948	2	4	21	66	93
FLEHSIII	Jongeren	100	5,40	1,05	1,29	5,25	21,72	28,44
FLEHSIV	Jongeren	98	2,60	0,4	0,70	2,30	15,10	34,70

Tabel 30 Concentratie MBP in urine FLEHS campagnes.

µg/L	Leeftijdsgroep	%>LOQ	GM	P5	P10	P50	P90	P95
FLEHSII	Jongeren	98	38,983	12	16	38,5	87	117
	Volwassenen (20-40j)	91	31,141	5	11	30	103	126
FLEHSIII	Jongeren	100	22,60	6,50	8,75	23,15	60,30	69,90
FLEHSIV	Jongeren	100	17,035	3,725	5,55	17,3	46,9	61,3

→ Impactberekening (DALYs/jaar & Kost/jaar)

Om te bepalen hoeveel blootstelling aan ftalaatconcentraties bij mannen de TTP (time to pregnancy) opschuift boven 12 maanden werden data over TTP en zwangerschap gebruikt van de studie van (Gnoth et al., 2003). Deze studie mat de TTP over een periode van 12 maanden. 92% van de vrouwen was zwanger binnen een periode van 12 maanden.

Tabel 31. Berekening kosten en DALYs voor blootstelling aan ftalaten en onvruchtbaarheid mannen (centrale schatting; blootstelling = FLEHSIV).

Percentiel voor blootstelling	P0-P10	P10-P50	P50-P90	P90-P95	>P95
MBzP (µg/L)	0,4	=average (0,7;2,3)= 1,5	8,7	24,9	34,7
MBP (µg/L)	3,725	=average (5,55;17,3)=11,4	32,1	54,1	61,3
OR MBzP vruchtbaarheid ^a	1,0	=log(1,5)x(-0,1515)+0,8648=0,84	0,72	0,65	0,63
OR MBP vruchtbaarheid ^a	1,0	=log(11,4)x(-0,1448)+0,7836=0,63	0,57	0,53	0,52

a: OR op basis van blootstelling-effect relatie Hauser et al. (2015).

Tabel 32. Vervolg berekening kosten en DALYs voor blootstelling aan MBzP en onvruchtbaarheid mannen (centrale schatting; blootstelling = FLEHSIV). Berekening shift in zwangerschapsduur.

Maand	Fractie zwanger ^a	Fractie zwanger op 100% gezet		P0-P10	P10-P50	P50-P90	P90-P95	>P95
			Fractie pop blootgesteld	0,1	0,4	0,4	0,05	0,05
			OR vruchtbaarheid ^b	1,00	0,84	0,72	0,65	0,63
			RR vruchtbaarheid ^c	1,00	=0,84/((1-8%)+(8%x0,84))=0,85	0,74	0,67	0,65
			Verschuiving maand zwangerschap door blootstelling ftalaten					
0	0,00	0,00		0,0	=0x1/0,85=0	0,0	0,0	0,0
1	0,45	=0,45/0,95=0,47		1,0	=1x1/0,85=1,2	1,4	1,5	1,5
2	0,60	0,63		2,0	=2x1/0,85=2,4	2,7	3,0	3,1
3	0,70	0,74		3,0	=3x1/0,85=3,5	4,1	4,5	4,6
4	0,75	0,79		4,0	=4x1/0,85=4,7	5,4	6,0	6,1
5	0,80	0,84		5,0	=5x1/0,85=5,9	6,8	7,4	7,7
6	0,82	0,86		6,0	=5x1/0,85=7,1	8,1	8,9	9,2
7	0,85	0,89		7,0	=7x1/0,85=8,2	9,5	10,4	10,8
8	0,86	0,91		8,0	=8x1/0,85=9,4	10,8	11,9	12,3
9	0,90	0,95		9,0	=9x1/0,85=10,6	12,2	13,4	13,8
10	0,91	0,96		10,0	=10x1/0,85=11,8	13,5	14,9	15,4
11	0,92	0,97		11,0	=11x1/0,85=13,0	14,9	16,4	16,9
12	0,95	1,00		12,0	=12x1/0,85=14,1	16,2	17,9	18,4
			Verschuiving maand zwangerschap door blootstelling ftalaten					
				0%	3% ^d	5%	5%	9%
			Gewogen gemiddelde op basis van blootstellingspercentielen					
				=0,1x0%+0,4x3%+0,4x5%+0,05x5%+0,05x9%=3,9%				

a: geschat op basis van figuur Gnoth et al. (2003).

b: zie vorige tabel.

c: RR berekend op basis van formule Zhang en Yu (1998). 8% van de vrouwen was niet zwanger binnen de 12 maanden (studie Gnoth).

d: Percentage van de vrouwen dat een TTP heeft > 12 maanden in het blootstellingspercentiel P10-P50 wordt geschat door te kijken naar hoeveel percent er een shift heeft naar > 12 maanden (in grijs gekleurd). In de derde kolom kan afgelezen worden dat dit om 3 % van de vrouwen gaat.

Tabel 33. Vervolg berekening kosten en DALYs voor blootstelling aan MBP en onvruchtbaarheid mannen (centrale schatting; blootstelling = FLEHSIV). Berekening shift in zwangerschapsduur.

Maand	Fractie zwanger ^a	Fractie zwanger op 100% gezet		P0-P10	P10-P50	P50-P90	P90-P95	>P95
			Fractie pop blootgesteld	0,1	0,4	0,4	0,05	0,05
			OR vruchtbaarheid ^b	1,00	0,63	0,57	0,53	0,52
			RR vruchtbaarheid ^c	1,00	=0,63/((1-8%)+(8%×0,63))=0,65	0,59	0,55	0,55
			Verschuiving maand zwangerschap door blootstelling ftalaten					
0	0,00	0,00		0,0	=0x1/0,65=0,0	0,0	0,0	0,0
1	0,45	0,47		1,0	=1x1/0,65=1,5	1,7	1,8	1,8
2	0,60	0,63		2,0	=2x1/0,65=3,1	3,4	3,6	3,7
3	0,70	0,74		3,0	=3x1/0,65=4,6	5,1	5,4	5,5
4	0,75	0,79		4,0	=4x1/0,65=6,2	6,8	7,2	7,3
5	0,80	0,84		5,0	=5x1/0,65=7,7	8,5	9,0	9,2
6	0,82	0,86		6,0	=6x1/0,65=9,2	10,2	10,8	11,0
7	0,85	0,89		7,0	=7x1/0,65=10,8	11,9	12,7	12,8
8	0,86	0,91		8,0	=8x1/0,65=12,3	13,7	14,5	14,7
9	0,90	0,95		9,0	=9x1/0,65=13,9	15,4	16,3	16,5
10	0,91	0,96		10,0	=10x1/0,65=15,4	17,1	18,1	18,3
11	0,92	0,97		11,0	=11x1/0,65=16,9	18,8	19,9	20,2
12	0,95	1,00		12,0	=12x1/0,65=18,5	20,5	21,7	22,0
			Verschuiving maand zwangerschap door blootstelling ftalaten					
				0%	9% ^d	9%	11%	11%
			Gewogen gemiddelde op basis van blootstellingspercentielen					
				=0,1x0%+0,4x9%+0,4x9%+0,05x11%+0,05x11%=8,3%				

a: geschat op basis van figuur Gnoth et al. (2003).

b: zie eerdere tabel met schatting OR.

c: RR berekend op basis van formule Zhang en Yu (1998). 8% van de vrouwen was niet zwanger binnen de 12 maanden (studie Gnoth).

d: Percentage van de vrouwen dat een TTP heeft > 12 maanden in het blootstellingspercentiel P10-P50 wordt geschat door te kijken naar hoeveel percent er een shift heeft naar > 12 maanden (in grijs gekleurd). In de derde kolom kan afgelezen worden dat dit om 9 % van de vrouwen gaat.

Tabel 34. Vervolg berekening kosten en DALYs voor blootstelling aan ftalaten en onvruchtbaarheid mannen (centrale schatting; blootstelling = FLEHSIV).

Parameter	
correctie vr overlap tussen MBP en MBzP	0,9 ^a
Percentage infertiliteit door blootstelling aan MBP en MBzP	$= (3,9\% + 8,3\%)^b \times 0,9 = 10,95\%$
Aantal kinderen geboren per jaar	65000
Aantal moeders	$= 65000 : 1,59^c = 40881$
Aantal gevallen onvruchtbaarheid/jaar	$= 40881 \times 1/6/2 = 3407^d$
Aantal gevallen door blootstelling ftalaten	$= 3407 \times 10,95\% = 373$
Kost/geval	7621 ^e
Kosten (euro/jaar)	$= 373 \times 7621 = 2,84 \times 10^6$
DALYs	$= 373 \times 0,056^f \times 50 = 1045$

a: Op basis van artikel Hauser et al. (2015).

b: zie eerdere tabellen.

c: gemiddeld 1,59 kinderen per vrouw⁷.

d: Subfertiliteit wordt gedefinieerd als de onmogelijkheid om binnen de 12 maanden zwanger te worden en de prevalentie is 10-15% van alle koppels in de Westerse wereld (Evers, 2002). Een multicenter studie van de WHO toonde aan dat in 20% het probleem was te wijten aan de man, 38% van de gevallen aan de vrouw, 27% van de abnormaliteiten was te wijten aan zowel de man als de vrouw en in de overblijvende 15% van de gevallen was er geen duidelijke oorzaak van subfertiliteit (de Kretser, 1997). Of 1/6 koppels heeft moeite met zwanger worden waarbij 30% te wijten is aan de man, 30% aan de vrouw en 30% aan beiden⁸.

e: directe kost (euro, 2010); Hauser et al. (2015).

f: ernstfactor op basis van (Gibb et al., 2015); duur 50 jaar omdat dit gedurende verdere leven wordt meegedragen.

Tabel 35. Kosten (euro, 2010) & DALYs per jaar voor blootstelling aan ftalaten en onvruchtbaarheid mannen (op basis van data adolescenten)

	Centraal	95% ondergrens	95% bovengrens
FLEHSII			
Kosten/jaar	$3,68 \times 10^6$	$3,68 \times 10^6$	$3,68 \times 10^6$
DALYs/jaar	1353	1353	1353
FLEHSIII			
Kosten/jaar	$3,12 \times 10^6$	$3,12 \times 10^6$	$3,12 \times 10^6$
DALYs/jaar	1147	1147	1147
FLEHSIV			
Kosten/jaar	$2,84 \times 10^6$	$2,84 \times 10^6$	$2,84 \times 10^6$
DALYs/jaar	1045	1045	1045

3.3.5. VERLAAGD TESTOSTERON BIJ 50-64-JARIGEN

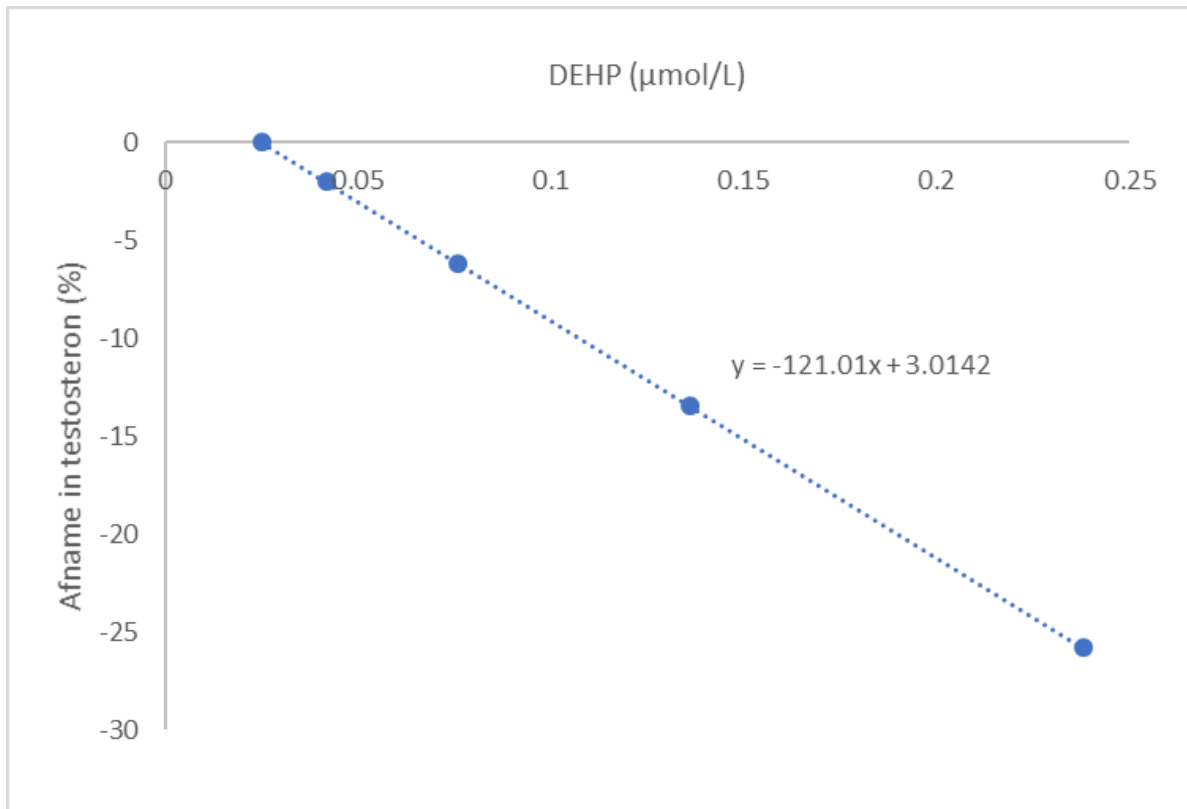
→ Blootstelling-effect relatie

Er werd gefocust op mannen in de algemene bevolking welke niet in een fertiliteitskliniek in behandeling waren omdat hier testosteron (T) niveaus sowieso al lager kunnen liggen. De blootstelling effect relatie voor verlaagd testosteron bij verhoogde urine concentraties van ftalaten is deze van (Meeker and Ferguson, 2014; studie US). De associatie werd gevonden tussen de som van totale DEHP-metabolieten en verlaagde T concentraties (in percent) voor 40-60-jarigen en MBP en verlaagde T concentraties (in percent).

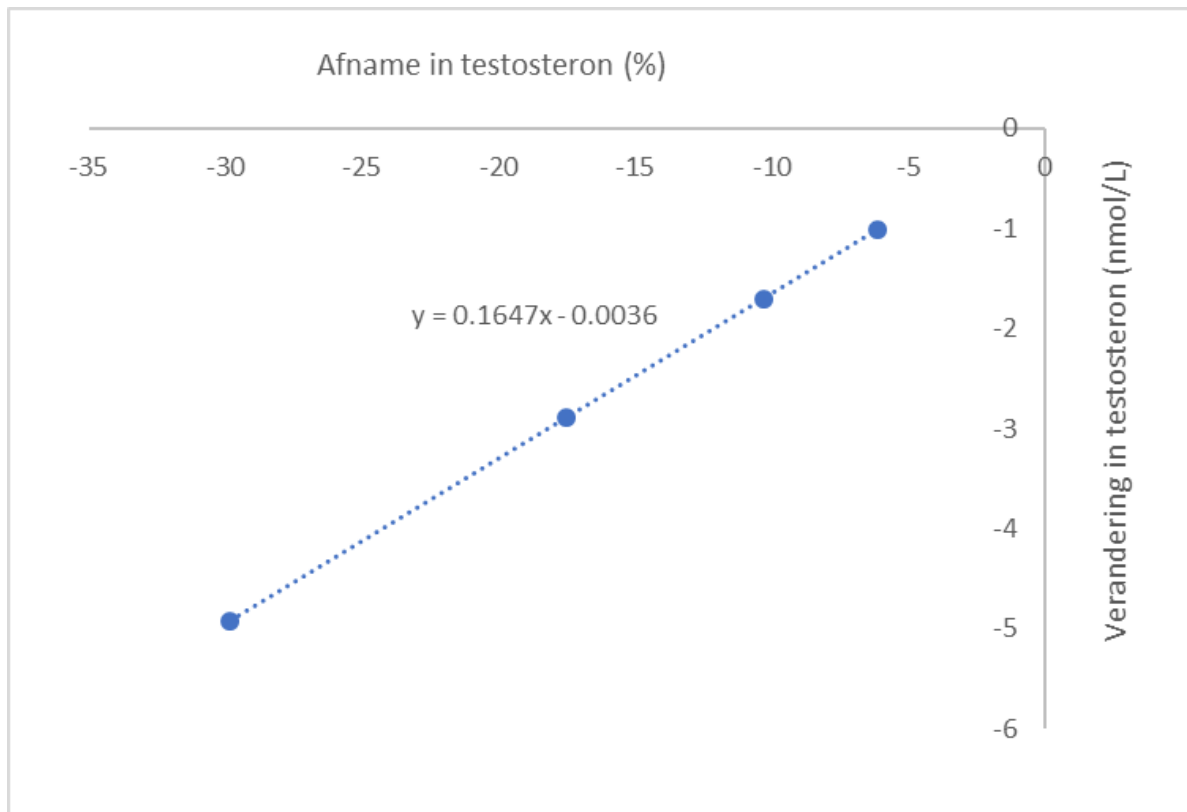
⁷<https://www.statistiekvlaanderen.be/nl/vruchtbaarheid>

⁸<https://plancoach.nl/zwanger/cijfers-over-onvruchtbaarheid-in-nederland/>

Gezien de concentraties van MBP veel hoger liggen in de EU vergeleken met de US, is het effect mogelijk groter dan in de geobserveerde blootstelling-effect relatie. Er werd een maximum gesteld van 4% afname in testosteron door blootstelling aan MBP. De kostenberekening op Europees niveau gebeurde in de studie van Hauser et al. (2015).



Figuur 9. Associatie tussen concentratie DEHP in urine en afname testosteron (%).
Blootstelling-effect relatie op basis van data vermeld in studie Hauser et al. (2015).



Figuur 10. Relatie tussen absolute afname in testosteron (nmol/L) en afname in testosteron (%). Relatie op basis van data vermeld in studie Hauser et al. (2015).

Het effect van DEHP en MBP werd als additief aanzien. Een afgenomen endogene testosteron productie is ook geassocieerd met een verhoogd mortaliteitsrisico, voornamelijk ten gevolge van cardiovasculaire aandoeningen volgens Hauser et al. 2015 en (Araujo et al., 2011). Een RR van 1,35 (95% BI: 1,13-1,62) werd gerapporteerd voor vervroegde sterfte per afname van 5,1 nmol/L testosteron in de meta-analyse van (Araujo et al., 2011).

→ MoA & WoE

Zoals beschreven voor verminderde vruchtbaarheid door blootstelling aan ftalaten bij mannen, is de foetus periode kritisch en zijn foetussen meer vatbaar voor effecten van ftalaten dan volwassenen. Humane data associëren blootstelling tijdens de foetusperiode met verminderde anogenitale afstand (Bornehag et al., 2015) en in volwassenen is verminderde anogenitale afstand geassocieerd met verminderde zaad kwaliteit (Mendiola et al., 2011) en verlaagde testosteron (Eisenberg et al., 2012). Het ontbreken van data over het tracken van anogenitale afstand van kind tot volwassenen besloot de studiegroep het effect van verlaagde testosteron door blootstelling aan ftalaten te catalogiseren als laag. Op basis van toxicologische data, bij relatief hogere ftalaatconcentraties, wordt dit effect (verlaagde testosteron) waargenomen waardoor de studiegroep de bewijslast als sterk catalogiseert (vooral voor DEHP, DBP).

Afgenomen testosteron concentraties bij mannen op oudere leeftijd leiden tot nadelige effecten op spierkracht, botmassa, postuur, intellectuele capaciteit en libido en kan geassocieerd zijn met een verhoogd risico op osteoporose, obesitas, type 2 diabetes, metabool syndroom, toegenomen inflammatoire biomerkers, dyslipidemie en cardiovasculaire aandoeningen, mogelijks leidend tot premature sterfte (Meeker and Ferguson, 2014; studie US). Een afgenomen endogene testosteron productie is ook geassocieerd met een verhoogd mortaliteitsrisico, voornamelijk ten gevolge van cardiovasculaire aandoeningen en Araujo et al. (2011) toonden aan dat lage testosteron concentraties geassocieerd zijn met een toegenomen risico op "all-cause" en cardiovasculaire sterfte.

→ **Blootstelling- en gezondheidsdata**

In de berekening van kosten voor de EU (Hauser et al., 2015) werden ftalaat concentraties in mannen gebaseerd op deze van de DEMOCOPHES-studie (moeders en kinderen). Concentraties van MBP en DEHP gemeten in FLEHS zijn gegeven in onderstaande tabellen. De concentraties ftalaten verschillen tussen adolescenten en volwassenen (zie ook 3.3.1).

Tabel 36. Concentratie som DEHP-metabolieten in urine in verschillende FLEHS-campagnes (resultaten in $\mu\text{mol/L}$ o.w.v. blootstelling-effect relatie).

$\mu\text{mol/L}$	Leeftijdscategorie	P5	P10	P50	P90	P95
FLEHSII	Jongeren	0,056	0,079	0,192	0,501	0,720
	Volwassenen (20-40j)	0,017	0,030	0,119	0,376	0,556
FLEHSIII	Jongeren	0,020	0,026	0,060	0,138	0,198
FLEHSIV	Jongeren	/	0,013	0,038	0,109	0,151

Tabel 37. Concentratie MBP in urine in verschillende FLEHS-campagnes (resultaten in $\mu\text{mol/L}$ o.w.v. blootstelling-effect relatie).

$\mu\text{mol/L}$	Leeftijdscategorie	%>LOQ	GM	P5	P10	P50	P90	P95
FLEHSII	Jongeren	98	0,2	0,054	0,072	0,173	0,392	0,527
	Volwassenen (20-40j)	91	0,1	0,023	0,05	0,135	0,464	0,568
FLEHSIII	Jongeren	100	0,1	0,029	0,039	0,104	0,272	0,315
FLEHSIV	Jongeren	100	0,07	0,017	0,025	0,078	0,211	0,276

 → **Impactberekening (DALYs/jaar & Kost/jaar)**

De impactberekening is weergegeven in Tabel 38.

Tabel 38. Berekening kosten en DALYs voor blootstelling aan ftalaten en verlaagd testosteron (centrale schatting; blootstelling = FLEHSIV).

Perctiel voor blootstelling	P0-P10	P10-P25	P25-P50	P20-P90	P90-P95	>P95	
DEHP ($\mu\text{mol/L}$)	0	=average(0,013;0,038)=0,03	0,03	0,07	0,13	0,15	
MBP ($\mu\text{mol/L}$)	0,02	=average(0,025;0,0779)=0,05	0,05	0,14	0,24	0,28	
MBP gerelateerde verandering in T, %	0	0	-4	-4	-4	-4	
DEHP gerelateerde verandering in T, %	0	=-121.01x0,03+3.0142=-0,07 ^a	-0,07	5,88	12,72	15,26	
Verandering in gemiddelde T, nmol/L	0	=(0+(-0,07))x0.1647-0.0036=-0,02 ^b	-0,69	1,64	-2,77	-3,19	
Mortaliteit RR ^c	1	=(1.35-1)/5.1x(-(-0,02))+1=1,00	1,05	1,11	1,19	1,22	
RR gewogen							=(1x0,1)+(1x0,15)+(1,05x0,25)+(1,11x0,4)+(1,19x0,05)+(1,22x0,05)=1,077
Aantal sterfgevallen 55-64-jarigen/jaar							=3026
Correctie voor natuurlijk overlijden							=3026x0,95=2875
Attributieve factor							=(1,077-1)/(1+(1,077-1))=0,072
Aantal sterfgevallen door verhoogde testosteron							=2875x0,072=207

Percentiel voor blootstelling	P0-P10	P10-P25	P25-P50	P20-P90	P90-P95	>P95	
Kost/geval							=320700 ^d
Kosten							=207x320700=6,63x10 ⁷
DALYs ^e							=207x20x1=4132

a: zie figuren hierboven.

b: zie figuren hierboven

c: Het RR voor vervroegde sterfte per afname van 5,1 nmol/L testosteron werd gelijk gesteld aan 1,35 (95% BI: 1,13-1,62) (Araujo et al., 2011).

d: indirect lifetime cost; euro, 2010.

e: ernst = 1 (mortaliteit) en duur 20 jaar gezien berekening gebeurd is voor 50-64-jarigen.

Op basis van bovenstaande berekening komen we tot een kost per jaar van 6,62x10⁷ euro of 4132 DALYs. Rekening houdend met het betrouwbaarheidsinterval op de blootstelling-effect relatie komen we tot volgende inschatting (Tabel 19).

Tabel 39. Kosten (euro, 2010) & DALYs per jaar voor blootstelling aan ftalaten en verlaagd testosteron (data adolescenten).

	Centraal	95% ondergrens	95% bovengrens
FLEHSII			
Kosten/jaar	2,43x10 ⁸	1,08x10 ⁸	3,58x10 ⁸
DALYs/jaar	15180	6760	15180
FLEHSIII			
Kosten/jaar	8,89x10 ⁷	3,52x10 ⁷	1.47x10 ⁷
DALYs/jaar	5547	2193	9145
FLEHSIV			
Kosten/jaar	6,63x10 ⁷	2,58x10 ⁷	1,11x10 ⁷
DALYs/jaar	4132	1608	6936

3.4. DDT

3.4.1. OVERGEWICHT 10-JARIGEN

→ Blootstelling-effect relatie

De blootstellings-effect relatie is afkomstig van (Iszatt et al., 2015) waarbij data samengenomen werden van 7 Europese geboortecohorten (Duisburg, ELFE, FLEHSI, GRD, HUMIS, Micalovce en PELAGIE) en waarbij blootstellingsdata voor p,p'-DDE beschikbaar waren (Monteiro and Victora, 2005). De auteurs rapporteerden dat een interkwartiel toename in p,p'-DDE concentraties in het navelstrengbloed (als proxy voor prenatale blootstelling) was geassocieerd met een significante toename met de groei (verandering in "weight-for-age z-score" tussen de geboorte en 24 maanden) van het kind; $\beta = 0,12$ (95% BI: 0,03 tot 0,22; n = 2487). Dus kinderen met een 388 ng/g vet hogere prenatale blootstelling wegen gemiddeld 160 gram meer op de leeftijd van 24 maanden dan hun leeftijdsgenoten.

In de studie van (Legler et al., 2015) werd de blootstelling-respons relatie van (Iszatt et al., 2015) gebruikt en groei gekwantificeerd als de verandering in "weight-for-age Z score" tussen de geboorte en 24 maanden. Deze blootstelling-respons relatie werd gebruikt om de schatting van attributief overgewicht naar de leeftijd van 10 jaar te extrapoleren. Als "cutpoint" waarde voor snelle groei werd een waarde van 0,67 voor de weight-for-age z-score gehanteerd zoals voorgesteld door (Monteiro and Victora, 2005).

De associatie tussen overgewicht op de leeftijd van 10 jaar en snelle gewichtstoename tijdens de kinderjaren werd beschreven door (Ong and Loos, 2006) (OR = 1.84).

→ **MoA & WoE**

DDT en DDE zijn geassocieerd met dysfunctie van het vetweefsel en DDT is een oestrogeen agonist en DDE een androgeen antagonist (Warner et al., 2013). Blootstelling aan DDT en DDE in de vroege ontwikkeling kan het gewicht beïnvloeden door ofwel een direct effect op adipocyten of door een indirect effect via verstoring van de endocriene feedback lus (Cooke and Naaz, 2004) (Diamanti-Kandarakis et al., 2009).

Perinatale blootstelling aan DDT beïnvloedt endocriene en neuronale systemen die op termijn mogelijks bijdragen tot de ontwikkeling van obesitas (Iszatt et al., 2015). Bijkomend kan DDT ook een effect hebben op het microbiom, het circadiaans ritme en het immuunsysteem die allen op hun beurt ook weer bijdragen tot het ontstaan van metabole aandoeningen (Legler et al., 2015). Endocrien versturende veranderingen in epigenetische processen zoals DNA-methylatie, modificaties van histonen en microRNAs zouden ook een rol spelen in de ontwikkeling van obesitas (Legler, 2013).

De groep van Trasande et al. beoordelen de blootstelling-effect relatie als matig op basis van epidemiologische studies en op basis van toxicologische studies.

→ **Blootstelling- en gezondheidsdata**

Kosten werden op EU-niveau ingeschat door (Legler et al., 2015). Voor de berekening van de ziektelast door Legler et al. 2015, werden de geboorten in de EU in 2010 verdeeld in percentielen. De laagste groep werd gezien als de referentie categorie zonder blootstelling en blootstellingsdata van (Iszatt et al., 2015) werden gebruikt.

Blootstellingsdata van p,p'-DDE zijn beschikbaar voor pasgeborenen en jongeren in FLEHSI, II en III. Hieruit blijkt dat de blootstelling tussen de twee leeftijdscategorieën gelijkaardig is. DDT is een stof die makkelijk doorheen de placenta gaat (Junqué et al., 2020).

Tabel 40. p,p'-DDE in jongeren en pasgeborenen van FLEHSI tot FLEHSIII.

ng/g vet		P50	P90
FLEHSI	Pasgeborenen	110	332
	Jongeren	94	336
FLEHSII	Pasgeborenen	78	192
	Jongeren	65	189
FLEHSIII	Pasgeborenen	61	173
	Jongeren	46	156
FLEHSIV	Jongeren	34	123

Op Vlaams niveau hebben we ook informatie over de blootstelling van jongeren (14-15-jarigen) aan p,p'-DDE op basis van FLEHSIV (Tabel 41). Deze zouden als proxy kunnen gebruikt worden voor pasgeborenen.

Tabel 41: Verdeling van p,p'-DDE in het bloed (ng/g vet) van jongeren uit alle FLEHS campagnes.

	n	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
FLEHSI	1679	34	43	61	94	163	336	525
FLEHSII	208	24	29	42	65	108	189	298
FLEHSIII	208	16	21	28	46	82	156	281
FLEHSIV	415	14	17	24	34	63	123	193

Volgens de website van Gezond Leven heeft 15% van de 10-13-jarigen overgewicht en 4% van de 10-13-jarigen obesitas⁹.

→ **Impactberekening (DALYs/jaar & Kost/jaar)**

De impactberekening is weergegeven in Tabel 42.

Tabel 42. Berekening kosten en DALYs voor blootstelling aan DDT en overgewicht (centrale schatting; blootstelling = FLEHSIV)

Percentielen voor blootstelling	P0-P10	P10-P25	P25-P50	P50-P90	P90-P95	>P95	
Blootstelling (ng/g)	14	=average(17;24)=21	29	73	158	193	
Verandering in weight-for-age-Z score ^a	=0,12/388x14=0,004	0,006	0,009	0,023	0,049	0,060	
Percentage met early infant weight gain ^b	=1-NORMDIST(0.67;0;1;TRUE)=25,14%	25,14%	25,14%	25,14%	25,14%	25,14%	
Percentage zonder blootstelling met early infant weight gain	=1-NORMDIST(0.67+0,004;0;1;TRUE)=25,01%	24,94%	24,86%	24,43%	23,61%	23,28%	
Verskil	24,14%-25,01%=0,14%	0,20%	0,29%	0,72%	1,53%	1,86%	
AF overgewicht op 10 jaar volgens Ong en Loos bij infant rapid weight gain (OR als RR) ^c	(1,84-1)/(1+(1,84-1))=0,46	0,46	0,46	0,46	0,46	0,46	
Aantal 10-jarigen in percentiel	=74654x0,1=7465	11198	18664	29862	3733	3733	
Prevalentie 10-jarigen overgewicht ^d	4%	4%	4%	4%	4%	4%	
Aantal 10-jarigen overgewicht door DDT	=0,14%x0,46x7465x4%=<1	<1	1	4	1	1	
Totaal aantal 10-jarigen met overgewicht door DDT							=<1+<1+1+4+1+1=8
Kost/geval							15820 ^e
Kosten							=8x15820=1,23x10 ⁵
DALYs							8x2,1=16 ^f

a: een interkwartiel toename in p,p' -DDE concentraties in het navelstrengbloed (388 ng/g vet; als proxy voor prenatale blootstelling) was geassocieerd met een significante toename met de groei (verandering in "weight-for-age z-score" tussen geboorte en 24 maanden) van het kind op de leeftijd van 24 maanden; $\beta = 0,12$ (95% BI: 0,03 tot 0,22; $n = 2487$); Iszatt et al., 2015.

b: als "cutpoint" waarde voor snelle groei werd een waarde van 0,67 voor de weight-for-age z-score gehanteerd zoals voorgesteld door (Monteiro and Victora, 2005).

c: De associatie tussen overgewicht op de leeftijd van 10 jaar en snelle gewichtstoename tijdens de kinderjaren werd beschreven door (Ong and Loos, 2006) (OR = 1.84).

d: Volgens de website van Gezond Leven heeft 4% van de 10-13-jarigen obesitas.

e: Legler et al. 2015; Euro 2010; direct lifetime cost.

f: 2,1 jaar verlies gezonde levensjaren voor overgewicht (Hoeymans et al., 2010).

Op basis van bovenstaande berekening komen we tot een kost per jaar van $1,23 \times 10^5$ euro of 16 DALYs. Rekening houdend met het betrouwbaarheidsinterval op de blootstelling-effect relatie komen we tot volgende inschatting (Tabel 43).

⁹<https://www.gezondleven.be/themas/voeding/cijfers/cijfers-gegewicht#:~:text=Bij%20de%20leeftijdsgroep%20van%20de,bijna%205%2C4%25%20obesitas.>

Tabel 43. Kosten (euro, 2010) & DALYs per jaar voor blootstelling aan DDT en overgewicht.

	Centraal	95% ondergrens	95% bovengrens
FLEHSI			
Kosten/jaar	3,25x10 ⁵	8,31x10 ⁴	5,82x10 ⁵
DALYs/jaar	43	11	77
FLEHSII			
Kosten/jaar	2,02x10 ⁵	5,11x10 ⁴	3,65x10 ⁵
DALYs/jaar	27	7	48
FLEHSIII			
Kosten/jaar	1,62x10 ⁵	4,11x10 ⁴	2,94x10 ⁵
DALYs/jaar	22	5	39
FLEHSIV			
Kosten/jaar	1,23x10 ⁵	3,11x10 ⁴	2,24x10 ⁵
DALYs/jaar	16	4	30

3.4.2. DIABETES MELLITUS TYPE II 50-64-JARIGEN

→ Blootstelling-effect relatie

De blootstellings-effect relatie is o.a. beschreven door (Turyk et al., 2009). Deze auteurs onderzochten of er een relatie was tussen de incidentie van type 2-diabetes en blootstelling aan DDT in een cohorte van volwassenen die vis consumeren die gevangen werd in de Grote Meren in de USA. De deelnemers werden onderverdeeld in tertielen op basis van de DDE-concentratie in hun bloed (ng/g vet): < LOD tot 2,2; 2,3 tot 5,3 en 5,4 tot 49,2 met een incidentie (gevallen/jaar) van respectievelijk 0,0015; 0,009 en 0,017. DDE was inderdaad significant geassocieerd met de incidentie voor diabetes mellitus type II ($p < 0,05$). De auteurs rapporteerden dat één tertiel toename in DDE in het bloed van volwassen gelijk was aan een "incidence rate ratio" van 2,01 (95% BI: 1,20 tot 3,66; $n = 471$). Verder was de incidence rate ratio 5,5 (95% BI: 1,2 tot 25,1; $n = 162$) voor het tertiel 2,3 tot 5,3 ng/g vet en 7,1 (95% BI: 1,6 tot 31 p; $n = 156$) voor het tertiel 5,4 tot 49,2 ng/g vet.

(Wu et al., 2013) onderzochten ook de relatie tussen DDT en type 2-diabetes en ook deze relatie was positief maar echter borderline niet significant. De meta-analyse van Wu et al. 2013 werd verder gebruikt als hoofdanalyse in de studie om de kosten op EU-niveau in te schatten, de studie van (Turyk et al., 2009) als sensitiviteitsanalyse.

Kosten gerelateerd aan diabetes mellitus type II en blootstelling aan DDT werden berekend in de studie van Legler et al. (2015). Om deze kosten van diabetes geassocieerd met blootstelling aan DDE te berekenen, werd het pooled OR dat berekend werd in de meta-analyse van (Wu et al., 2013), voor de associatie tussen diabetes en hoge versus lage concentraties aan p,p'-DDE (OR = 1,25; 95% BI: 0,94 tot 1,66), gebruikt samen met een ratio van 3,1 gevallen per 1000 personen-jaren ("Design and cohort description of the InterAct Project: an examination of the interaction of genetic and lifestyle factors on the incidence of type 2 diabetes in the EPIC Study," 2011). Dit resulteert in jaarlijks 0,0008 ($3,1/1000 \times 0,25 = 0,0008$) extra gevallen per persoon door blootstelling aan een hoge concentratie van p,p'-DDE. In de paper van Legler et al. (2015) wordt dit aantal extra gevallen toegepast vanaf 5 ng/mL p,p'-DDE.

In een sensitiviteitsanalyse op basis van de blootstelling-effect relatie van Turyk et al. (2009) werd door Legler et al. uitgegaan van 0,0155 extra gevallen vanaf 5 ng/mL p,p'-DDE.

→ **MoA & WoE**

De biochemische mechanismen die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van diabetes bij blootstelling aan organochloorpesticiden zoals DDT, zijn nog onduidelijk. Waarschijnlijk ligt weefsel-specifieke up- of downregulatie van bepaalde genen, die mogelijk glucose intolerantie promoten, aan de basis van de ontwikkeling van diabetes (Al-Othman et al., 2015). Het al is geweten dat de toxische effecten van organochloorpesticiden veroorzaakt worden door binding met de aryl waterstofkoolstof receptor (AhR). In de literatuur wordt gesuggereerd dat deze receptor het ontstaan van diabetes kan promoten door antagonisme van PPARs en deze zijn normaliter gelinkt met cellulaire proliferatie, differentiatie en apoptose maar ook met obesitas, diabetes, atherosclerose, inflammatie, kanker en veroudering (Remillard and Bunce, 2002). Bijkomend kan het diabetogene effect van organochloorpesticiden ook veroorzaakt worden door AhR-onafhankelijke oxidatieve stress en/of mitochondriale disfunctie waar van beiden geweten is dat ze een belangrijke rol spelen in de etiologie van diabetes (Wallace, 2005). Tenslotte kan diabetes ook gepromoot worden door de immunotoxische effecten van organochloorpesticiden via de binding met oestrogene receptoren (Wang et al. 2007). Als gevolg van deze binding ontstaat er een chronische ontsteking, een afname in de mitochondriale functie en vetzuuroxidatie en een toegenomen lipolyse en al deze voornoemde effecten zijn gerelateerd met het insuline resistentie syndroom (Guilherme et al., 2008).

De groep van Trasande et al. beoordelen de WoE van de blootstelling-effect relatie als laag op basis van epidemiologische studies en gemiddeld op basis van toxicologische studies.

→ **Blootstelling- en gezondheidsdata**

Kosten werden op EU-niveau ingeschat door (Legler et al., 2015). De populatie 50-64-jarigen werd verdeeld in percentielen en de laagste groep werd verondersteld om niet blootgesteld te zijn. Data van pasgeborenen werden gebruikt (Casas et al., 2015) en concentraties van p,p'-DDE werden geconverteerd naar volwassenen.

Op Vlaams niveau hebben we informatie over de blootstelling van volwassenen (50-65-jarigen) aan DDE in het bloed (ng/L) op basis van FLEHSIII, 2012-2015, beschikbaar (Tabel 44).

Tabel 44: Verdeling van DDE in het bloed (ng/L) van volwassenen (50-65 jaar) van FLEHSI en FLEHSIII.

ng/L	n	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
FLEHSI	1583	538	823	1600	2920	5600	9952	13000
FLEHSIII	206	251	330	719	1370	2442	4280	6011

De incidentie van diabetes mellitus type II is ongeveer 1% in de leeftijdscategorie 50-64 jaar (cijfer INTEGO-databank, ICPC-2 code T-90). Ook in Nederland is in deze leeftijdscategorie de incidentie ongeveer 1 % (cijfers RIVM)¹⁰.

→ **Impactberekening (DALYs/jaar & Kost/jaar)**

De impact berekening is weergegeven in

¹⁰<https://www.rivm.nl/bibliotheek/digitaaldepot/FactsheetDiabetes.pdf>

Tabel 45.

Tabel 45. Berekening kosten en DALYs voor blootstelling aan DDT en diabetes (centrale schatting; blootstelling = FLEHSIII).

Percentiel voor blootstelling	P0-P10	P10-P25	P25-P50	P50-P90	P90-P95	>P95	
Blootstelling (ng/mL)	0,25	0,53	1,05	2,68	=average(4280;6011)/1000=5,15	6,01	
50-64-jarigen in percentiel	138129	207194	345323	552518	=1381295x0,05=69064	69064	
Aantal attributieve gevallen op basis van Wu p,p'-DDE per jaar	0,0000 ^a	0,0000 ^a	00000 ^a	0,0000 ^a	=IF(blootstelling>=5;0.0008;0) =0,0008 ^a	0,0008 ^a	
Aantal attributieve gevallen	0	0	0	0	=69064x0,0008=55	55	
Totaal aantal attributieve gevallen							=55+55=111
kost/geval							29600 ^b
Kosten							=111x29600 =3,27x10 ⁶
DALYs							=111x3,9=431 ^c

a: Het pooled OR dat berekend werd in de meta-analyse van (Wu et al., 2013), voor de associatie tussen diabetes en hoge versus lage concentraties aan p,p'-DDE (OR = 1,25; 95% BI: 0,94 tot 1.66) werd gebruikt samen met een ratio van 3,1 gevallen per 1000 personen-jaren. Dit resulteert in jaarlijks 0,0008 (3,1/1000 x 0,25 = 0,0008) extra gevallen per persoon door blootstelling aan een hoge concentratie van p,p'-DDE. In de paper van Legler et al. (2015) wordt dit aantal extra gevallen toegepast vanaf 5 ng/mL p,p'-DDE.

b: Legler et al. 2015; direct lifetime cost; Euro 2010.

c: 3,9 jaar verlies levensjaren voor diabetes (Hoeymans et al., 2010); geen rekening gehouden met morbiditeit.

Op basis van bovenstaande berekening komen we tot een kost per jaar van 3,27x10⁶ euro of 431 DALYs. Rekening houdend met het betrouwbaarheidsinterval op de blootstelling-effect relatie komen we tot volgende inschatting (Tabel 46).

Tabel 46. Kosten (Euro 2010) & DALYs per jaar voor blootstelling aan DDT en diabetes.

	Centraal	95% ondergrens	95% bovengrens
FLEHSI			
Kosten/jaar	1,64x10 ⁷	1,64x10 ⁷	1,64x10 ⁷
DALYs/jaar	2155	2155	2155
FLEHSIII			
Kosten/jaar	3,27x10 ⁶	3,27x10 ⁶	3,27x10 ⁶
DALYs/jaar	431	431	431

3.5. BISFENOL-A

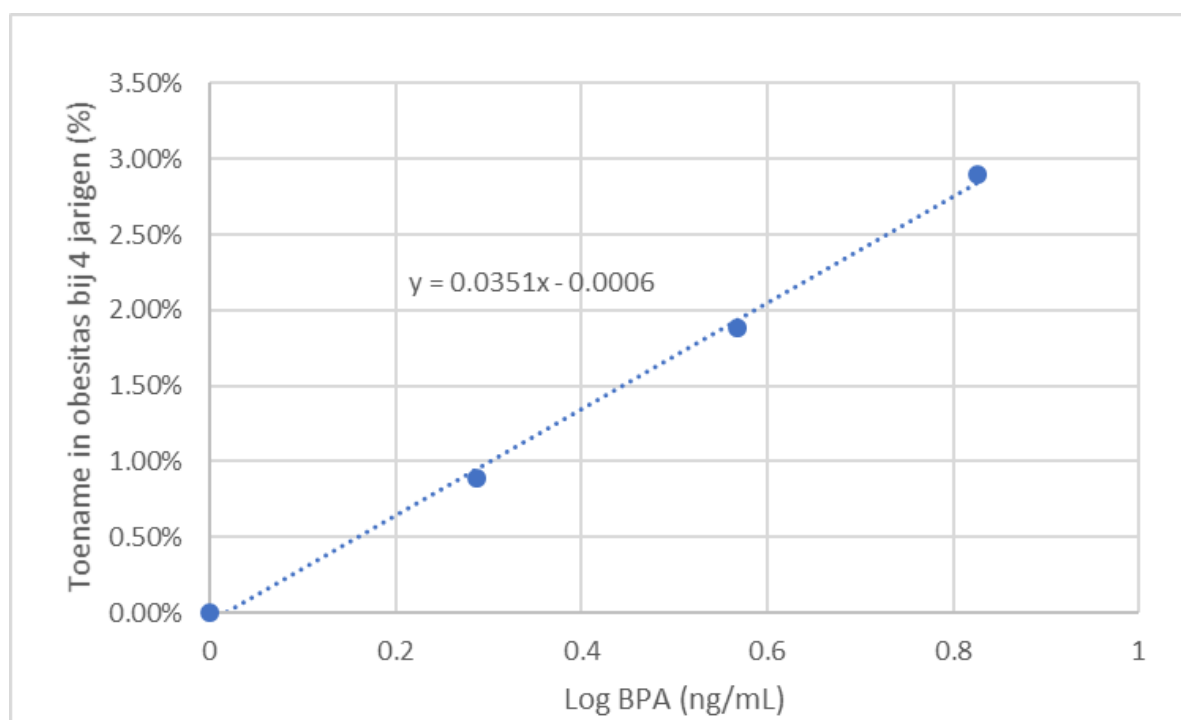
3.5.1. OBESITAS 4-JARIGEN

→ Blootstelling-effect relatie

Het ontwikkelen van obesitas begint al zeer vroeg in het leven en een snelle gewichtstoename in de eerste maanden na de geboorte is geassocieerd met een toegenomen risico op obesitas in de kindertijd en in het latere leven (Stettler, 2007). Hierboven werd al vermeld dat snelle groei van de zuigeling beschouwd wordt als een risicofactor voor obesitas op latere leeftijd (Monteiro and Victora, 2005). De blootstelling-effect relatie werd beschreven door (Valvi et al., 2013).

In hun studie werd snelle groei in de kindertijd gedefinieerd als een “weight gain Z-score” > 0,67 tijdens de eerste 6 maanden van het leven. Overgewicht werd gedefinieerd als een BMI Z-score groter dan of gelijk aan het 85^{ste} percentiel. De auteurs rapporteerden dat 26% van de kinderen “snelle groeiers” waren, 25% van de kinderen hadden overgewicht op de leeftijd van 14 maanden en 21% op de leeftijd van 4 jaar. Blootstelling aan BPA was geassocieerd met een toegenomen buikomtrek en BMI. Elke \log_{10} toename in BPA-concentratie in de urine ($\mu\text{g/g}$) van de moeder tijdens de zwangerschap als proxy voor prenatale blootstelling, was gelijk aan een toename van 0,28 (95% BI: 0,01 tot 0,57; $n = 344$) in buikomtrek en gelijk aan een toename van 0,28 (95% BI: -0,06 tot 0,63; $n = 348$) in BMI op de leeftijd van 4 jaar bij de kinderen. Voor de BMI Z-score $\geq 85^{\text{ste}}$ percentiel werd een RR van 1,38 (95% BI: 0,75 tot 2,67; $n = 348$) berekend.

In de studie van (Legler et al., 2015) werden kosten berekend op EU-niveau. De toename in BMI Z-score op de leeftijd van 4 jaar die gebruikt werd was gebaseerd op de studie van Valvi et al. 2013. Het 25^{ste} percentiel van de DEMOCOPHES (1 $\mu\text{g/L}$) werd gebruikt als referentie level om de ziektelast in te schatten. Op basis van data beschreven in de studie van (Legler et al., 2015) werd de toename in obesitas bij 4-jarigen (in %) uitgedrukt t.o.v. BPA concentraties in urine.



Figuur 11. Toename in obesitas (%) en blootstelling aan bisfenol A bij 4-jarigen op basis van data (Valvi et al. 2013), afgeleid uit de studie van (Legler et al. 2015).

→ MoA & WoE

Chemische stoffen met endocriene-verstorende eigenschappen, zoals BPA, zouden de nucleaire-hormoon-receptor signalering in zowel preadipocyten als volwassen adipocyten verstoren en de genexpressie van adipocyten wijzigen waardoor adipocyt differentiatie en vetzuoeropslag wordt gepromoot (Janesick and Blumberg, 2012).

BPA is ook een obesogene stof (Vom Saal et al. 2012) en zorgt voor adipogenese en accumulatie van triglyceriden in preadipocyten bij muizen (Masuno, 2005) en inhibeert de vrijlating van adiponectine van volwassen humane adipocyten (Hugo et al., 2008). Adiponectine is een hormoon dat in hoge mate tot expressie komt in vetweefsel en zou beschermen tegen insuline resistentie en het metabool syndroom (Whitehead et al., 2006).

De groep van Trasande et al. beoordelen de blootstelling-effect relatie als heel laag tot laag op basis van epidemiologische studies en sterk op basis van toxicologische studies.

→ **Blootstelling- en gezondheidsdata**

Kosten werden op EU-niveau ingeschat door (Legler et al., 2015). Blootstellingsdata zijn van de populatie 4-jarigen uit een Spaans geboortecohort (Valvi et al., 2013).

Op Vlaams niveau hebben we informatie over de blootstelling van jongeren aan BPA op basis van FLEHSII, 2007-2011 en FLEHSIV, 2016-2020 (Tabel 47). Er is een significante daling van de geometrisch gemiddelde BPA-concentratie in urine ($p < 0,001$) van 2,41 $\mu\text{g/L}$ in FLEHSII naar 0,90 $\mu\text{g/L}$ in FLEHSIV. De waarden van jongeren kunnen eventueel als proxy gebruikt worden voor concentraties in 4-jarigen. Data uit DEMOCOPHES tonen aan dat voor kinderen (5-12jaar) BPA concentraties in urine gelijkaardig zijn als deze in volwassenen (Covaci et al., 2015). Mogelijk is de concentratie in 4-jarigen nog wat hoger (hand-mond gedrag) dan in adolescenten wat mogelijks leidt tot een onderschatting indien deze Vlaamse data voor adolescenten gebruikt zouden worden als proxy voor de blootstelling van 4-jarigen.

Tabel 47. Verdeling van BPA in de urine ($\mu\text{g/L}$) van jongeren op basis van FLEHSII en FLEHSIV.

	n	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
FLEHSII	197	0,61	0,71	1,30	2,22	3,87	6,53	9,5	53,5
FLEHSIV	423	<LOQ	<LOQ	0,55	1,05	1,79	2,86	4,91	18,06

LOQ: 0,3 $\mu\text{g/L}$.

Volgens de website van AZG heeft 2,0% van de 4-jarigen obesitas¹¹.

→ **Impactberekening (DALYs/jaar & Kost/jaar)**

De impactberekening is weergegeven in Tabel 48. Er wordt aangenomen dat de helft van de kinderen die op 4-jarige leeftijd zwaarlijvig zijn, dit zullen blijven in het volwassen leven.

Tabel 48. Berekening kosten en DALYs voor blootstelling aan BPA en obesitas (centrale schatting; blootstelling = FLEHSIV).

Percentiel voor blootstelling	P0-P10	P10-P25	P25-P50	P50-P75	P75-P90	P90-P95	>P95	
Blootstelling ($\mu\text{g/L}$)	0	0	0,8	=average(1,05;1,79)=1,42	2,325	3,885	4,91	
Toename in obesitas (%)			0%	= $0,0351 \times \log(1,42) - 0,0006 = 0,47\%^a$	1,23% ^a	2,01% ^a	2,37% ^a	
Attributief aantal gevallen	0	0	0	= $69371 \times 0,25 \times 0,47\% = 82$	128	70	82	
Totaal aantal attributieve gevallen								= $82 + 128 + 70 + 82 = 362$
Totaal aantal gevallen dat zwaarlijvig blijft als volwassene								= $362 / 2 = 181$
Kost/geval								66500 ^b
Totale kosten								= $181 \times 66500 = 1,2 \times 10^7$
DALYs								= $181 \times 5,1 = 922^c$

a: Toename in obesitas (%) en blootstelling aan bisfenol A bij 4-jarigen op basis van data (Valvi et al. 2013), afgeleid uit de studie van (Legler et al. 2015). Zie figuur hierboven.

b: Legler et al. 2015; directe en indirecte lifetime cost; Euro 2010.

c: 5,1 jaar verlies gezonde levensjaren (Hoeymans et al., 2010).

¹¹https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Definitiefrapport%20BMI_KG-AZG.pdf

Op basis van bovenstaande berekening komen we tot een kost per jaar van $1,27 \times 10^7$ euro of 922 DALYs. Rekening houdend met het betrouwbaarheidsinterval op de blootstelling-effect relatie komen we tot volgende inschatting (Tabel 49).

Tabel 49. Kosten & DALYs per jaar voor blootstelling aan BPA en obesitas.

	Centraal	95% ondergrens	95% bovengrens
FLEHSII			
Kosten/jaar	$3,0 \times 10^7$	$3,0 \times 10^7$	$3,0 \times 10^7$
DALYs/jaar	2303	2303	2303
FLEHSIV			
Kosten/jaar	$1,27 \times 10^7$	$1,27 \times 10^7$	$1,27 \times 10^7$
DALYs/jaar	922	922	922

3.6. PFOS&PFOA

Goldenman et al. 2019 vermelden dat het voorlopige EFSA rapport concludeert dat blootstelling aan PFAS kan leiden tot metabole aandoeningen, immuun toxiciteit en toxiciteit tijdens de ontwikkeling (EFSA, 2018). ATSDR suggereert een relatie tussen blootstelling aan PFAS en verschillende gezondheidseindpunten zoals astma, hypertensie tijdens de zwangerschap en een toegenomen risico op aandoeningen aan de schildklier (ATSDR, 2018a). Niet alle gezondheidseffecten geassocieerd met blootstelling aan PFOS&PFOA zijn te vertalen in een gezondheidsimpact (DALYs of kosten). Een vermindering van de immuunrespons bij kinderen voor tetanus, difterie geassocieerd met een blootstelling aan PFAS is niet eenvoudig te vertalen in een gezondheidsimpact. De eindpunten die in deze berekening beschouwd worden zijn hypertensie bij volwassenen, laag geboortegewicht of small for gestational age bij pasgeborenen en hospitalisaties kinderen omwille van lage luchtweginfecties. Dit laatste eindpunt kan ook geassocieerd zijn met een afgenomen immuunrespons. De eindpunten worden verder toegelicht in het kader van een recenter EFSA rapport (EFSA, 2020a).

3.6.1. HYPERTENSIE > 20-JARIGEN

In de studie van (Goldenman et al., 2019) (Cordner et al., 2021) werden kosten berekend op EU-niveau voor blootstelling aan PFOA. Het effect dat beschouwd werd, was hypertensie. Nochtans is er volgens een recenter EFSA rapport onvoldoende bewijs voor dit effect (EFSA, 2020a). (Goldenman et al., 2019) vermelden ook een verhoogd risico op sterfte ten gevolge van hypertensie en dit risico werd geschat op 1,2% door (Zhou et al., 2018). In de kostenberekening uitgevoerd door (Goldenman et al., 2019) werd dit verhoogd risico op sterfte door hypertensie ook opgenomen en werden kosten berekend. Voor hypertensie zijn de kosten gerelateerd aan vervroegde sterfte waarschijnlijk vele malen groter dan de kosten gerelateerd aan morbiditeit¹². Dit volgt eenzelfde redenering als cardiovasculaire effecten gerelateerd aan blootstelling aan fijn stof waar ook mortaliteit vele malen sterker doorweegt in DALYs en kosten dan morbiditeit. Morbiditeit zou in toekomstige berekeningen kunnen worden opgenomen.

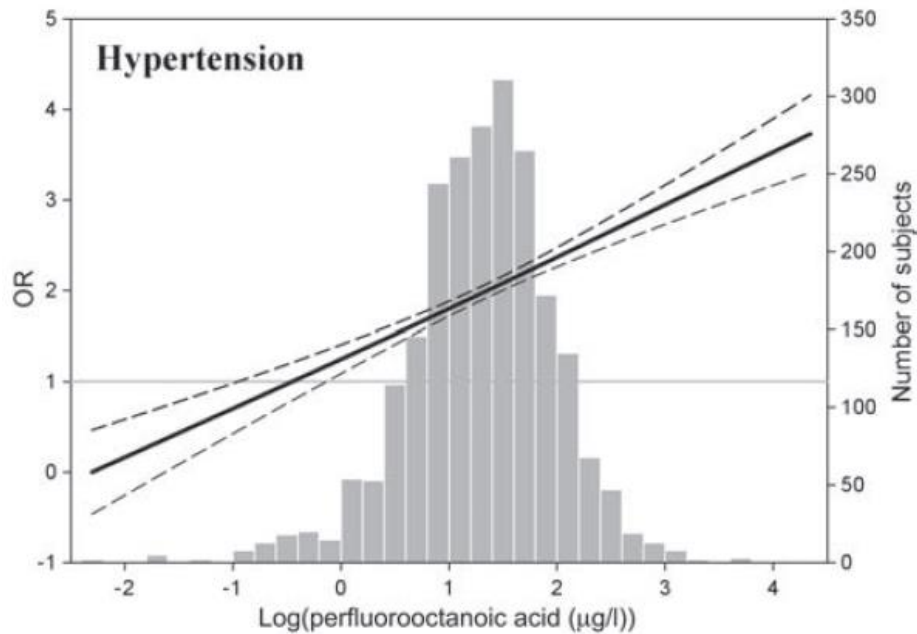
Deze studie behoort niet tot de reeks van publicaties van Trasande die de kosten van blootstelling aan endocriene stoffen op EU-niveau heeft ingeschat.

→ Blootstelling-effect relatie

De blootstelling-effect relatie is afkomstig van NHANES-campagnes. Deze is beschreven in (Min et al., 2012) en de auteurs rapporteren dat hypertensie bij de volwassen bevolking (ouder dan 20 jaar) significant geassocieerd is met blootstelling aan PFOA.

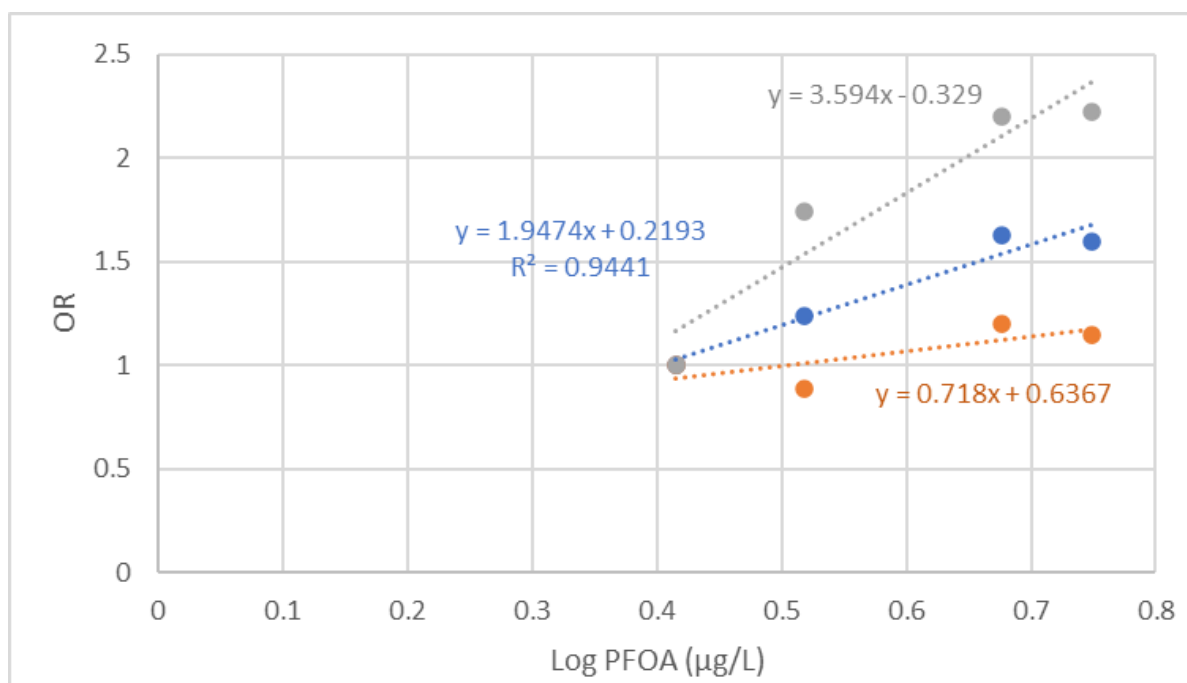
¹² <https://www.zorg-en-gezondheid.be/e-his>

Het adjusted OR dat deelnemers in het 80^{ste} percentiel vergelijkt met deelnemers in het 20^{ste} percentiel met betrekking tot log-getransformeerde PFOA-concentraties in het serum van volwassenen is 2,62 (95% BI: 2,09 tot 3,14; n = 2208). De relatie wordt weergegeven in onderstaande figuur.



Figuur 12. Gecorrigeerde OR voor hypertensie in volwassenen afhankelijk van PFOA-concentraties. Gestreepte lijn geeft 95% BI weer. OR werd gecorrigeerd voor leeftijd, seks, ras/ethniciteit, opleiding, inkomen, obesitas, roken, alcohol inname, serumalbumine, totale inname van gesatureerde vetzuren, fysieke activiteit, PFOS-gehalten, totale cholesterol en nierwerking. Het histogram geeft de verdeling weer van log getransformeerde PFOA-concentraties in NHANES 2003-2004 en 2005-2006. Onder 2,5 µg/L is het OR = 1. Bron: (Min et al., 2012).

Op basis van de data in de paper van Min et al., wordt de figuur meer gedetailleerd gegeven hieronder.



Figuur 13. Relatie tussen OR hypertensie en blootstelling aan PFOA op basis van artikel Min et al. (2012). Buitenste lijnen stellen het 95% betrouwbaarheidsinterval weer.

→ **MoA & WoE**

Het mechanisme waardoor PFOA tot hypertensie leidt is nog niet helemaal duidelijk maar mogelijks zou een verhoogde oxidatieve stress een rol spelen waardoor de balans tussen stikstofmonoxide en superoxide verstoord wordt en de resulterende vasodilatie normaliter uitgelokt door stikstofmonoxide afneemt (Ceriello, 2008). Een andere hypothese is dat blootstelling aan perfluors zoals PFOA en PFOS zou leiden tot productie van aldosteron als gevolg tot transcriptionele inductie van het CYP11B2 gen dat leidt tot het ontstaan van aldosteron synthetase (Kang et al., 2016). Aldosteron speelt een rol in de regeling van de bloeddruk doordat aldosteron zorgt voor natriumopname in de nieren. Bijgevolg wordt er ook meer water geabsorbeerd uit de voorurine door osmose. De associatie tussen PFOA en hypertensie werd niet bevestigd in andere studies, bv in adolescenten (Geiger et al., 2014), algemene bevolking en werkers (Winqvist and Steenland, 2014). Bijkomend is hypertensie een belangrijke risicofactor voor algemene cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. (Zhou et al., 2018) rapporteerden dat hypertensie leidt tot een verhoogd risico op sterfte.

Er werd geen score gegeven voor de weight of evidence voor de causaliteit. Tussen de deelnemers aan de studie van Goldenman was er consensus om hypertensie door te rekenen, gezien ook de complexiteit van de associatie met cholesterol en blootstelling aan PFAS (PFOA). Echter volgens EFSA is er onvoldoende bewijs voor dit effect.

→ **Blootstelling- en gezondheidsdata**

Kosten werden op EU-niveau ingeschat door Goldenman et al. 2019 waarbij werd uitgegaan van de dosis-effectrelatie beschreven in Min et al. 2012.

Op Vlaams niveau hebben we informatie over de blootstelling van volwassenen (50-65 jaar) aan PFOA op basis van FLEHSIII, 2012-2015 (Tabel 50). Deze zouden als proxy kunnen gebruikt worden voor volwassenen ouder dan 20 jaar. PFOA-concentraties accumuleren echter in het lichaam en bijgevolg kan de inschatting van de ziektelast een overschatting zijn.

Tabel 50: Verdeling van PFOA-concentraties in het serum ($\mu\text{g/L}$) van volwassenen (50-65j) in FLEHSIII.

	n	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
FLEHSIII	205	1,19	1,58	2,13	2,94	3,69	4,93	6,32	25,2

Op basis van FLEHSII, 2007-2011, hebben we ook informatie over de blootstelling van volwassenen met een leeftijd tussen 20-40 jaar (Tabel 51). Deze data zijn ouder dan de data van FLEHSIII maar zijn mogelijk wel meer relevant voor de leeftijdscategorie.

Tabel 51: Verdeling van PFOA-concentraties in het serum ($\mu\text{g/L}$) van volwassenen (20-40j) in FLEHSII.

	n	P5	P10	P25	P50	P75	P90	Max
FLEHSII	201	1,2	1,7	2,5	3,5	4,5	5,8	9,1

Er wordt voor de berekeningen uitgegaan van een incidentiecijfer van 0,7% voor hypertensie bij volwassenen (Wilkins et al., 2017) (Goldenman et al., 2019). Intego geeft een incidentiecijfer aan van 0,8% (ICPC-2 code: K86) wat overeenstemt met aanname in (Goldenman et al., 2019). Het verhoogde risico om te sterven door hypertensie werd geschat op 1,2% door (Zhou et al., 2018) en dit verhoogd risico werd ook meegenomen in de kostenberekening voor PFAS uitgevoerd door (Goldenman et al., 2019).

→ **Impactberekening (DALYs/jaar & Kost/jaar)**

De impactberekening is weergegeven in Tabel 52.

Tabel 52. Berekening kosten en DALYs voor blootstelling aan PFOA en hypertensie (centrale schatting; blootstelling = FLEHSIII).

Percentiel voor blootstelling	P0-P10	P10-P25	P25-P50	P50-P75	P75-P90	P90-P95	>P95	
PFOA ($\mu\text{g/L}$)	1,19	1,855	=average(2,13;2,94)=2,535	3,315	4,31	5,625	6,32	
OR als benadering voor RR ^c	1,00	1,00	=IF((1.9474xLOG(2,535)+0.2193)<1;1;(1.9474xLOG(2,535)+0.2193))=1,01	1,23	1,45	1,68	1,78	
AF in percentiel	0,00	0,00	=1,01-1/1,01=0,01	0,19	0,31	0,40	0,44	
Aantal volwassen >20j in percentiel	514069	771104	=5140693x0,25=1285173	1285173	771104	257035	257035	
Nieuwe gevallen hypertensie/jaar	3598	5398	1285173x0,7% ^a =8996	8996	5398	1799	1799	
Nieuwe hypertensie gevallen geassocieerd met PFOA	0	0	=8996x0,01=54	1699	1688	728	788	
Totaal nieuwe hypertensiegevallen geassocieerd met PFOA								=54+1699+1688+728+728=4975
Sterfgevallen	0	0	=54x1,2%=1 ^b	20	20	9	9	
Totaal sterfgevallen								=1+20+20+9+9=59
Kosten op basis van gemiddelde waarde VOLY (140000 euro in 2005)								=59x140000x10=8,3x10 ⁷
DALYs								59x10 ^d =595

Kosten op basis van gemiddelde waarde VOLY (value of a life year; i.e. 140keuro in 2005). Berekening volgt de methodologie toegepast door Goldenman et al. (2019).

a: Er wordt voor de berekeningen uitgegaan van een incidentiecijfer van 0,7% voor hypertensie bij volwassenen (Wilkins et al., 2017) (Goldenman et al., 2019).

b: Het verhoogde risico om te sterven door hypertensie werd geschat op 1,2% (Zhou et al., 2018).

c: blootstelling-effect op basis van eerdere figuur.

d: sterfgeval door hypertensie of cardiovasculaire ziekten verliezen in Vlaanderen gemiddeld 10 jaar.

Op basis van bovenstaande berekening komen we tot een kost per jaar van 8,3x10⁷ euro of 595 DALYs. Rekening houdend met het betrouwbaarheidsinterval op de blootstelling-effect relatie komen we tot volgende inschatting (Tabel 53).

Tabel 53. Kosten & DALYs per jaar voor blootstelling aan PFOA en hypertensie.

	Centraal	95% ondergrens	95% bovengrens
FLEHSII (20-40j)			
Kosten/jaar	1,2x10 ⁸	3,9x10 ⁷	1965x10 ⁸
DALYs/jaar	866	220	1402
FLEHSIII (50-65j)			
Kosten/jaar	8,3x10 ⁷	1,9x10 ⁷	1,5x10 ⁸
DALYs/jaar	595	136	1069

Kosten op basis van gemiddelde waarde VOLY (value of a life year; i.e. 140000 euro in 2005).

3.6.2. SGA (SMALL FOR GESTATIONAL AGE) PASGEBORENEN

Er zijn geen studies bekend die de kosten of gezondheidsimpact doorrekenen voor blootstelling aan PFAS en SGA. Deze studie behoort niet tot de reeks van publicaties van Trasande die de kosten van blootstelling aan endocriene stoffen op EU-niveau heeft ingeschat.

→ **Blootstelling-effect relatie**

Een blootstelling-effect relatie werd beschreven door (Govarts et al., 2018). Small for gestational age wordt gedefinieerd als kinderen met een geboortegewicht onder het tiende percentiel van de standaard gedefinieerd door de leeftijd bij de geboorte, het land en het geslacht van het kind (Govarts et al., 2018). De auteurs rapporteerden dat elke interkwartiel toename in PFOA-concentratie in het navelstrengbloed, als proxy voor prenatale blootstelling, was geassocieerd met een groter risico op SGA waarbij een OR van 1,64 (95% BI: 0,97 tot 2,76; n = 662) beschreven werd. Dit OR was borderline significant en was beduidend groter dan voor de andere geobserveerde chemische stoffen.

SGA heeft niet alleen directe gevolgen maar de kans op vroegtijdig overlijden is ook (beperkt) groter tijdens de ontwikkeling (Ludvigsson et al., 2018). We verwachten echter een nog grotere impact voor de associatie tussen SGA en IQ-verlies. Deze associatie werd reeds in verscheidene studies gerapporteerd zoals (Hollo et al., 2002) (De Bie et al., 2010) (Eves et al., 2020)¹³. In een recente studie werd aangetoond dat kinderen met SGA een IQ achterstand hebben van 8 IQ punten maar dat deze achterstand tijdens de volwassenheid gereduceerd wordt tot 3 IQ punten (Eves et al., 2020). Wanneer dit gewogen wordt volgens leeftijd is er een verlies van ongeveer 4,25 IQ punt per SGA-geval. SGA is dus geassocieerd met een lager IQ tijdens de ontwikkeling. Bijgevolg wordt ook deze associatie tussen SGA en IQ verlies toegepast in de DALY- en kostenberekening voor SGA door blootstelling aan PFAS.

→ **MoA & WoE**

PFOA is een PPAR γ ligand en promoot op deze manier de differentiatie van adipocyten (White et al., 2011) (Yamamoto et al., 2015). PPAR γ is een belangrijk regelmechanisme van het metabolisme van de placenta en oefent ook controle uit van de hoeveelheid maternale voedingsstoffen die over de placenta naar de foetus gaan. Door binding van PFOA met PPAR γ zal dus de foetale groei verstoord worden (Xu et al., 2007). Anderzijds kunnen endocrien verstorende stoffen zoals PFOA ook leiden tot veranderingen in glucocorticoïde en steroïde hormonen. Deze hormonen hebben op hun beurt een effect op de neuronale cellen en vrijlating van substanties geproduceerd in de hersenen die normaliter binden op nucleaire receptoren en beïnvloeden op deze manier de energie regulatie (Harris and Seckl, 2011). In een recent overzicht door (EFSA, 2020a) wordt er geconcludeerd dat er mogelijke een oorzakelijk verband is tussen blootstelling aan PFOS, PFOA en geboortegewicht. Het effect op geboortegewicht is niet groot. Dit is in overeenstemming met een eerdere opinie van EFSA (2018). De studie van (Meng et al., 2018) toont ook inverse associaties met geboortegewicht.

SGA, al dan niet veroorzaakt door blootstelling aan PFAS, leidt op zijn beurt tot schadelijke effecten op de cognitieve ontwikkeling bij kinderen (Eves et al., 2020). Deze cognitieve verstoring kan langdurig zijn en SGA-kinderen zijn meer vatbaar voor dergelijke cognitieve gebreken (Hollo et al., 2002). Er lijkt toch een inhaalbeweging te gebeuren tijdens de volwassenheid waardoor het gewogen IQ verlies volgens leeftijd vermindert.

Deze afleiding van de gezondheidsimpact door het effect “small for gestational age” behoort niet tot de studies van de groep van Trasande en er is geen oordeel over de weight of evidence.

→ **Blootstelling- en gezondheidsdata**

Op Vlaams niveau hebben we informatie over de blootstelling van pasgeborenen aan PFOA op basis van FLEHSII (2007-2011) en FLEHSIII (2012-2015) (Tabel 54).

Tabel 54: Verdeling van PFOA in FLEHSII en in FLEHSIII in navelstrengbloed van pasgeborenen ($\mu\text{g/L}$).

PFOA ($\mu\text{g/L}$)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
FLEHSII	0,80	0,90	1,10	1,50	2,00	2,50	2,91
FLEHSIII	0,48	0,64	0,89	1,27	1,57	2,14	2,40

¹³ <https://www.sciencedaily.com/releases/2020/06/200615115756.htm>

In de studie van (Govarts et al., 2018) vermelden de auteurs dat de proportie van SGA tussen de verschillende cohorten gebruikt in deze studie varieerde 7,0 tot 13,6%. Gemiddeld genomen gaat men ervan uit dat de prevalentie van SGA 10% is in de algemene populatie.

→ **Impactberekening (DALYs/jaar & Kost/jaar)**

De blootstelling-effect relatie (OR: 1,64 (95% BI: 0,97 tot 2,76; n = 662)) geldt per interkwartiel toename in PFOA-concentraties. De interkwartiel afstand is 300-1200 ng/L (= 900 ng/L) en het effect per ng/L = $(1,64-1)/900 = 0,000711111$ ng/L. De impactberekening is weergegeven in Tabel 56.

Tabel 55. Berekening kosten en DALYs voor blootstelling aan PFOA en small for gestational age en IQ-verlies (centrale schatting, FLEHSIII).

Percentiel voor blootstelling	P0-P10	P10-P25	P25-P50	P50-P75	P75-P90	P90-P95	>P95	
Borelingen in percentiel	= 65000x0,1=6500	9750	16250	16250	9750	3250	3250	
Blootstelling (ng/L) ^a	=0,48*1000=480	765	1080	1420	1855	2270	2400	
OR ^b	= $(1+(480-300) \times 0,000711111)=1,13$	1,33	1,55	1,64 ^f	1,64	1,64	1,64	
RR (onderschatting)	= $1,13/((1-10\%)^g) + (10\% \times 1,13)=1,11$	1,29	1,47	1,54	1,54	1,54	1,54	
PAF	= $(1,11-1)/(1+(1,11-1))=0,10$	0,22	0,32	0,35	0,35	0,35	0,35	
Aantal gevallen SGA-achtergrond ^c	=6500x0,10=650	975	1625	1625	975	325	325	
Totaal aantal gevallen SGA								=650+975+1625+1625+975+325+325=6500
Totaal aantal gevallen SGA geassocieerd met PFOA								=650x0,10+975x0,22+1625x0,32+975x0,35+325x0,35+325x0,35=1448
Totaal verlies IQ-punten								=1448x4,25=8278 ^d
Euro/IQ punt								=16458 ^e
Kosten per jaar (Euro)								=8278x16458=1,36x10 ⁸
DALYs								=1,36x10 ⁸ /45000 ^h =3027

a: conversie van $\mu\text{g/L}$ naar ng/L .

b: het effect per $\text{ng/L} = (1,64-1)/(1200-300) = 0,000711111$ per ng/L . Zie Govarts et al., 2018.

c: prevalentie van SGA is 10% in de algemene populatie.

d: gewogen IQ-verlies is 4,25 punten/geval op basis van (Eves et al., 2020).

e: Euro 2008 op basis van (Bellanger et al., 2013); lifetime cost.

f: maximum gezet op OR (= 1,64) op basis van paper Govarts et al., 2018.

g: voorkomen van SGA in referentiepopulatie zonder blootstelling gezet op 10%.

h: op basis van 45000 euro per DALY voor intellectuele disability (Kassotis et al., 2020).

Op basis van bovenstaande berekening komen we tot een kost per jaar van $1,36 \times 10^8$ euro of 3027 DALYs. Rekening houdend met het betrouwbaarheidsinterval op de blootstelling-effect relatie komen we tot volgende inschatting (Tabel 56).

Tabel 56. Kosten (Euro, 2008) & DALYs per jaar voor blootstelling aan PFOA en SGA en IQ-verlies.

	Centraal	95% ondergrens	95% bovengrens
FLEHSII			
Kosten/jaar	$8,33 \times 10^7$	0	$2,51 \times 10^8$
DALYs/jaar	3353	0	5587
FLEHSIII			
Kosten/jaar	$1,36 \times 10^8$	0	$2,32 \times 10^8$
DALYs/jaar	3027	0	5159

3.6.3. HOSPITALISATIE KINDEREN ACUTE INFECTIES LAGERE LUCHTWEGEN

Er zijn geen studies bekend die de kosten of gezondheidsimpact doorrekenen voor blootstelling aan PFAS en acute infecties lagere luchtwegen bij kinderen. **Deze studie behoort niet tot de reeks van publicaties van Trasande die de kosten van blootstelling aan endocriene stoffen op EU-niveau heeft ingeschat.**

→ **Blootstelling-effect relatie**

De blootstelling-effect relatie welke gebruikt zal worden is beschreven in (Dalsager et al., 2021). Hierbij was er voor hospitalisatie van kinderen (opgevolgd voor periode 0-4j) voor infecties van de lagere luchtwegen (LRTI = lower respiratory tract infection) een Hazard ratio (HR) van 1,54 (95% BI: 1,11 tot 2,15) per verdubbeling van de blootstelling aan PFOS in het serum bij de moeder. Ook voor PFOA was er een significante associatie (HR = 1,27) per verdubbeling van de blootstelling bij de moeder. In de paper is er geen sprake van een threshold waaronder geen effect plaatsvindt. In de berekening van de impact hieronder werd het 0-10^{de} percentiel gebruikt als referentie. Mediane PFOS-concentratie bij de moeder was 7,52 µg/L en de P95 15,08 µg/L.

→ **MoA & WoE**

Blootstelling aan PFAS heeft een invloed op het immuunsysteem (EFSA, 2020a). Door een verlaging van de immunrespons kan dit mogelijk leiden tot infecties zoals lagere luchtweginfecties bij kinderen. Een effect op het immuunsysteem kan geïndiceerd worden door effecten op het hormonaal systeem (schildklier). Volgens EFSA is er wat bewijs dat suggereert dat blootstelling aan PFAS geassocieerd is met infecties maar meer studies zijn nodig. Associaties werden het meest gerapporteerd voor PFOS (EFSA, 2020a).

Een weight of evidence approach over de causaliteit van PFAS-blootstelling en verlaagde immunrespons met gevolg verhoogde kans op infecties bij de lagere luchtwegen werd hier niet gemaakt.

→ **Blootstelling- en gezondheidsdata**

Blootstelling aan PFOS bij volwassenen is beschikbaar in FLEHSIII (50-65-jarigen, Tabel 57).

Tabel 57. Blootstelling volwassenen aan PFOS in FLEHSIII (µg/L).

PFOS (µg/L)	N	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
FLEHSIII	205	2,490	3,410	5,220	7,580	11,150	16,300	19,230

Er werd aangenomen dat 4% van de kinderen (0-4j) jaarlijks gehospitaliseerd worden voor een infectie van de lage luchtwegen (referentie E-HIS tool: ziekenhuisopname met lage luchtweginfecties (ICD-10 codes J09-J22 als hoofddiagnose) bij kinderen 0-4 jaar: 4,36 % kans op ziekenhuisopname (data 2016).

→ **Impactberekening (DALYs/jaar & Kost/jaar)**

De impactberekening is weergegeven in Tabel 58.

Tabel 58. Berekening kosten en DALYs voor blootstelling aan PFOS en hospitalisatie kinderen acute infecties van de lagere luchtwegen (LRTI = lower respiratory tract infection) (centrale schatting, FLEHSIII).

Percentiel voor blootstelling	P0-P10	P10-P25	P25-P50	P50-P75	P75-P90	P90-P95	>P95	
Blootstelling (µg/L)	2,49	=average (3,41;5,22)=4,315	6,4	9,365	13,725	17,765	19,23	
Blootstelling ln2 schaal	1,32	=ln(4,135)/ln(2)=2,11	2,8	3,23	3,78	4,15	4,27	
HR infectie ^d	1 (ref.)	=(2,11-1,32)x 0,54+1=1,43	1,74	2,03	2,33	2,53	2,59	

Percentiel voor blootstelling	P0-P10	P10-P25	P25-P50	P50-P75	P75-P90	P90-P95	>P95	
AF in percentiel	0,00	$= (1,43-1)/1,43=0,30$	0,42	0,51	0,57	0,60	0,61	
Kinderen in percentiel	33439	$=334389 \times 0,15=50158$	83597	83597	50158	16719	16719	
AF gewogen								=sumproduct (kinderen in percentiel; AF in percentiel) /som kinderen in percentiel =0,42
Aantal hospitalisaties LRTI/jaar ^a	1458	$=50158 \times 0,0436=2187$	3645	3645	2187	729	729	
Hospitalisaties door PFOS	0	$=2187 \times 0,30=656$	1545	1851	1248	441	448	
Totaal aantal hospitalisaties door PFOS								656+1545+1851+1248+441+448=6189
Kosten ^b								$6189 \times 2723=1,69 \times 10^7$
DALYs ^c								$6189 \times 0,65 \times (14/365)=154$

a: 4,36% hospitalisaties LRTI infecties/jaar (E-HIS tool).

b: actualisatie indicatoren 'Verloren gezonde levensjaren (DALYs) door blootstelling aan fijn stof' en 'Externe gezondheidskosten door fijn stof'; Euro 2018.

c: ernst (0,65) en duur (14 dagen/365 dagen) uit actualisatie indicatoren 'Verloren gezonde levensjaren (DALYs) door blootstelling aan fijn stof' en 'Externe gezondheidskosten door fijn stof'.

d: op basis van Dalsager et al. (2019). HR = 1,54 per verdubbeling PFOS.

Op basis van bovenstaande berekening komen we tot een kost per jaar van $1,69 \times 10^7$ euro of 154 DALYs. Rekening houdend met het betrouwbaarheidsinterval op de blootstelling-effect relatie komen we tot volgende inschatting (Tabel 59).

Tabel 59. Kosten (Euro 2018) & DALYs per jaar voor blootstelling aan PFOS en acute infecties lagere luchtwegen

	Centraal	95% ondergrens	95% bovengrens
Kosten/jaar	$1,69 \times 10^7$	$5,72 \times 10^6$	$2,32 \times 10^7$
DALYs/jaar	154	52	212

3.7. PYRETHROÏDEN

3.7.1. ADHD 2-4-JARIGEN

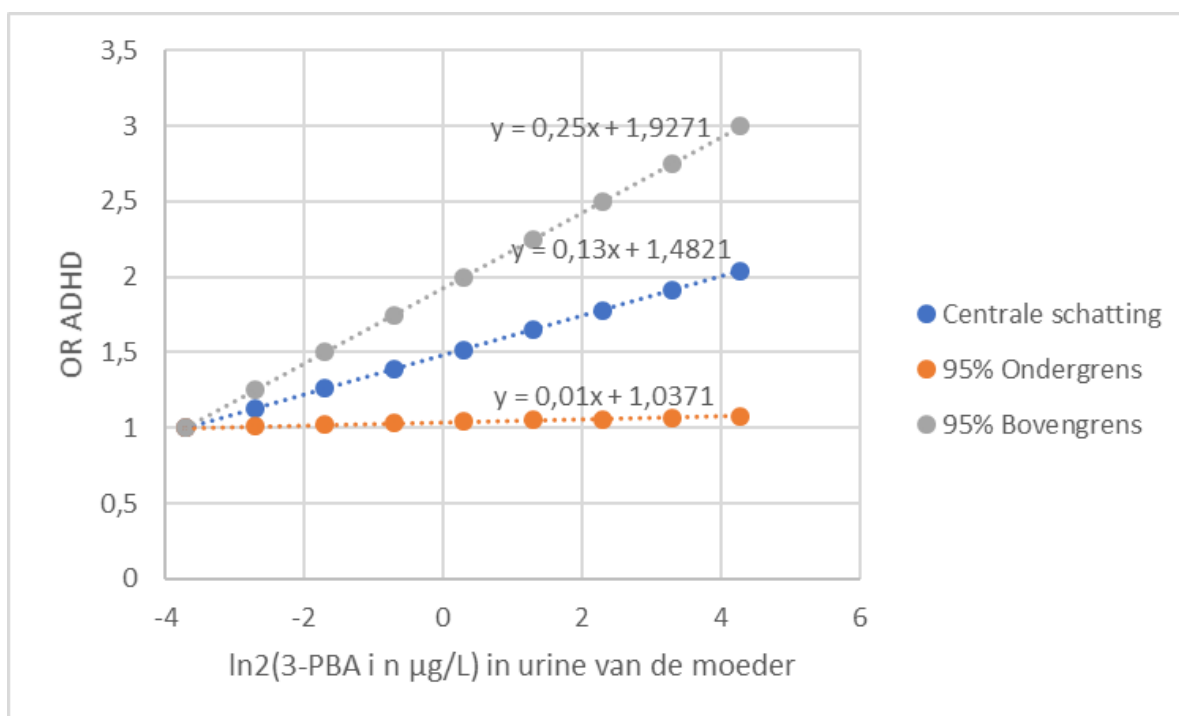
Er zijn geen studies bekend die de kosten of gezondheidsimpact doorrekenen voor blootstelling aan pyrethroïden en ADHD. **Deze studie behoort niet tot de reeks van publicaties van Trasande die de kosten van blootstelling aan endocriene stoffen op EU-niveau heeft ingeschat.**

→ Blootstelling-effect relatie

Pesticiden kunnen bij zwangere vrouwen de placenta passeren en zo tot effecten bij het ongeboren kind leiden. De blootstelling-effect relatie werd beschreven door (Dalsager et al., 2019). Aan de hand van moeder-kind paren werd een associatie gevonden tussen maternale blootstelling aan pyrethroïden pesticiden tijdens de zwangerschap en ADHD-scores (op basis van de Child Behavior Checklist for ages 1½-5 years (CBCL:1½-5)).

De auteurs rapporteerden dat elke verdubbeling in de maternale \ln_2 -getransformeerde 3-PBA concentratie in de urine tijdens de 28^{ste} week van de zwangerschap geassocieerd was bij kinderen van 2-4 jaar met een 3% toename in ADHD-score (ratio = 1,03 (95% BI: 1,00 tot 1,07; n = 936)) en met een 13% hogere kans op het hebben van een ADHD-score $\geq 90^{\text{ste}}$ percentiel waarvoor een OR van 1,13 (95% BI: 1,04 tot 1,38 n = 936) beschreven werd. Een score boven het 90^{ste} percentiel op de CBCL:11/2-5 schaal is een predictor op het vaststellen van ADHD.

Verder was een gelijktijdige verhoging van maternale \ln_2 -getransformeerde 3-PBA- en TCPY-concentraties in de urine tijdens de 28^{ste} week van de zwangerschap boven hun respectievelijke mediaan geassocieerd bij kinderen van 2-4 jaar met een hogere ADHD-score (ratio = 1,20 (95% BI: 1,04 tot 1,38; n = 936)) en met een hogere kans op een ADHD-score $\geq 90^{\text{ste}}$ percentiel waarvoor een OR van 1,76 (95% BI: 1,08 tot 2,86 n = 936) beschreven werd. De gecombineerde prenatale blootstelling aan pyrethroïde pesticiden en chlorpyrifos versterkte dus associatie met ADHD.



Figuur 14: OR voor ADHD bij kinderen en blootstelling aan 3-PBA in de moeder tijdens de zwangerschap. Lineaire regressie op basis van data vermeld in publicatie Dalsager et al. 2019.

→ MoA & WoE

De pathofysiologie van ADHD is nog steeds onduidelijk maar verstoring van de dopaminerge, noradrenerge en/of serotonerge neurotransmissie zouden een belangrijke rol spelen (Thapar and Cooper, 2016). Deze verstoring kan mogelijks het gevolg zijn van blootstelling aan pyrethroïde pesticiden aangezien in dierstudies werd aangetoond dat blootstelling aan pyrethroïde pesticiden tijdens de ontwikkeling leidt tot vertraagde fysieke- en motorische ontwikkeling, afgenomen locomotor activiteit, verstoorde motorische coördinatie en gebrekkige leervermogen en geheugen (Abreu-Villaça and Levin, 2017). In een recente studie vertoonden nakomelingen van muizen die oraal blootgesteld werden aan pyrethroïden pesticiden tijdens de zwangerschap en lactatie, verschillende kenmerken van ADHD zoals hyperactiviteit, impulsief gedrag en verstoringen in werkgeheugen en aandacht (Richardson et al., 2015). De ontwikkelende hersenen zijn dus erg kwetsbaar en de neurotoxiciteit van insecticiden kunnen mogelijks permanente afwijkingen in de hersenfunctie veroorzaken, zelfs bij een dergelijke lage dosis die weinig tot geen effect zou hebben bij volwassenen (Rice and Barone, 2000) (Grandjean and Landrigan, 2014).

Deze studie behoort niet tot de studies van de groep van Trasande en er is geen oordeel over de weight of evidence.

→ **Blootstelling- en gezondheidsdata**

Op Vlaams niveau hebben we informatie over de blootstelling van jongeren (14-15-jarigen) aan 3-BPA op basis van FLEHSIV, 2016-2020 (Tabel 60). Deze zouden als proxy kunnen gebruikt worden voor kinderen.

Tabel 60: Verdeling van 3-PBA-concentraties in urine ($\mu\text{g/L}$) van jongeren (14-15j) in FLEHSIV.

	n	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
FLEHSIV	424	0,133	0,214	0,487	0,837	1,524	2,854	3,800

De globale prevalentie van ADHD in 0-12-jarigen is 6,1% volgens (Bellanger et al., 2015). Om de berekening te maken naar gezondheidsimpact per jaar kan de prevalentie beschouwd worden als een cumulatieve incidentie.

→ **Impactberekening (DALYs/jaar & Kost/jaar)**

De impactberekening is weergegeven in Tabel 61.

Tabel 61. Berekening kosten en DALYs voor blootstelling aan pyrethroïde pesticiden en ADHD bij 2-4-jarigen (centrale schatting, FLEHSIV).

Percentiel voor blootstelling	P10-P50	P50-P90	P90-P95	>P95	
n (2-4-jarigen)	=204925*0,4=81970	81970	10246	10246	
Blootstelling ($\mu\text{g/L}$)	=average(0,214;0,487;0,837)=0,51	1,74	3,33	3,80	
Blootstelling ln2 schaal	=ln(0,51)/ln(2)=-0,96	0,80	1,73	1,93	
OR als benadering voor RR ^d	=0,13x(-0,96)+1,4824=1,36	1,59	1,71	1,73	
AF in percentiel	=1x(1,36-1)/(1x(1,36-1)+1)=0,263	0,370	0,414	0,423	
Prevalentie als cumulatieve incidentie in 2-4-jarigen	=6,1% ^a	6,1%	6,1%	6,1%	
Aantal achtergrondgevallen/jaar	=81970x6,1%/3=1667	1667	208	208	
Aantal gevallen door 3-PBA	=1667x0,263=439	616	86	88	
Totaal gevallen					=439+616+86+88=1229
Kost/geval					77000 ^b
Kosten					=1229x77000=9,46x10 ⁷
DALYs					=1229x0,045x35=1936 ^c

a: De globale prevalentie van ADHD in 12-jarigen is 6,1% (Bellanger et al., 2015) en de prevalentie wordt beschouwd als een cumulatieve incidentie.

b: Gebaseerd op (Bellanger et al., 2015); Euro 2010; direct + indirect lifetime cost.

c: Ernst (0,045) gebaseerd op GBD (2017) en duur (35 jaar) geschat op basis van (Barbaresi et al., 2013) waarbij aangenomen wordt dat 1/3^{de} van de kinderen gedurende heel het leven last zal ondervinden van ADHD.

d: zie figuur hierboven.

Op basis van bovenstaande berekening komen we tot een kost per jaar van 9,46x10⁷ euro of 1936 DALYs. Rekening houdend met het betrouwbaarheidsinterval op de blootstelling-effect relatie komen we tot volgende inschatting (Tabel 62).

Tabel 62. Kosten & DALYs per jaar voor blootstelling aan pyrethroïden en ADHD.

	Centraal	95% ondergrens	95% bovengrens
Kosten/jaar	9,46x10 ⁷	1,06x10 ⁷	1,39x10 ⁸
DALYs/jaar	1936	218	2840

3.8. CHLORDAAN

3.8.1. SUBFERTILITEIT MANNEN

Deze studie behoort niet tot de reeks van publicaties van Trasande die de kosten van blootstelling aan endocriene stoffen op EU-niveau heeft ingeschat.

→ Blootstelling-effect relatie

Een blootstelling-effect relatie werd beschreven door (Den Hond et al., 2015b) waarbij in een mannelijke case-control studie werd onderzocht of verhoogde blootstelling aan endocrien versturende stoffen chlordaan geassocieerd was met een verhoogd voorkomen van mannelijke subfertiliteit. Subfertiliteit werd in deze case-control studie gedefinieerd als een gestoorde spermakwaliteit op basis van Total Motile Count (TMC) van minder dan 20 miljoen/ml op basis van de WHO-richtlijnen. De auteurs rapporteerden dat elke interkwartiel toename in serum oxychlordaan geassocieerd was met een OR voor subfertiliteit van 1,98 (95% BI: 1,07 tot 3,39); $p = 0,03$; $n = 163$).

→ MoA & WoE

Oxychlordaan is de primaire metabool van chlordaan en heeft endocrien versturende eigenschappen. Het gebruik van chlordaan is verboden maar blootstelling vindt nog steeds plaats doordat chlordaan nog steeds aanwezig is in de omgeving en voedselketen dankzij de persistente en lipofiele eigenschappen van chlordaan. Op basis van dierstudies is het geweten dat chlordaan interfereert met de steroïde receptor (Cassidy et al., 1994), mogelijks door inductie van het cytochroom oxidase enzym (Welch et al., 1971). Pesticiden dragen op verschillende manieren bij aan reproductieve toxiciteit; door direct schade aan de structuur van de cellen, door verstoring van biochemische processen die nodig zijn voor het normaal functioneren van de cellen en/of door biotransformatie leidend tot het ontstaan van toxische metabolieten (Bretveld et al., 2006).

Deze studie behoort niet tot de studies van de groep van Trasande en er is geen oordeel over de weight of evidence.

→ Blootstelling- en gezondheidsdata

Subfertiliteit wordt gedefinieerd als de onmogelijkheid om binnen de 12 maanden zwanger te worden en de prevalentie is 10-15% van alle koppels in de Westerse wereld (Evers, 2002). Een multicenter studie van de WHO toonde aan dat in 20% het probleem te wijten was aan de man, 38% van de gevallen aan de vrouw, 27% van de abnormaliteiten was te wijten aan zowel de man als de vrouw en in de overblijvende 15% van de gevallen was er geen duidelijke oorzaak van subfertiliteit (de Kretser, 1997).

Op Vlaams niveau hebben we informatie over de blootstelling van adolescenten aan chlordaan in FLEHSIII en FLEHSIV en voor volwassenen (50-65j) in FLEHSIII (Tabel 63). De blootstelling in volwassenen is hoger dan deze voor adolescenten gezien chlordaan accumuleert in vetweefsel en deze personen mogelijk vroeger blootgesteld geweest zijn aan hogere concentraties. Blootstellingscijfers voor adolescenten zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Tabel 63. Verdeling van oxychloraan in het bloed (ng/l) van adolescenten uit FLEHSIII en FLEHSIV.

	n	P10	P50	P90	P95
FLEHSIII	400	3,5	6,5	11,5	15
FLEHSIV	416	3	5	11	15

De blootstelling in de FLEHS-campagnes was lager dan deze waargenomen in volwassenen (gemiddelde leeftijd 33 jaar) in de case-control studie van Den Hond et al. (2015, Tabel 64). Blootstelling werd geschat op basis van een lognormale verdeling met P50 = 17 ng/L (P25 = 12 en P75=24 ng/L). Deze verdeling was nagenoeg identiek in de cases (n = 77) als in de controls (n = 86).

Tabel 64. Geschatte verdeling oxychloraan in bloed (ng/L) van case-control studie Den Hond et al. (2015).

Den hond et al. 2015	P0-P10	P10-P25	P25-P50	P50-P75	P75-P90	P90-P100
Case-control	7	10	13	18	24	32

→ Impactberekening (DALYs/jaar & Kost/jaar)

De impactberekening is weergegeven in Tabel 65.

Tabel 65. Berekening kosten en DALYs voor blootstelling aan chloraan en subfertiliteit bij mannen (centrale schatting, op basis van case-control studie).

Percentiel voor blootstelling	P0-P10	P10-P25 Referentie	P25-P50	P50- P75	P75- P90	P90- P100	
Fractie personen	0,1	0,15	0,25	0,25	0,15	0,1	
OXC (ng/L)	7 ^a	10 ^a	=13 ^a	18 ^a	24 ^a	32 ^a	
OR	1	1	$1+(13-10)/14 \times 0,98$ =1,22 ^b	1,54	1,93	2,54	
RR benaderd volgens formule Zhang ^c	1	1	$=1,22/((1-0,1)+(1,22 \times 0,01))=1,20$	1,46	1,77	2,20	
RR gewogen							=SUMPRODUCT(fractie personen; RR) =1,40
AF							$=(1,40-1)/(1+(1,10-1))$ =0,29
Percentage infertiliteit door blootstelling aan OXC							=0,29*100=29%
Aantal kinderen geboren per jaar							65000
Aantal moeders							=65000/1,59 ^f =40880
Aantal gevallen onvruchtbaarheid/jaar ^c							=40880x1/6/2=3407
Aantal gevallen door blootstelling chloraan							=3407x28,51%=971
Kost/geval							7621 ^d
Kosten/jaar							=971x7621=7,40x10 ⁶
DALYs							=971x0,056x50=2719 ^e

a: inschatting op basis van de case-control studie van Den Hond et al. (2015) (gemiddelde leeftijd 33 jaar; 2007-2011).

b: lineair genomen; 1,98 per 14 ng/L met betrouwbaarheidsinterval 1,07 tot 3,69.

c: 1/6 heeft moeite om zwanger te worden, 30% te wijten aan man, 30% aan de vrouw en 30% aan beide. Incidentie subfertiliteit niet-blootgestelde mannen is 10% in formule van Zhang.

d: directe kost (euro, 2010); Hauser et al. (2015).

e: ernst (0,056) en duur (50 jaar).

f: aangenomen 1,59 kinderen per vrouw¹⁴.

Op basis van bovenstaande berekening komen we tot een kost per jaar van 7,40x10⁶ euro of 2719 DALYs. Rekening houdend met het betrouwbaarheidsinterval op de blootstelling-effect relatie komen we tot volgende inschatting (

¹⁴<https://www.statistiekvlaanderen.be/nl/vruchtbaarheid>

Tabel 66).

Tabel 66. Kosten (Euro 2010) & DALYs per jaar voor blootstelling aan chlordan en subfertiliteit mannen.

	Centraal	95% ondergrens	95% bovengrens
Kosten/jaar	7,40x10 ⁶	7,78x10 ⁵	1,27x10 ⁷
DALYs/jaar	2719	286	4675

3.9. METHYLKWIK

Deze studie behoort niet tot de reeks van publicaties van Trasande die de kosten van blootstelling aan endocriene stoffen op EU-niveau heeft ingeschat.

3.9.1. IQ-VERLIES KINDEREN

→ Blootstelling-effect relatie

(Bellinger, 2018) schatten de gezondheidsimpact (DALY) in door wereldwijde blootstelling aan methykwik. De gebruikte blootstelling-effect relatie is beschreven door (Axelrad et al., 2007) waarbij de auteurs rapporteren dat voor elke $\mu\text{g/g}$ toename in kwik concentraties in maternale haarstalen de IQ score van de kinderen met 0,18 punten lineair afneemt (95% BI: -0,38 tot -0,01) op de leeftijd van 7 jaar. Specificatie analyse heeft aangetoond dat 80-90% van het kwik in haar methykwik is (Bellinger, 2018). Er is geen indicatie voor een threshold waaronder geen effect is.

In de DALY-berekening door (Bellinger et al., 2019) wordt ook de blootstelling-effect relatie van (Axelrad et al., 2007) gebruikt maar Bellinger et al. vermelden dat recent bewijs aangeeft dat deze relatie mogelijks een onderschatting is omdat "negative confounding" niet in rekening werd gebracht. In de deze DALY-berekening wordt enkel rekening gehouden met het aantal jaren dat men leeft met het intellectueel onvermogen (YLD) omdat men er van uit gaat dat het aantal verloren levensjaren (YLL) nul is.

→ MoA & WoE

Blootstelling aan methykwik en het effect op IQ-verlies bij kinderen zou mogelijk veroorzaakt worden door verstoring van een endocriene pathway (Tan et al., 2009) (Kortenkamp et al., 2011) (Rice et al., 2014). Methykwik is toxisch voor de neuro-ontwikkeling en vooral de hersenontwikkeling *in utero* is zeer gevoelig voor methykwik (Karagas et al., 2012). In tegenstelling tot schade op bepaalde afgelijnde punten in de hersenen van volwassenen, zal de neurotoxiciteit van methykwik leiden tot een diffuse en wijdverspreide schade bij het ontwikkelende brein. Methykwik is verantwoordelijk voor degeneratie van hersencellen en voor een daling in het aantal zenuwcellen. Verder treedt er ook verstoring van granulaire cellen met vernauwing van de moleculaire laag, reductie van Purine cellen en astrocytose van de witte materie op ten gevolge van blootstelling aan methykwik (Castoldi et al., 2001). Kwik interfereert met de energieproductie in het zenuwstelsel waardoor cellulaire detoxificatie processen verstoord worden waardoor cellen ofwel sterven of nog verder leven in een status van chronische malnutritie. Er wordt ook gedacht dat kwik neuronale problemen zou kunnen veroorzaken door blokkade van het P-450 enzymatisch proces. Kwik is ook geassocieerd met een toegenomen oxidatieve stress en schade. Tenslotte kan kwik ook de bloed hersenbarrière in het centrale zenuwstelsel beschadigen waardoor penetratie van andere toxische metalen en substanties in de hersenen mogelijk wordt (Rice et al., 2014).

Deze studie behoort niet tot de studies van de groep van Trasande en er is geen oordeel over de weight of evidence.

→ **Blootstelling- en gezondheidsdata**

Op Vlaams niveau hebben we informatie over de blootstelling van jongeren aan kwik en methykwik op basis van FLEHSII, 2007-2011 (Tabel 67). De verhouding methykwik t.o.v. kwik is laag gezien vastgesteld is dat specificatie analyse aangetoond heeft dat 80-90% van het kwik in haar methykwik is (Bellinger, 2018).

 Tabel 67. Verdeling van kwik en methykwik in het haar ($\mu\text{g/g}$) van jongeren uit FLEHSII.

		n	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
FLEHSII	Kwik	209	/	0,066	0,120	0,201	0,351	0,474	/	1,273
	Methykwik	202	/	0,046	0,075	0,116	0,206	0,324	/	1,737

Voor België zijn data beschikbaar voor moeders en kinderen uit DEMOCOPHES (Tabel 68).

Tabel 68. Kwik in haar moeders en kinderen DEMOCOPHES.

$\mu\text{g/g}$	Geometrisch gemiddelde (95% BI)
Kind	0,204 (0,172 tot 0,241)
Moeder	0,368 (0,313 tot 0,431)

 → **Impactberekening (DALYs/jaar & Kost/jaar)**

De impactberekening is weergegeven in Tabel 69. Er werd uitgegaan van kwik in FLEHSII. Mogelijk is dit een onderschatting gezien in DEMOCOPHES aangegeven is dat de concentratie hoger is in moeders t.o.v. kinderen.

Tabel 69. Berekening kosten en DALYs voor blootstelling aan kwik en IQ-verlies bij kinderen (centrale schatting, FLEHSII).

Percentiel voor blootstelling	P10-P25	P25-P50	P50-P75	P75-P90	>P90	
Aantal geboortes	=65000x0,15=9750	1625 0	1625 0	9750	6500	
Blootstelling ($\mu\text{g/g}$) ^a	=average(0,066;0,12)=0,093	0,161	0,276	0,413	0,474	
IQ-verlies per kind ^b	=0,18x0,093=0,02	0,03	0,05	0,07	0,09	
IQ-verlies totaal						=SUMPRODUCT(Aantal geboortes; IQ-verlies per kind)=2718
Euro/IQ punt						=16458 ^c
Kosten per jaar (Euro)						=2718x16458=4,5x10 ⁷
DALYs						=4,5x10 ⁷ /45000 ^d =994

a: Blootstelling van jongeren uit FLEHSII als benadering voor blootstelling bij moeders.

b: Blootstelling-effect relatie van (Axelrad et al., 2007) waarbij de auteurs rapporteren dat voor elke $\mu\text{g/g}$ toename in kwik concentraties in maternale haarstalen de IQ score van de kinderen met 0,18 punten lineair afneemt (95% BI: -0,38 tot -0,01) op de leeftijd van 7 jaar.

c: Euro 2008 op basis van (Bellanger et al., 2013); lifetime cost.

d: op basis van 45000 euro per DALY voor intellectuele disability (Kassotis et al., 2020).

Op basis van bovenstaande berekening komen we tot een kost per jaar van $4,50 \times 10^7$ euro of 994 DALYs. Rekening houdend met het betrouwbaarheidsinterval op de blootstelling-effect relatie komen we tot volgende inschatting (Tabel 70).

Tabel 70. Kosten & DALYs per jaar voor blootstelling aan kwik en IQ-verlies

	Centraal	95% ondergrens	95% bovengrens
Kosten/jaar	$4,50 \times 10^7$	$2,49 \times 10^6$	$9,45 \times 10^7$
DALYs/jaar	994	55	2099

3.10. PCBs

3.10.1. AUTISME SPECTRUM STOORNIS BIJ KINDEREN

Deze studie behoort niet tot de reeks van publicaties van Trasande die de kosten van blootstelling aan endocriene stoffen op EU-niveau heeft ingeschat. Er is geen studie beschikbaar die de gezondheidsimpact (Euro's, DALYs) op EU-niveau heeft ingeschat.

→ Blootstelling-effect relatie

Blootstelling-effect relatie is beschreven door (Lyll et al., 2017). De auteurs rapporteren op basis van een case-control studie dat het risico op autisme (ASS = autisme spectrum stoornis) bij kinderen verhoogd was voor het hoogste versus het laagste kwartiel van de PCB138/158 ratio in het bloed van de moeder tijdens de tweede trimester van de zwangerschap. Hiervoor werd een adjusted OR van 1,79 (95% BI: 1,10 tot 2,71) beschreven. Ook voor PCB153 werd een dergelijke relatie beschreven met een adjusted OR van 1,82 (95% BI: 1,10 tot 3,02).

→ MoA & WoE

Organochloorcomponenten, waartoe de PCBs horen, kunnen op meerdere manieren tot een autisme spectrum stoornis leiden, inclusief verstoring van het endocrien- en/of immuunsysteem, een directe impact op de neuronale ontwikkeling en epigenetische effecten. PCBs verstoren ook de schildklierhormonen met als mogelijk gevolg een verstoring van de neuronale ontwikkeling aangezien er een grote mate van uitwisseling optreedt tijdens de ontwikkeling van het immuunsysteem en zenuwstelsel (Lyll et al., 2017). PCBs en hun metaboliëten zijn biologisch actief, accumuleren in vetweefsel en lijken structureel erg op T4. Bijgevolg kunnen PCBs interfereren met de schildklierhomeostase op verschillende manieren; door het binden aan transthyretine, door het beïnvloeden van de expressie van genen betrokken bij de schildklierwerking en door antagonisme van de complexen gevormd door schildklier-responsieve elementen (Hartoft-Nielsen et al., 2011). Zowel prenatale als perinatale blootstelling aan PCB is geassocieerd met verschillende cognitieve defecten bij kinderen (Street et al., 2018).

Deze studie behoort niet tot de studies van de groep van Trasande en er is geen oordeel over de weight of evidence.

→ Blootstelling- en gezondheidsdata

Op Vlaams niveau hebben we enkel informatie over de blootstelling van merker PCBs (som van PCB138, PCB153, PCB180) voor volwassenen. Er werd daarom besloten van deze berekening niet te maken.

3.11. BPS EN BPF

3.11.1. OBESITAS BIJ JONGEREN

Deze studie behoort niet tot de reeks van publicaties van Trasande die de kosten van blootstelling aan endocriene stoffen op EU-niveau heeft ingeschat.

→ Blootstelling-effect relatie

Blootstelling-effect relaties zijn afkomstig van NHANES campagnes en zijn beschreven door (Liu et al., 2019a) en (Melanie H. Jacobson et al., 2019). Algemene obesitas werd gedefinieerd als $\geq 95\%$ percentiel van de leeftijd en geslacht-gestandaardiseerde BMI Z-scores. Abdominale obesitas werd gedefinieerd als een buikomtrek/hoogte ratio van $\geq 0,5$.

Liu et al. 2019 (NHANES-data: 2013-2014; kinderen 6-17 jaar; n = 745) rapporteerden dat het OR voor algemene obesitas in het hoogste versus het laagste kwartiel (Q) van de urinaire bisfenol concentraties 1,74 (95% BI: 0,92 tot 3,31) was voor BPA, 1,54 (95% BI: 1,02 tot 2,32; n = 745) was voor BPF en 1,36 (95% BI: 0,53 tot 3,51; n = 745) was voor BPS bij kinderen en adolescenten. Deze associatie waren sterker bij jongens dan bij meisjes voor BPF. Concentraties varieerden voor BPS van Q1 = 0,07 tot Q4 = 1,30 µg/L. Concentraties voor BPF varieerden van Q1 = 0,14 tot Q4 = 1,55 µg/L. Bisphenol concentraties waren matig gecorreleerd.

Jacobson et al. 2019 (NHANES-data: 2013-2016; kinderen 6-19 jaar; n = 1831) rapporteerden dat log-getransformeerde BPS concentraties (GM BPS = 0,4 µg/L) in de urine geassocieerd waren met een verhoogde prevalentie voor algemene obesitas (OR = 1,16; 95 % BI: 1,02 tot 1,32; n = 1831) en met abdominale obesitas (OR = 1,31; 95% BI: 1,02 tot 1,27; n = 1831), bij kinderen en adolescenten tussen 6 en 19 jaar. Bijkomend was de detectie van BPF (versus non-detectie; LOD = 0,2 µg/L; 50% BPF gedetecteerd) geassocieerd met een toegenomen prevalentie voor abdominale obesitas (OR = 1,29; 95% BI: 1,01 tot 1,64; n = 1831) maar niet voor obesitas algemeen. Er was geen significante associatie met BPA, mogelijk ook doordat gehalten aan BPA afgenomen zijn in de US. Associaties met BPS en BPF kunnen mogelijk nog veranderen bij toename van de concentraties.

→ **MoA & WoE**

BPF zou net als BPA obesitas-promotende effecten uitoefenen (Liu et al., 2019a). Ten eerste, heeft BPF gelijkaardige estrogene activiteiten als BPA, zoals het verstoren van de adiponectine productie of het binden aan de nucleaire estrogeen receptoren (Rochester and Bolden, 2015) (Moreman et al., 2017) (Le Fol et al., 2017). BPF kan ook interferen met de hormonale regulatie door het verstoren van messenger RNA/long non-coding RNA en micro RNA (Verbanck et al., 2017). BPF oefent ook nadelige effecten uit op de hypothalamus-hypofyse-gonadale as (Schneider, 2004) (Yang et al., 2017). Ten tweede, kan BPF de differentiatie van preadipocyten promoten, door het beïnvloeden van de PPAR pathway, waardoor lipiden accumuleren (Zheng et al., 2016) (Zhang et al., 2017). Tenslotte, beïnvloedt BPF de adiponectine productie en secretie (Kidani et al., 2010).

Voor BPS was er in de studie van (Liu et al., 2019a) geen significant associatie van obesitas met BPS terwijl dit wel zo was in de studie van (Melanie H. Jacobson et al., 2019). Mechanistisch gezien vertonen zowel BPS als BPF oestrogene activiteiten vermits ze dezelfde chemische structuur hebben als BPA (Chen et al., 2002) (Liu et al., 2017) (Melanie H Jacobson et al., 2019). Labostudies suggereren dat BPS ook obesitas-promotende effecten heeft (Liu et al., 2017). Verder promoot BPS de differentiatie van preadipocyten (Drobna et al., 2019). Dus deze vervanger voor BPA kan dezelfde obesogene effecten als BPA induceren bij de mens. Aangezien BPA steeds minder gebruikt wordt en steeds meer vervangen wordt door deze substituten, kan de associatie tussen BPA en obesitas afgezwakt worden over verloop van tijd maar kan de associatie tussen BPS en BMI toenemen als gevolg van de toename in BPS gebruik (Melanie H Jacobson et al., 2019).

Deze studie behoort niet tot de studies van de groep van Trasande en er is geen oordeel over de weight of evidence.

→ **Blootstelling- en gezondheidsdata**

Kosten voor BPA werden op EU-niveau ingeschat door (Legler et al., 2015), eenzelfde aanpak kan mogelijks gehanteerd worden voor BPS en BPF op basis van de blootstellingsdata van (Liu et al., 2019a) of (Melanie H. Jacobson et al., 2019).

Op Vlaams niveau hebben we informatie over de blootstelling van jongeren aan BPF en BPS op basis van FLEHSIV, 2016-2020 (Tabel 71).

Tabel 71. Verdeling van BPF en BPS in de urine (µg/L) van jongeren op basis van FLEHSIV.

		n	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
FLEHSIV	BPF	423	0,02	0,04	0,07	0,14	0,29	0,65	1,04	/
FLEHSIV	BPS	423	<LOQ	<LOQ	0,06	0,12	0,22	0,51	0,89	/

LOQ: 0,04 µg/L.

Volgens de website van AZG varieert het percentage van de kinderen tussen 6 en 14 jaar met obesitas tussen de 3,5-4,1%¹⁵.

→ Impactberekening (DALYs/jaar & Kost/jaar)

De studie van Jacobson et al. (2019) werd gebruikt om de gezondheidsimpact voor blootstelling aan BPS en BPF te bepalen. Er zijn echter nog maar weinig studies die de associatie onderzocht hebben. Vanuit het voorzorgsprincipe kan dergelijke berekening gemaakt worden maar weet dat de weight of evidence voor causaliteit momenteel laag is. Mogelijk is er ook wel een overlappend effect van de verschillende bisfenolen. De impactberekening voor BPS is weergegeven in Tabel 72.

Tabel 72. Berekening kosten en DALYs voor blootstelling aan BPS en obesitas 5-19-jarigen (centrale schatting; blootstelling = FLEHSIV).

Percentiel voor blootstelling	P0-P10	P10-P25	P25-P50	P50-P75	P75-P90	P90-P95	>P95	
Fractie personen				0,25	0,15	0,05	0,015	
BPS (µg/L)	0,04	0,04	0,09	=average(0,12;0,22) =0,17	0,365	0,7	0,89	
Ln units stijging ^a				=ln(0,17)-ln(0,09) =0,6	1,4	2,1	2,3	
OR ^b				=1+0,16/1x0,6=1,10	1,22	1,33	1,37	
RR-benadering ^c				=1,10/((1-19,55%)+(19,55%x1,10))=1,08	1,17	1,25	1,28	
AF in percentiel				=(1,08-1)/1,08=0,07	0,15	0,20	0,22	
AF gewogen								=SUMPRODUCT(fractie personen; AF in percentiel) =0,12
Kinderen in percentiel (5-19-jarigen) ^d				=1091609x0,25 =272902	163741	54580	54580	
Kinderen met obesitas in percentiel ^e				=272902x0,04 =10916	6550	2183	2183	
Kinderen met obesitas geassocieerd met BPS/jaar				=10916x0,07/15 =54	64	29	31	
Totaal kinderen met obesitas geassocieerd met BPS ^f								=(54+64+29+31)x0,80 =143
Kost/jaar								66500 ^g
Kosten								=143x66500=9,51x10 ⁶
DALYs								=13x5,1=729 ^h

a: Geen effect doorgerekend onder 0,1 µg/L (dit was de detectielimiet in de studie van Jacobson et al. 2019).

b: OR is 1,16 (0,02;1,32), zie Jacobson et al. 2019.

c: 19,55 percent kinderen heeft obesitas in de studiebevolking van Jacobson et al. 2019.

d: aantal kinderen (5-19-jarigen) in het percentiel.

e: op basis van prevalentiecijfers van AZG heeft 4% obesitas¹⁶.

f: aanname dat 80% van de adolescenten obees blijft tijdens het volwassen leven op basis van de systematische review en meta-analyse van (Simmonds et al., 2016)

g: gelijkaardig als voor BPA: Legler et al. 2015; directe en indirecte lifetime cost.

h: 5,1 jaar verlies gezonde levensjaren (Hoeymans et al., 2010).

¹⁵https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Definitief rapport%20BMI_KG-AZG.pdf

¹⁶https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Definitief rapport%20BMI_KG-AZG.pdf

Op basis van bovenstaande berekening komen we tot een kost per jaar van $9,51 \times 10^6$ euro of 729 DALYs. Rekening houdend met het betrouwbaarheidsinterval op de blootstelling-effect relatie komen we tot volgende inschatting (Tabel 73).

Tabel 73. Kosten & DALYs per jaar voor blootstelling aan BPS en obesitas.

	Centraal	95% ondergrens	95% bovengrens
Kosten/jaar	$9,51 \times 10^6$	$1,42 \times 10^6$	$1,62 \times 10^7$
DALYs/jaar	729	109	1239

De impactberekening voor BPF is weergegeven in Tabel 74.

Tabel 74. Berekening kosten en DALYs voor blootstelling aan BPF en obesitas (centrale schatting; blootstelling = FLEHSIV).

Percentiel voor blootstelling	P0-P75 (Referentie)	P75-P100	
Concentratie > 0,2 µg/L	Nee	Ja ^a	
OR		1,29 ^b	
RR als benadering		$= 1,29 / ((1 - 36,22\%) + (36,22\% \times 1,29)) = 1,17^c$	
AF in percentiel		$= (1,17 - 1) / 1,17 = 0,14$	
Kinderen in percentiel (5-19-jarigen)		$= 1091609 \times 0,25 = 272902$	
Kinderen met abdominale obesitas		$= 272902 \times 0,134 = 36569^e$	
Kinderen met obesitas geassocieerd met BPF/jaar		$= (36569 \times 0,14 / 15) \times 0,8 = 280^d$	
Kost/jaar			66500 ^e
Kosten			$280 \times 66500 = 1,86 \times 10^7$
DALYs			$= 280 \times 5,1 = 1426^f$

a: LOD in studie van Jacobson et al. 2019 was 0,2 µg/L terwijl LOD in FLEHSIV gelijk is aan 0,02 µg/L; vanaf P75 in FLEHSIV meer dan 0,2 µg/L BPF.

b: OR is 1,29 (1,01;1,64); Jacobson et al. 2019.

c: 36,22 percent kinderen heeft abdominale obesitas in studiebevolking van Jacobson et al. 2019.

d: aanname dat 80% van de adolescenten obees blijft tijdens het volwassen leven op basis van de systematische review en meta-analyse van Simmonds et al. 2016.

e: gelijkaardig als voor BPA: Legler et al. 2015; directe en indirecte lifetime cost.

f: 5,1 jaar verlies gezonde levensjaren (Hoeymans et al., 2010).

g: 13,4% van de jongeren heeft abdominale obesitas (Steunpunt Milieu en Gezondheid, 2020).

Op basis van bovenstaande berekening komen we tot een kost per jaar van $1,86 \times 10^7$ euro of 1426 DALYs. Rekening houdend met het betrouwbaarheidsinterval op de blootstelling-effect relatie komen we tot volgende inschatting (Tabel 75).

Tabel 75. Kosten & DALYs per jaar voor blootstelling aan BPF en abdominale obesitas

	Centraal	95% ondergrens	95% bovengrens
Kosten/jaar	$1,86 \times 10^7$	$8,19 \times 10^5$	$3,23 \times 10^7$
DALYs/jaar	1426	63	2476

In de studie van Jacobson et al. (2019) was er geen significante associatie met obesitas, wel met abdominale obesitas (buikomtrek/hooft ≥ 0.5). In de studie van Liu et al. (2019) (beperkt aantal studiepersonen) was er wel een significante associatie tussen BPF en obesitas.

HOOFDSTUK 4. RESULTATEN

4.1. OVERZICHT BESCHOUWDE EINDPUNTEN EN ATTRIBUTIEVE FRACTIES

In dit hoofdstuk worden de bevindingen van hoofdstuk 3 samengevat. Een overzicht van de beschouwde gezondheidseindpunten, met bijbehorende populatie categorie, weight of evidence (studies Trasande) en FLEHS-cohorten die gebruikt werden om DALYs en kosten op Vlaams niveau ten gevolge van endocriene verstoring te berekenen, wordt weergegeven in onderstaande Tabel 76. Bijkomend wordt ook de attributieve fractie en het attributief aantal/gevallen per jaar vermeld.

4.1.1. WEIGHT OF EVIDENCE

Trasande maakt reeds een inschatting van de kosten gerelateerd aan blootstelling aan endocriene verstoorders op EU-niveau. Deze inschatting werd gemaakt door de groep rond Trasande op basis van de criteria gedefinieerd in Tabel 83 en Tabel 84 in de Appendix. Voor de evaluatie van **epidemiologische data** baseert Trasande et al. zich op de volgende vier criteria; 1) interpretatie door de oorspronkelijke onderzoeksgroep originele studie, 2) studie design, 3) lagere kwaliteit door bv. studie beperkingen, onzekerheden en dergelijke, en 4) versterking van de kwaliteit door bv. een sterke associatie of bewijs van een dosis-respons gradiënt. Voor de evaluatie van **toxicologische data** baseert Trasande et al. zich op de volgende twee criteria; interpretatie en studie design (Tabel 84). Voor meer uitleg over de bepaling van de weight of evidence volgens Trasande et. al zie Tabel 83 en Tabel 84 in de Appendix.

De studies die de gezondheidseindpunten ten gevolge van blootstelling aan PFAS, pyrethroïden, BPS, PBF, chlordaan en kwik doorrekenen, behoren niet tot de reeks van publicaties van Trasande die de weight of evidence en kosten van blootstelling aan endocriene stoffen op EU-niveau heeft ingeschat. Daarom worden deze gezondheidspunten apart vermeld van de andere gezondheidseindpunten als de “**additionele eindpunten**”.

4.1.2. ATTRIBUTIEVE FRACTIE

De schatting van de attributieve fractie werd uitgevoerd op basis van de meest recente blootstellingscijfers. Deze blootstellingscijfers zijn echter niet altijd meer accuraat omdat sommige cijfers al verouderd of achterhaald zijn, dat is bv. het geval voor organofosfaten, het gebruik van chlorpyrifos is ondertussen verboden in de EU en de blootstelling aan dialkylfosfaten is waarschijnlijk ook afgenomen. Deze worden meer vervangen door pyrethroïden. Bijgevolg zijn er nieuwe blootstellingscijfers nodig om waar te nemen of er een (effectieve) daling in de blootstelling plaatsvindt aan dialkylfosfaten. De schatting van de attributieve fractie (%) op basis van Vlaamse blootstellingsdata is weergegeven in onderstaande tabel en varieert tussen 0% en 42%. De attributieve fractie op Vlaams niveau is vergelijkbaar met de attributieve fractie geschat door Trasande et al. op Europees niveau voor ftalaten & DDT. Voor organofosfaten en PBDE is de AF lager op Vlaams niveau voor de beschouwde gezondheidseffecten. Voor PBDE en cryptorchidie lag de blootstelling onder de blootstelling-effect relatie. De attributieve fractie voor lifetime obesitas door BPA op Vlaams niveau is groter dan deze geschat op Europees niveau door Trasande et al. (13% versus 0,89-2,9%).

Tabel 76. Overzicht van de beschouwde eindpunten met bijbehorende populatie categorie, bron van de dosis effect relatie, weight of evidence en FLEHS-cohorten gebruikt om de attributieve fractie te berekenen ten gevolge van endocriene verstoring.

	Eindpunt	Populatie categorie	Dosis effect relatie gebaseerd op?	WoE (humaan/tox) volgens Trasande	Blootstelling	AF (%)	AF door Trasande et al.	Attributief aantal gevallen/ jaar Vlaanderen		
								Centraal	95%OG	95%BG
Organofosfaten	IQ-verlies	Kinderen	Bouchard et al. 2011:	Middel tot hoog/sterk	FLEHSII: jongeren	/		/	/	/
	Mentale achterstand	Kinderen	Mexicaanse-Amerikaans families in USA Engel et al. 2011: multi-ethniciteit in USA	Middel tot hoog/sterk	FLEHSII: jongeren	22		319	67	633
	ADHD	5-14-jarigen	NHANES, USA	Laag tot middelmatig/sterk	FLEHSII: jongeren	6	12,53	201	201	201
PBDE	IQ-verlies	Kinderen	Meta-analyse	Middel tot hoog/sterk	FLEHSIV: jongeren	/		/	/	/
	Mentale achterstand	Kinderen		Middel tot hoog/sterk	FLEHSIV: jongeren	0,24		3	1	6
	ADHD	4-jarigen	Geboortecohort Spanje	Laag tot middelmatig/sterk	FLEHSIV: jongeren	16	17,28	693	0	1253
	Cryptorchidie	Borelingen	Moeder-kind paren, Denemarken-Finland	Laag/sterk	FLEHSIV: jongeren	0	8,9	0		
	Testikelkanker	Gehele	Mannen, Zweden	Heel laag tot laag/zwak	FLEHSIV: jongeren	11	35,3	24	0	63
Ftalaten	Obesitas	50-64-jarigen	Vrouwelijke verpleegsters NHS, USA	Laag/sterk	FLEHSIV: jongeren	0,3		1012	218	2223
	ASD	8-jarigen	Moeder-kind paren, USA	Laag/middelmatig	FLEHSIV: jongeren	4	2,43	18	3	30
	Diabetes mellitus type II	50-64-jarigen	Vrouwelijke verpleegsters NHS, USA	Laag/sterk	FLEHSIV: jongeren	23		1560	1560	1560
	Onvruchtbaarheid mannen	20-44-jarigen		Laag/sterk	FLEHSIV: jongeren	11	9,38	373	373	373
	Verlaagd testosteron	50-64-jarigen	Mannen, NHANES, USA	Laag/sterk	FLEHSIV: jongeren	7	10,2	207	80	347
DDT	Overgewicht	10-jarigen	Pooled data van 7 Europese geboortecohorten	Middelmatig/middelmatig	FLEHSIV: jongeren	0,26	0,26	8	2	14
	Diabetes mellitus type II	50-64-jarigen	Vrouwen, NHS, USA	Laag/middelmatig	FLEHSIII: volwassenen (50-65 jaar)	0,8		111	111	111

HOOFDSTUK 4 - Resultaten

BPA	Lifetime obesitas	4-jarigen	Moeder-kind paren, geboortecohort, Spanje	Heel laag tot laag/sterk	FLEHSIV: tieners	13	0,89 - 2,9	181	181	181
Additioneel										
PFOS en PFOA	Hypertensie	>20j	Volwassenen, NHANES, USA	/	FLEHSIII: volwassenen (50-65 jaar)	14*		4957	1131	8909
	SGA	Borelingen	Moeder-kind paren van 7 Europese geboortecohorten	/	FLEHSIII: pasgeborenen	30**		1948	0	3319
	Hospitalisatie acute infecties lagere luchtwegen	0-4jarigen	Moeder-kind paren, Odense Child Cohort, Denemarken	/	FLEHSIII: volwassenen (50-65 jaar)	42		6189	2102	8510
Pyrethroïden	ADHD	2-4-jarigen	Moeder-kind paren, Odense Child Cohort, Denemarken	/	FLEHSIV: jongeren	33		1229	138	1803
BPS	Obesitas	Kinderen	NHANES, USA	/	FLEHSIV: jongeren	12		147	22	254
BPF	Abdominale obesitas	Kinderen	NHANES, USA	/	FLEHSIV: jongeren	3,6		350	15	607
Chlordaan	Subfertiliteit man	Mannen	FLEHSII case-control: volwassen mannen (gemiddelde leeftijd 33 jaar)	/	FLEHSII case-control: volwassen mannen (gemiddelde leeftijd 33 jaar)	28,5		971	102	1670
Kwik	IQ-verlies	Kinderen	Moeder-kind paren van 3 cohorten: Faeröer eilanden, Nieuw-Zeeland en Seychellen	/	FLEHSII: jongeren	/		/	/	/

De groep van auteurs rond Trasande geven een oordeel over het causale karakter op basis van humane epidemiologische en toxicologische studies (WoE, Weight of Evidence). De studies die de gezondheidseindpunten ten gevolge van blootstelling aan PFAS, pyrethroïden, BPS, PBF, chlordaan en kwik doorrekenen, behoren niet tot de reeks van publicaties van Trasande en daarom worden deze gezondheidspunten apart vermeld van de andere gezondheidseindpunten. AF = attributieve fractie. AF ingeschat door Trasande et al. werd overgenomen uit tabel 1. *: attributieve fractie en aantal gevallen van hypertensie (doorrekening naar aantal sterfgevallen door hypertensie wordt verder gemaakt in DALYs en kosten). **: attributieve fractie en aantal gevallen van SGA (small for gestational age) (doorrekening naar IQ-verlies door SGA wordt verder gemaakt in DALYs en kosten). In grijs gearceerd zijn blootstellingscijfers ouder dan FLEHSIV die gebruikt werden om de gezondheidsimpact in te schatten.

4.2. KWALITEIT VAN ONDERZOCHE RELATIES OP BASIS VAN STUDIES DOOR ATSDR, EFSA, US EPA

In onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven van de kwaliteit, groot, matig of klein, van de onderzochte relaties op basis van de bestaande kennisbasis van ATSDR, EFSA en US EPA. Tevens wordt er ook gespecificeerd wat voor studie de publicatie is waaruit de blootstelling-effect relatie werd verkregen.

We bestempelen de mate van zekerheid **groot** als;

- Trasande et al. het eindpunt beschreven heeft en de bewijskracht op basis van epidemiologische studies niet heel laag is.
- En/of Trasande et al. het eindpunt beschreven heeft en de bewijskracht op basis van toxicologische studies matig tot groot is.
- En/of er een beoordeling werd gemaakt door meerdere grote instanties zoals ATSDR, EFSA of US EPA en er bewijs is voor het effect.

De mate van zekerheid werd als **matig** bestempeld als;

- Het bewijs door ATSDR, EFSA of US EPA bestempeld wordt als beperkt (metabole effecten ftalaten; hypertensie PFAS; hospitalisatie respiratoire effecten PFAS) en er meer evidentie nodig is.
- Input van de stuurgroep (DDT en overgewicht).

De mate van zekerheid werd als **klein** bestempeld als;

- Er geen beoordeling door ATSDR, EFSA of US EPA werd uitgevoerd voor het eindpunt.
- En/of het eindpunt beschreven werd door Trasande maar de epidemiologisch bewijskracht zeer laag is.
- En/of weinig epidemiologische studies beschikbaar zijn die het eindpunt beschouwen.

Tabel 77: overzicht van de kwaliteit van de onderzochte relaties op basis van kennisbasis van belangrijke instanties.

	Eindpunt	Studie van waaruit blootstelling-effect relatie afkomstig is	Meta-analyse?	ATSDR	EFSA	US EPA	Mate van zekerheid (Kwaliteitslabel)
Organofosfaten	IQ-verlies	Bouchard et al. 2011 Engel et al. 2011	Neen Neen	Geen beoordeling door ATSDR; wel recente review in literatuur (Hertz-Picciotto et al., 2018) en verbod in EU van chlorpyrifos	Geen beoordeling door EFSA	Geen beoordeling door US EPA	Groot (naar analogie Trasande et al.)
	Mentale achterstand	Bouchard et al. 2011 Engel et al. 2011	Neen Neen				Groot (naar analogie Trasande et al.)
	ADHD	Bouchard et al. 2011	Neen				Groot (naar analogie Trasande et al.)
PBDE	IQ-verlies	Herbstman et al. 2010 Eskenazi et al. 2010 Lam et al. 2017	Neen Neen Ja	ATSDR, 2017: PBDEs hebben een invloed op het ontwikkelende zenuwstelsel volgens humane en experimentele data (ATSDR, 2017)	<i>EFSA, 2011:</i> <i>Proefdieren:</i> Blootstelling aan BDE-47 neurologische effecten <i>Humane data:</i> Blootstelling aan PBDEs hebben een effect op neuropsychologische functie en vermeldt ook de studies van Gascon et al. 2011 en Herbstman et al. 2010 (EFSA, 2011)	BDE-47 <i>Proefdieren:</i> Effecten op neurologisch gedrag ¹⁷ BDE-153 <i>Proefdieren:</i> Effecten op neurologisch gedrag ¹⁸ BDE-99 <i>Proefdieren:</i> Effecten op neurologisch gedrag ¹⁹	Groot (naar analogie Trasande et al.)
	Mentale achterstand	Herbstman et al. 2010 Eskenazi et al. 2010 Lam et al. 2017	Neen Neen Ja				Groot (naar analogie Trasande et al.)
	ADHD	Gascon et al. 2011	Neen				Groot (naar analogie Trasande et al.)
	Cryptorchidie	Main et al. 2007	Neen	ATSDR, 2017: Orale PBDE blootstelling kan tijdens de ontwikkeling een negatief effect hebben op het ontwikkelende mannelijke reproductieve systeem	<i>EFSA, 2011:</i> <i>Proefdieren:</i> Blootstelling aan BDE-47 leidt tot effecten op het vrouwelijk reproductief systeem <i>Humane data:</i> De studie van Main et al. 2007 wordt vermeld		Groot
	Testikelkanker	Hardell et al. 2006	Neen	Niet vermeld in toxicological profile rapport van ATSDR (2017)	<i>EFSA, 2011:</i> <i>Proefdieren:</i> Geen info over carcinogeniciteit en blootstelling BDE-47 <i>Humane data:</i> EFSA vermeldt de studie van Hardell et al. 2006 . Volgens EFSA is er zeer weinig bewijs over de associatie tussen blootstelling aan PBDEs en testikelkanker. (EFSA, 2011)		Klein

¹⁷https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nbr=1010

¹⁸https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nbr=1009

¹⁹https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nbr=1008

	Eindpunt	Studie van waaruit blootstelling-effect relatie afkomstig is	Meta-analyse?	ATSDR	EFSA	US EPA	Mate van zekerheid (Kwaliteitslabel)
Ftalaten	Obesitas	Song et al. 2014	Neen	ATSDR, 2019: Enkel DEHP bestudeerd door ATSDR. Obesitas & diabetes mellitus type II werd niet vermeld (ATSDR, 2019a)	EFSA, 2019: Het bewijs voor een metabool effect van blootstelling aan ftalaten is nog te zwak en meer onderzoek is nodig volgens EFSA (EFSA, 2019)	DEP <i>Proefdieren:</i> Afgenomen groeisnelheid en voedselconsumptie en gewijzigde orgaan gewichten ²⁰ BBP <i>Proefdieren:</i> Significant verhoogde lever/lichaamsgewicht en lever/lichaamsgewicht ratio ²¹ DBP <i>Proefdieren:</i> Verhoogde mortaliteit ²²	Matig o.b.v. sterk toxicologisch bewijs vermeld door de groep van Trasande et al.
	Diabetes mellitus type II	Sun et al. 2014	Neen				Matig o.b.v. sterk toxicologisch bewijs vermeld door de groep van Trasande et al.
	ASD	Miodovnik et al. 2011	Neen	ATSDR, 2019: Enkel DEHP bestudeerd door ATSDR. ASD werd niet vermeld. Wel werden in dierstudies en neurologische effecten waargenomen.	<i>EFSA, 2019:</i> <i>Humane data (DBP, BBP en DEHP):</i> Een gewijzigde neuro-ontwikkeling is geassocieerd met een hoge ftalaat blootstelling bij kinderen en EFSA vermeldt ook de studie van Miodovnik et al. 2014 . Verschillende gedragsstoornissen zoals ASD, ADHD, leerstoornissen en een gewijzigd speelgedrag zijn geassocieerd met een hogere ftalaat blootstelling (EFSA, 2019)	Groot	
	Onvruchtbaarheid mannen	Zhang et al. 1998	Neen	<i>ATSDR, 2019: Humane data:</i> Associatie tussen DEHP-metabolieten en sperma motiliteit en/of concentratie	<i>EFSA, 2019:</i> <i>Proefdieren:</i> Afgenomen anogenitale afstand, reductie spermatocyt ontwikkeling, afgenomen foetale testosteron concentraties. <i>Humane data:</i> Er werd gesuggereerd dat blootstelling aan DBP, BBP, DEHP en DIBP in utero is geassocieerd met aangeboren afwijkingen van het mannelijk reproductief systeem, gereduceerde sperma kwaliteit, gereduceerde mannelijke reproductieve hormonen en veranderingen in timing puberteit. De verzameling van deze effecten wordt ook het testiculaire dysgenese syndroom genoemd. (EFSA, 2019)	DEHP <i>Proefdieren:</i> Verhoogd levergewicht ²³ DMT <i>Proefdieren:</i> Chronische nierontsteking ²⁴	Groot
	verlaagde testosteron in 50-64-jarigen	Meeker et al. 2014	Neen	<i>ATSDR, 2019: Humane data:</i> Associatie tussen DEHP-metabolieten en afgenomen testosteron in serum			Groot

²⁰https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nمبر=226

²¹https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nمبر=293

²²https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nمبر=38

²³https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nمبر=14

²⁴https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nمبر=46

	Eindpunt	Studie van waaruit blootstelling-effect relatie afkomstig is	Meta-analyse?	ATSDR	EFSA	US EPA	Mate van zekerheid (Kwaliteitslabel)
DDT	Overgewicht	Iszatt et al. 2015	Gepoolde data 7 Europese geboorte cohorten	ATSDR, 2019: ATSDR vermeldt niks over overgewicht (ATSDR, 2019b); Wel nieuwe studie in literatuur: (Warner et al., 2017) die relatie bevestigt.	Geen beoordeling door EFSA	DDT <i>Proefdieren:</i> Laesies op de lever ²⁵	Matig rekening houdend met input stuurgroep
	Diabetes mellitus type II	Turyk et al. 2009 Wu et al. 2013	Neen Ja	ATSDR, 2019: <i>Humane data:</i> Een groot aantal studies (inclusief meta-analyses) leveren bewijs aan voor een positieve associatie tussen blootstelling aan DDT en toegenomen prevalentie van diabetes mellitus type II. ATSDR vermeldt ook Turyk et al. 2009 en Wu et al. 2013	Geen beoordeling door EFSA		Groot
BPA	Lifetime obesitas	Valvi et al. 2013	Neen	Geen beoordeling door ATSDR	<i>EFSA, 2015:</i> <i>Proefdieren:</i> Er is geen overtuigend bewijs dat BPA obesogeen is <i>Humane data:</i> Er kon geen causale link tussen blootstelling aan BPA en metabole effecten worden aangetoond. (EFSA, 2015)	Geen beoordeling door US EPA	Klein: - geen beoordeling door ATSDR/US EPA - geen bewijs door EFSA Toch is er een reden tot bezorgdheid gezien meer academische studies effecten aantonen bij huidige blootstelling aan BPA (Ougier et al., 2021b).
Additioneel							
PFOS en PFOA	Hypertensie	Min et al. 2012	Neen	<i>ATSDR, 2021:</i> <i>Proefdieren:</i> Voornamelijk levertoxiciteit, ontwikkelingstoxiciteit en immuun toxiciteit geobserveerd bij ratten en muizen. <i>Humane data:</i>	<i>EFSA, 2020:</i> EFSA vermeldt dat er geen duidelijke associatie is tussen PFOS/PFOA en cardiovasculaire aandoeningen zoals hypertensie. Ook was er onvoldoende bewijs om te suggereren dat PFOS of PFOA geassocieerd zijn met hypertensie geïnduceerd tijdens de zwangerschap of pre-eclampsie. (EFSA, 2020a)	<i>Proefdieren:</i> EPA vermeldt dat PFOA en PFOS-effecten kunnen hebben op het de ontwikkeling, het reproductieve	Matig

²⁵https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=147

	Eindpunt	Studie van waaruit blootstelling-effect relatie afkomstig is	Meta-analyse?	ATSDR	EFSA	US EPA	Mate van zekerheid (Kwaliteitslabel)
	SGA	Govarts et al. 2018 7 Europese geboortecohorten geïnccludeerd	Pooled analyse	ATSDR suggereert een relatie tussen hypertensie tijdens de zwangerschap, verlaagde antilichaamrespons op vaccins en kleine afnames in het geboortegewicht maar oorzaak-en-effect relaties zijn nog niet opgesteld voor deze outcomes (ATSDR, 2021). Er zijn enige indicaties van een effect op de nieren, verhoogde urinezuurconcentraties welke mogelijk een effect hebben op bloeddruk.	EFSA, 2020: <i>Humane data:</i> EFSA vermeldt dat er een causale associatie kan zijn tussen PFOS en PFOA en geboortegewicht en vermeldt de studie van Govarts et al. 2018 (EFSA, 2020a)	stelsysteem, lever, nieren en het immuunsysteem <i>Humane data:</i> Verhoogde cholesterolconcentraties, effecten op geboortegewicht en immuunsysteem, schildklierverstoring en kanker ²⁶	Groot
	Hospitalisatie acute infecties lagere luchtwegen	Dalsager et al. 2021	Neen		EFSA, 2020: <i>Humane data:</i> Er wordt gesuggereerd dat PFAS geassocieerd zijn met een toegenomen neiging voor infecties maar meer objectieve parameters voor het meten van een infectie (naast zelf-gerapporteerde infecties) zijn nodig (EFSA, 2020a)		Matig
Pyrethroiden (3-PBA en TCPY)	ADHD	Dalsager et al. 2019	Neen	Geen beoordeling door ATSDR	Geen beoordeling door EFSA	Geen beoordeling door US EPA	Klein: 3-PBA en TCPY werden niet beoordeeld door ATSDR, EFSA en US EPA
BPS	Obesitas	Liu et al. 2019	Neen	Geen beoordeling door ATSDR	Geen beoordeling door EFSA	Geen beoordeling door US EPA	Klein: geen beoordeling door ATSDR, EFSA en US EPA
BPF	Abdominale obesitas	Jacobson et al. 2019		Geen beoordeling door ATSDR	Geen beoordeling door EFSA	Geen beoordeling door US EPA	Klein: geen beoordeling door ATSDR, EFSA en US EPA
Chlordaan	Subfertiliteit man	Den Hond et al. 2015	Neen	ATSDR, 2018: Het meest onderzoek gebeurde in dierstudies en maar 1 studie (Ambrose et al. 1953) onderzocht de gevolgen van chlordaan op fertiliteit en deze studie rapporteerde een afgenomen fertiliteit. <i>Proefdieren:</i> Vermeldt effecten op de ontwikkeling en hepatische en hematologische eindpunten als belangrijkste gezondheidseffecten ten gevolge van blootstelling aan chlordaan <i>Humane data:</i> Humane studies beschrijven vooral neurologische effecten en kanker als gevolg van blootstelling aan chlordaan (ATSDR, 2018b)	EFSA vermeldt dat het belangrijkste doelorgaan van blootstelling aan chlordaan het centraal zenuwstelsel is met disoriëntatie, tremors, convulsies, respiratoir falen, hoofdpijn, duizeligheid, problemen met het zicht, prikkelbaarheid, zwakte, etc. als gevolg. Ook de lever is target van chlordaan toxiciteit ²⁷ .	<i>Proefdieren:</i> Hepatische necrose ²⁸	Klein: - Maar 1 dierstudie over afgenomen fertiliteit uit 1953! - ATSDR en EFSA vermelden geen effecten op humane fertiliteit

²⁶<https://www.epa.gov/pfas/our-current-understanding-human-health-and-environmental-risks-pfas>

²⁷<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2007.582>

²⁸https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=142

	Eindpunt	Studie van waaruit blootstelling-effect relatie afkomstig is	Meta-analyse?	ATSDR	EFSA	US EPA	Mate van zekerheid (Kwaliteitslabel)
Kwik	IQ-verlies	Axelrad et al. 2007	Neen 3 cohorten gepooled	ATSDR, 1999: ATSDR vermeldt dat het zenuwstelsel zeer gevoelig is voor kwik. Gevolgen zijn; persoonlijkheidsveranderingen, tremors, veranderingen in het zicht, doofheid, slechte coördinatie van de spieren en geheugenproblemen. Bijkomend zijn ook de nieren gevoelig aan de effecten van kwik. (ATSDR, 1999)	EFSA, 2012: <i>Proefdieren:</i> Orale blootstelling aan methylkwik leidt volgens EFSA tot schade aan de nieren, maag en dikke darm, veranderingen in bloeddruk en hartslag en tot schadelijke effecten op de mannelijke reproductieve organen. De nier ondervindt de grootste toxiciteit van inorganisch kwik. Bijkomend heeft inorganisch kwik ook effecten op de lever, zenuwstelsel, immuunsysteem, reproductief systeem en op de embryonale-foetale ontwikkeling. <i>Humane data:</i> EFSA rapporteert een associatie tussen prenatale blootstelling aan methylkwik en neuro-ontwikkeling outcomes. Methylkwik is zeer toxisch en dan vooral voor het zich ontwikkelende zenuwstelsel en de hersenen. Inorganisch is minder toxisch dan methylkwik. (EFSA, 2012)	<i>Humane data:</i> Hand tremor, toename in geheugen verstoringsen, autonome dysfunctie ²⁹	Groot

²⁹https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nbr=370

Op basis van de eindpunten meegenomen in de studie van Trasande, stellen we dat vnl. op basis van doorlichting van rapporten van ATSDR, US EPA & EFSA de meeste associaties kunnen bestempeld worden als 'groot' qua mate van zekerheid. Dit wil zeggen dat we in grote mate zeker zijn van de associatie tussen de blootstelling en het gezondheidseindpunt. Wat betreft de associatie tussen blootstelling aan ftalaten en metabole effecten (diabetes type 2, overgewicht) en DDT en overgewicht, bestempelen we de zekerheid als matig, gezien EFSA aanstuurt op meer onderzoek naar deze effecten (EFSA, 2019). De zekerheid voor de associatie tussen blootstelling aan BPA en obesitas, beoordelen we als klein qua zekerheid. Deze keuze is vnl., gebaseerd op een studie van EFSA (2015) die niet overtuigd is van het obesogene karakter van BPA. Toch zijn er meer en meer academische studies die gezondheidseffecten van BPA aantonen bij huidige concentraties (Ougier et al., 2021b). De associatie tussen blootstelling aan PBDE en testikelkanker beoordelen we eveneens als klein qua zekerheid. Trasande stelde zelf dat op basis van toxicologische data de weight of evidence hiervoor heel laag tot laag is op basis van experimentele studies en zwak op basis van humane studies. Volgens EFSA is er zeer weinig bewijs over de associatie tussen blootstelling aan PBDEs en testikelkanker (EFSA, 2011).

Mogelijk heerst er twijfel omtrent de kwaliteit van de relaties tussen EDCs en de additionele eindpunten aangezien de groep van Trasande et al. deze relaties nog niet beschreven heeft en omdat er voor de meeste gezondheidseffecten vaak maar één studie is en die vaak een experimentele studie is en geen meta-analyse. De mate van zekerheid voor volgende relaties bestempelen we dan ook als klein:

- Pyrethroïden (3-PBA en TCPy) en ADHD: werd door geen enkele instantie beoordeeld.
- BPS en BPF en obesitas: BPF en BPS werd door geen enkele instantie beoordeeld. BPF komt in van nature voor in mosterd.
- Chlordaan en mannelijke subfertiliteit: maar één dierstudie uit 1953 vermeldt een afgenomen infertiliteit door blootstelling aan chlordaan volgens ATSDR. EFSA en US EPA vermelden dat vooral het centraal zenuwstelsel en de lever aangetast worden door chlordaan en spreken niet over fertiliteit.

Voor PFOS en PFOA werd de associatie met geboortegewicht gecatalogiseerd als grote bewijskracht terwijl deze voor hypertensie en voor hospitalisaties omwille van respiratoire infecties als matig werden aangenomen. Volgens ATSDR is er mogelijk een verband met hypertensie tijdens de zwangerschap en zijn er slechts indicaties van effecten op de nieren. US EPA vermeldt wel effecten op de nieren op basis van dierstudies. Voor de gevonden associatie met ziekenhuisopnames omwille van respiratoire effecten zijn meer studies nodig die dit bevestigen. Wat betreft kwik is er al geruime tijd bewijs over de neurologische effecten.

4.3. OVERZICHT ERNST EN DUUR

Voor de berekening van een aantal DALY's wordt voor een aantal gezondheidseindpunten een constante waarde genomen voor ernst van het potentiële gezondheidseffect en duur van het effect. Dit is conform de methode toegepast in de EBoDE studie (Hänninen et al., 2014). Onderstaande tabel geeft de parameters ernst en duur per gezondheidseffect weer voor bepaling van bepaalde DALYs.

Tabel 78. Parameters ernst (0-1) en duur (in jaren) per gezondheidseffect voor bepaling van het aantal DALYs ten gevolge van endocriene verstoring.

	Eindpunt	Ernst	Duur
Organofosfaten	IQ-verlies	/	/
	Mentale achterstand	0,36	80
	ADHD	0,045	35
PBDE	IQ-verlies	/	/
	Mentale achterstand	0,36	80
	ADHD	0,045	35
	Cryptorchidie	/	/
	Testikelkanker	0,288	2
Ftalaten	Obesitas	/	/
	ASD	0,45	75
	Diabetes mellitus type II	/	/
	Onvruchtbaarheid mannen	0,056	50
	Verlaagd testosteron	1	20
DDT	Overgewicht	/	/
	Diabetes mellitus type II	/	/
BPA	Lifetime obesitas	/	/
Additioneel			
PFOS en PFOA	Hypertensie	1	10
	SGA	/	/
	Hospitalisatie acute infecties lagere luchtwegen	0,65	0,04
Pyrethroïden	ADHD	0,045	35
BPS	Obesitas	/	/
BPF	Abdominale obesitas	/	/
Chlordaan	Subfertiliteit man	0,056	50
Kwik	IQ-verlies	/	/

Voor obesitas werd een verlies van gezonde levensjaren aangenomen van 5,1 en voor overgewicht van 2,1 per geval. Voor diabetes werd een verlies van levensjaren aangenomen van 3,9 per geval (zie Hoeymans et al., 2010).

4.4. RESULTATEN DALYS

Onderstaande tabel geeft de DALYs weer voor iedere eindpunt. De gepresenteerde DALY-waardes zijn gebaseerd op de centrale schatting. De spreiding hierop kan ook gevonden worden in onderstaande tabel. Er werd slechts een berekening gemaakt voor een aantal gekende blootstelling-effect relaties terwijl de werkelijke impact waarschijnlijk veel groter is. Tevens werden sommige eindpunten zoals borstkanker nog niet meegenomen in de berekening.

Tabel 79. Spreiding van aantal geschatte DALYs/jaar voor de Vlaamse bevolking ten gevolge van endocrien versturende stoffen.

	Eindpunt	DALYs/jaar		
		Centraal	95%OG	95%BG
Organofosfaten	IQ-verlies	28 198	6635	50 424
	Mentale achterstand	9185	1943	18 217
	ADHD	317	317	317
PBDE	IQ-verlies	348	78	617
	Mentale achterstand	101	22	181
	ADHD	1091	0	1973
	Cryptorchidie	0	/	/
	Testikelkanker	14	0	36
Ftalaten	Obesitas	5159	1114	11 338
	ASD	600	106	1018
	Diabetes mellitus type II	6085	6085	6085
	Onvruchtbaarheid mannen	1045	1045	1045
	Verlaagd testosteron	4132	1608	6936
DDT	Overgewicht	16	4	30
	Diabetes mellitus type II	431	431	431
BPA	Lifetime obesitas	922	922	922
Subtotaal		57 644	20 309*	99 570*
Subtotaal zonder eindpunten met bewijs zekerheid "klein"		56 708	19 387	98 612
Additioneel				
PFOS en PFOA	Hypertensie	595	136	1069
	SGA	3027	0	5159
	Hospitalisatie acute infecties lagere luchtwegen	154	52	212
Pyrethroïden	ADHD	1936	218	2840
BPS	Obesitas	729	109	1239
BPF	Abdominale obesitas	1426	63	2476
Chlordaan	Subfertiliteit man	2719	286	4675
Kwik	IQ-verlies	994	55	2099
Subtotaal additioneel		11 581	919	19 769
Subtotaal additioneel zonder eindpunten met bewijs zekerheid "klein"		4771	243	8539

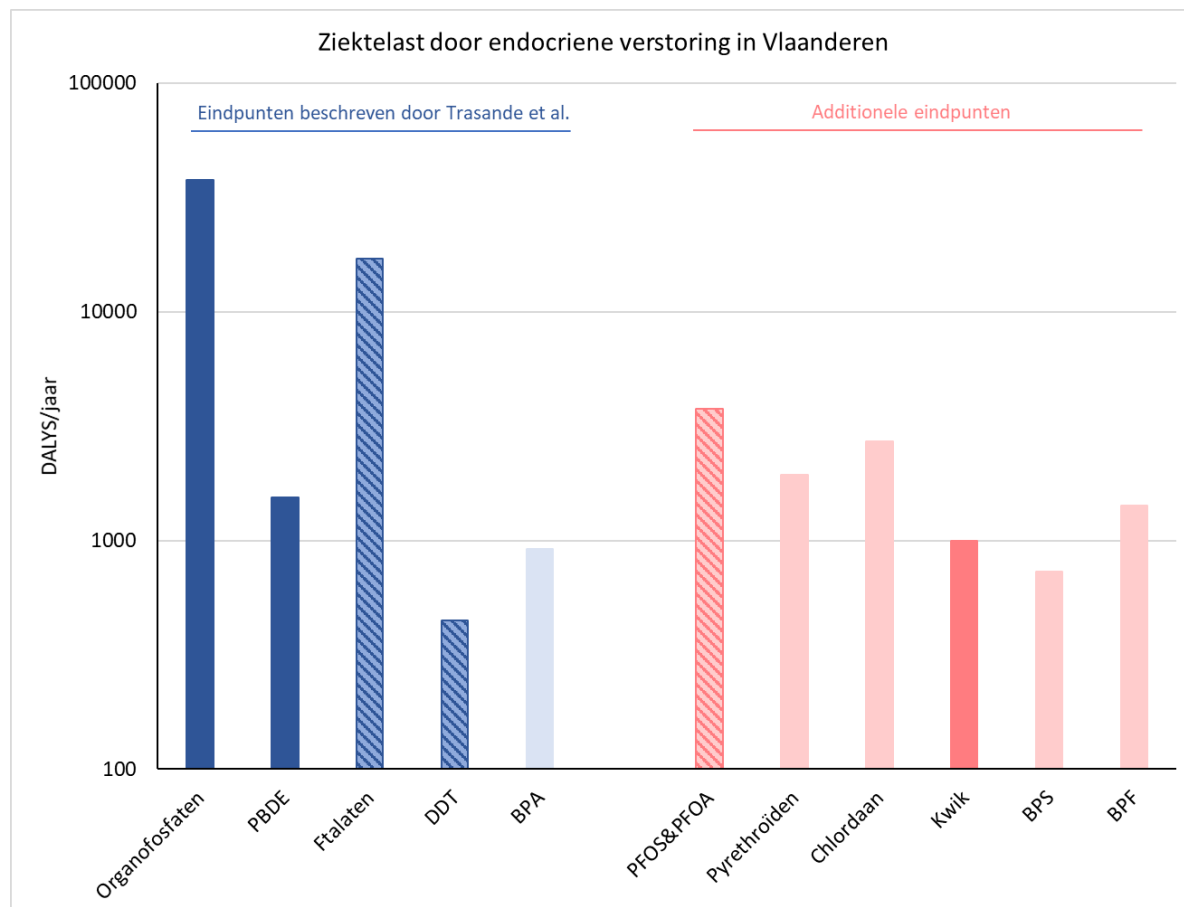
*: bepaald als de som van de schatting op basis van de fout op de blootstelling-effect relatie. Geen Monte-Carlo simulatie of aanname verdelingen. De relaties die geel en roze gearceerd zijn, bestempelen we als bewijs met respectievelijk matige en kleine zekerheid op basis van eerdere informatie (sectie 4.2). 95% OG = 95% ondergrens, 95% BG = 95% bovengrens.

Op basis van Tabel 79 zien we dat IQ-verlies, overgewicht/obesitas, diabetes mellitus type II verlaagd testosteron, ADHD en onvruchtbaarheid mannen de gezondheidseindpunten zijn met de meeste DALYs. Bovendien zijn IQ-verlies, mentale achterstand, ADHD, overgewicht/obesitas en onvruchtbaarheid gezondheidseindpunten die bij meerdere chemische stofklassen voorkomen.

De ziektelast veroorzaakt door endocrien versturende stoffen uitgedrukt in DALYs wordt ook visueel weergegeven in Figuur 15. Op basis van deze figuur kunnen we stellen dat blootstelling aan organofosfaten leidt tot de grootste ziektelast, gevolgd door blootstelling aan ftalaten en PFOS&PFOA; respectievelijk 37 700, 17 021 en 3777 DALYs. Hierbij moet wel vermeld worden dat de blootstellingscijfers dateren van verschillende perioden waarbij vooral de blootstelling aan organofosfaten (dialkylfosfaten) dateert van FLEHSII.

Voor ftalaten is er mogelijk ook een overschatting door gebruik te maken van blootstellingscijfers voor adolescenten i.p.v. volwassenen voor obesitas, diabetes en verlaagd testosteron. Een theoretische correctie (blootstelling gereduceerd met factor 1,4) zou er toch voor zorgen dat ftalaten nog steeds de tweede grootste gezondheidsimpact hebben.

Wanneer enkel rekening gehouden wordt met blootstelling-effect relaties opgenomen in de studie van Trasande komen we tot 57 644 DALYs. De extra beschouwde eindpunten leiden tot 11 581 bijkomende DALYs.

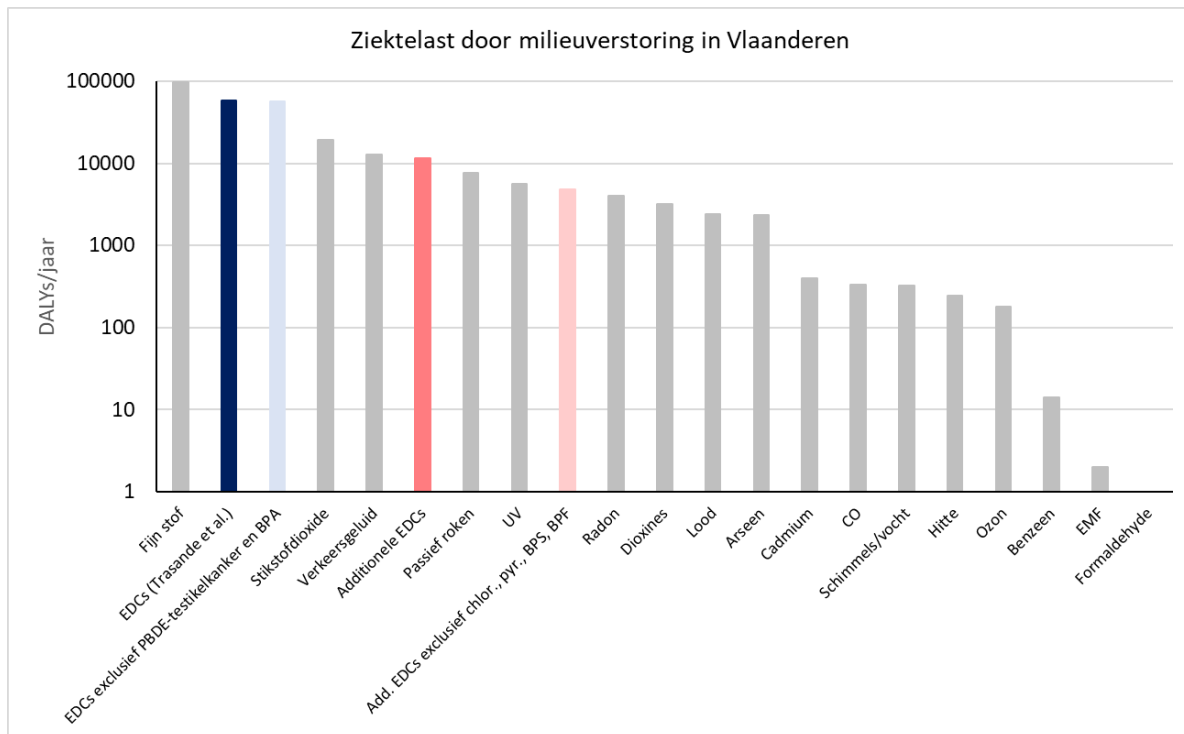


Figuur 15. Ziektelast in Vlaanderen door endocriene verstoring.

De DALYs/jaar zijn weergegeven op een logaritmische schaal. EDCs met een donkere kleur bestempelen we als bewijs met grote zekerheid. EDCs met een lichte kleur (blauw en roze) bestempelen we als bewijs zekerheid klein op basis van eerdere informatie (BPA, pyrethroiden, chlordaan, BPS en BPF, sectie 4.2). Sommige EDCs hebben eindpunten met zowel een grote en matige zekerheid (ftalaten, DDT en PFOS&PFOA, zie ook sectie tabel 77 in 4.2) en daarom zijn deze EDCs gearceerd weergegeven. Bijkomend werd voor de ziekte last door blootstelling aan PBDE ten gevolge van testikelkanker (14 DALYs, centrale schatting) niet opgenomen omdat deze relatie bestempeld werd als bewijs met kleine zekerheid op basis van eerdere informatie (sectie 4.2).

Als we de totale ziekte last in Vlaanderen veroorzaakt door endocriene verstoring (57 644 op basis van groep van Trasande welke op Europees niveau een schatting makten van de kosten; 11 581 extra DALYs voor de additionele eindpunten) vergelijken met de ziekte last in Vlaanderen veroorzaakt door milieuverstoring (Figuur 16) (Buekers et al., 2021), kunnen we concluderen dat de ziekte last veroorzaakt door endocriene verstoring op basis van de groep van Trasande op de tweede plek staat na de ziekte last veroorzaakt door fijn stof (97 087 DALYs), gevolgd door stikstofdioxide (19 146 DALYs) en andere milieustressoren.

De ziektelast veroorzaakt door de additionele eindpunten staat op de vijfde plek. Wanneer we geen rekening houden met de relaties met zekerheid gecatalogiseerd als klein, veroorzaakt endocriene verstoring 56 708 (exclusief de relatie tussen PBDE en testikelkanker en BPA) en 4771 (exclusief pyrethroïden, chlordan, BPS en BPF) DALYs voor respectievelijk de eindpunten op basis van Trasande et al. en de additionele eindpunten. Blootstelling aan endocriene verstoring leidt dus tot een relatief grote ziektelast. Er moet tevens vermeld worden dat voor sommige eindpunten zoals blootstelling aan dioxines, cadmium een beperkt deel van de impact gerelateerd is aan endocriene effecten.



Figuur 16. Ziektelast in Vlaanderen door milieustressoren, overgenomen en aangepast van (Buekers et al., 2021). De DALYs/jaar zijn weergegeven op een logaritmische schaal. Blauw = totaal aantal DALYs/jaar voor de gezondheidseindpunten beschouwd door Trasande et al., lichtblauw = totaal aantal DALYs/jaar voor de gezondheidseindpunten exclusief PBDE-testikelkanker en BPA beschouwd door Trasande et al., roze = totaal aantal DALYs/jaar voor de additionele gezondheidseindpunten, lichtroze = totaal aantal DALYs/jaar voor de additionele gezondheidseindpunten exclusief chlordan, pyrethroïden, BPS en BPF.

4.5. KOSTEN PER JAAR

Onderstaande tabel geeft de kosten per jaar weer voor iedere eindpunt. De gepresenteerde kosten zijn gebaseerd op de centrale schatting. De spreiding hierop kan ook gevonden worden in onderstaande tabel. Slechts een aantal gekende blootstelling-effect relaties werd doorgerekend wat resulteert in een onderschatting van de gezondheidsimpact door blootstelling aan endocriene verstoorders. Kosten werden omgerekend naar Euro 2020 op basis van evolutie van de HICP (Harmonised Index of Consumer Prices)³⁰.

³⁰https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/prc_hicp_aind/default/table?lang=en

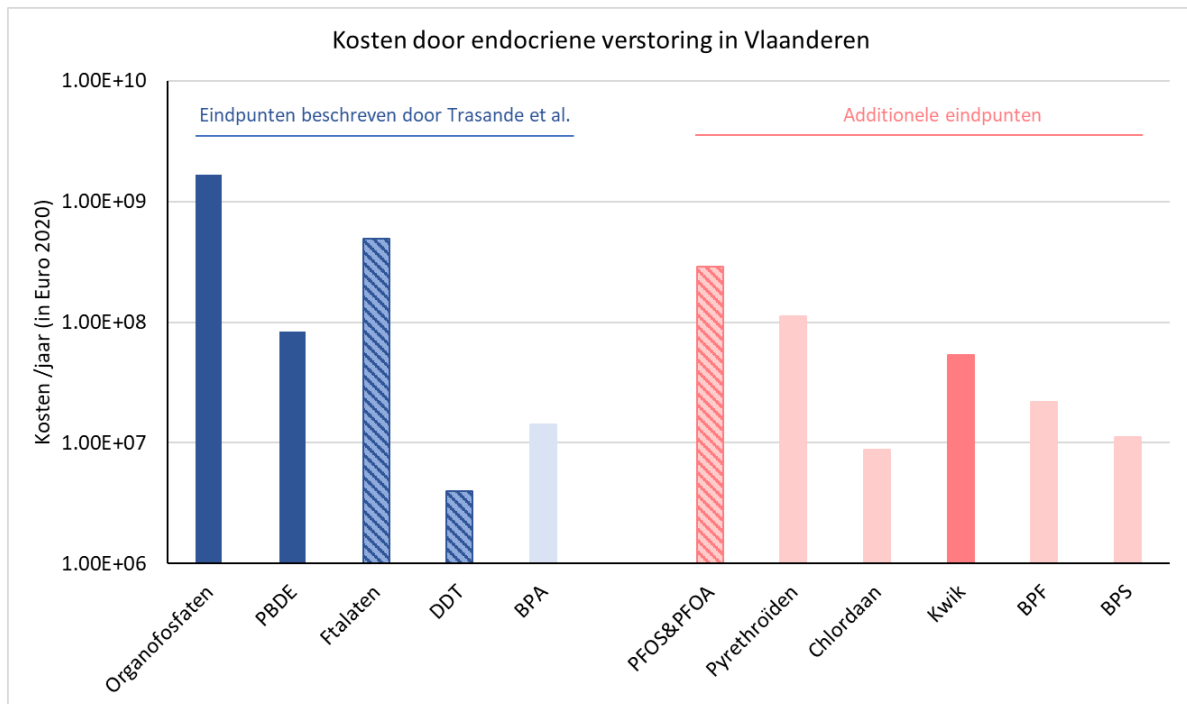
Tabel 80. Spreiding van kosten (Euro, 2020) per jaar voor de Vlaamse bevolking.

	Eindpunt	Kosten/jaar		
		Centraal	95%OG	95%BG
Organofosfaten	IQ-verlies	1,53X10 ⁹	3,59X10 ⁸	2,73X10 ⁹
	Mentale achterstand	1,35X10 ⁸	2,86X10 ⁷	2,68X10 ⁸
	ADHD	1,82X10 ⁷	1,82X10 ⁷	1,82X10 ⁷
PBDE	IQ-verlies	1,88X10 ⁷	4,23X10 ⁶	3,34X10 ⁷
	Mentale achterstand	1,48X10 ⁶	3,28X10 ⁵	2,67X10 ⁶
	ADHD	6,27X10 ⁷	0	1,13X10 ⁸
	Cryptorchidie	0	0	0
	Testikelkanker	3,47X10 ⁶	0	9,17X10 ⁶
Ftalaten	Obesitas	3,44X10 ⁸	7,43X10 ⁷	7,57X10 ⁸
	ASD	1,32X10 ⁷	2,33X10 ⁶	2,23X10 ⁷
	Diabetes mellitus type II	5,43X10 ⁷	5,43X10 ⁷	5,43X10 ⁷
	Onvruchtbaarheid mannen	3,34X10 ⁶	3,34X10 ⁶	3,34X10 ⁶
	Verlaagd testosteron	7,79X10 ⁷	3,03X10 ⁷	1,31X10 ⁸
DDT	Overgewicht	1,45X10 ⁵	3,65X10 ⁴	2,64X10 ⁵
	Diabetes mellitus type II	3,84X10 ⁶	3,84X10 ⁶	3,84X10 ⁶
BPA	Lifetime obesitas	1,41X10 ⁷	1,41X10 ⁷	1,41X10 ⁷
Subtotaal		2,28x10⁹	5,93x10 ^{8*}	4,16x10 ^{9*}
Subtotaal zonder eindpunten met bewijs zekerheid "klein"		2,26x10⁹	5,79x10 ⁸	4,15x10 ⁹
Additioneel				
PFOS&PFOA	Hypertensie	1,09X10 ⁸	2,49X10 ⁷	1,96X10 ⁸
	SGA	1,64X10 ⁸	0	2,79X10 ⁸
	Hospitalisatie acute infecties lagere luchtwegen	1,71X10 ⁷	5,82X10 ⁶	2,36X10 ⁷
Pyrethroiden	ADHD	1,11X10 ⁸	1,25X10 ⁷	1,63X10 ⁸
BPS	Obesitas	1,12X10 ⁷	1,76X10 ⁶	1,90X10 ⁷
BPF	Abdominale obesitas	2,19X10 ⁷	9,63X10 ⁵	3,79X10 ⁷
Chlordaan	Subfertiliteit man	8,70X10 ⁶	9,14X10 ⁵	1,50X10 ⁷
Kwik	IQ-verlies	5,38X10 ⁷	2,99X10 ⁶	1,14X10 ⁸
Subtotaal additioneel		4,79x10⁸	4,79x10 ^{7*}	8,47x10 ^{8*}
Subtotaal additioneel zonder eindpunten met zekerheid "klein"		3,44x10⁸	3,37x10 ⁷	6,12x10 ⁸

*: bepaald als de som van de schatting op basis van de fout op de blootstelling-effect relatie. Geen Monte-Carlo simulatie of aanname verdelingen.

De relaties die geel en roze gearceerd zijn, bestempelen we als bewijs met respectievelijk matige en kleine zekerheid op basis van eerdere informatie (sectie 4.2). 95% OG = 95% ondergrens, 95% BG = 95% bovengrens.

De kosten ten gevolge van de ziektelast veroorzaakt door endocrien versturende stoffen uitgedrukt in euro's wordt ook visueel weergegeven in Figuur 17. Op basis van deze figuur kunnen we stellen dat de blootstelling aan organofosfaten leidt tot de grootste ziektekost, net zoals het geval is voor het aantal DALYs, gevolgd door blootstelling aan ftalaten en PFOS&PFOA. De kosten hiermee geassocieerd zijn respectievelijk 1,68x10⁹, 4,93x10⁸ en 2,90x10⁸ euro.



Figuur 17. Kosten per jaar in Vlaanderen door endocriene verstoring (Euro, 2020).

EDCs met een donkere kleur bestempelen we als bewijs met grote zekerheid. EDCs met een lichte kleur (blauw en roze) bestempelen we als bewijs zekerheid klein op basis van eerdere informatie (BPA, pyrethroiden, chlordaan, BPS en BPF, sectie 4.2). Sommige EDCs hebben eindpunten met zowel een grote en matige zekerheid (ftalaten, DDT en PFOS&PFOA, zie ook sectie tabel 77 in 4.2) en daarom zijn deze EDCs gearceerd weergegeven. Bijkomend werd voor blootstelling aan PBDE de kosten ten gevolge van testikelkanker niet opgenomen omdat deze relatie bestempeld werd als bewijs met kleine zekerheid op basis van eerdere informatie (sectie 4.2).

Als we de kosten vergelijken met het aantal DALYs, zien we dat het verloop van beide figuren niet overeenkomt als gevolg van een verschil in kosten per DALY voor elk gezondheidseindpunt. Bijvoorbeeld, chlordaan staat op de vierde plek qua ziektelast (2719 DALYs) en slechts op de tiende plek voor het aantal kosten ($8,70 \times 10^6$ euro) als gevolg van een lage kost per DALY.

Externe kosten gerelateerd aan de blootstelling aan fijn stof bedroegen in 2018 ongeveer 10×10^9 euro/jaar³¹. De kosten berekend voor blootstelling aan endocriene verstoorders zijn 2,3 miljard euro/jaar voor de eindpunten volgens de methode van Trasande et al. (al dan niet de relatie PBDE-testikelkanker en BPA in beschouwing genomen) en afgerond 500 miljoen euro/jaar voor de additionele eindpunten en 340 miljoen/jaar voor de additionele eindpunten zonder pyrethroiden, chlordaan, BPS en BPF. Dat is ongeveer 4 keer lager maar nog steeds aanzienlijk. Op EU-niveau³² werd een schatting gemaakt dat de kosten gerelateerd aan endocriene verstoorders een factor 4 lager liggen dan voor fijn stof wat dus vergelijkbaar is met huidige schatting. Er werden voor endocriene verstoring slechts een beperkt aantal blootstelling-effect relaties opgenomen.

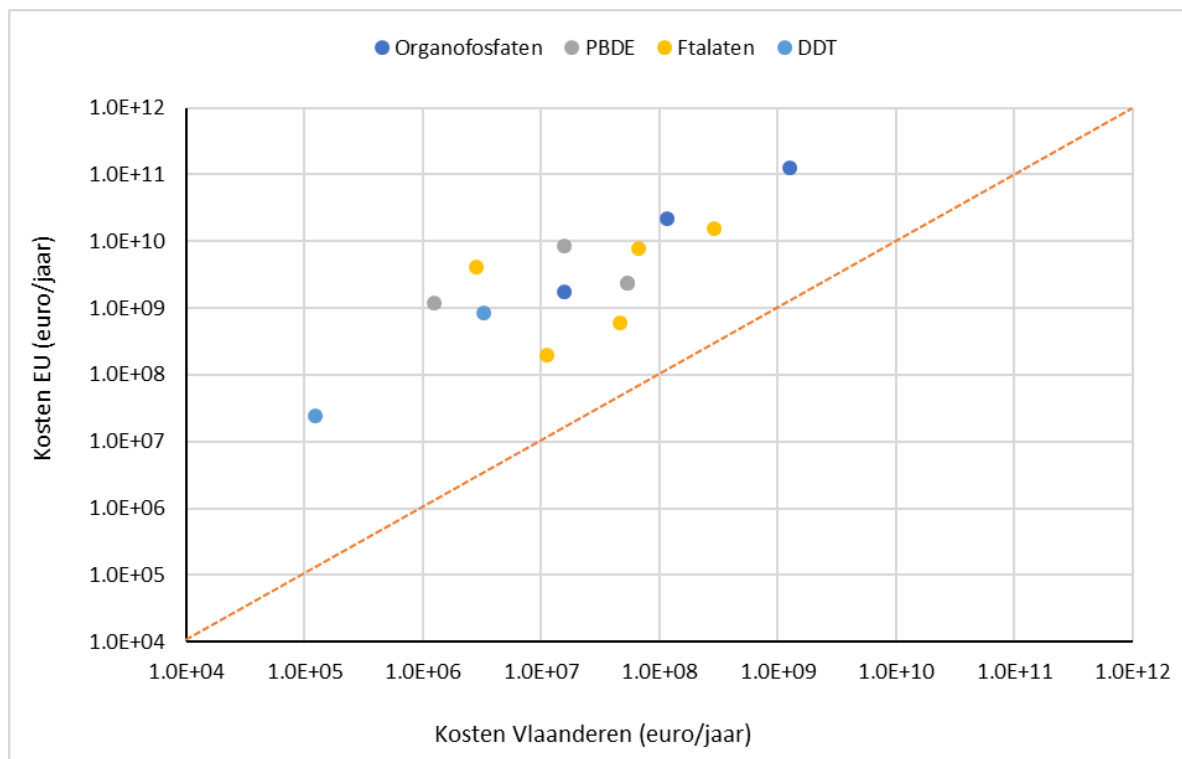
4.6. VERGELIJKING KOSTEN IN VLAANDEREN MET EUROPA

De kosten per jaar in Vlaanderen kunnen tenslotte nog vergeleken worden voor de gezondheidseindpunten waarvoor in het verleden al een inschatting werd gemaakt op Europees niveau (op basis van een cijfer voor de Europese blootstelling en Europese bevolkingscijfers (Trasande et al., 2015)). Een vergelijking werd gemaakt op basis van Euro 2010.

³¹<https://www.milieurapport.be/milieuthemas/milieu-gezondheid/dalys/externe-gezondheidskosten-fijn-stof>

³²[https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2019/608866/IPOL_STU\(2019\)608866_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2019/608866/IPOL_STU(2019)608866_EN.pdf)

De vergelijking tussen de kosten per jaar in Vlaanderen en de kosten per jaar in Europa is weergegeven in Figuur 18 per chemische stofklasse. De kosten op Europees niveau liggen voor alle gezondheidseindpunten hoger dan de kosten op Vlaams niveau. De puntenwolk ligt wel tamelijk evenwijdig met de 1:1 lijn, wat betekent dat de kosten die hoog ingeschat werden voor Vlaanderen, ook hoog ingeschat werden voor Europa (en andersom). De ratio kosten EU/kosten Vlaanderen was niet constant maar varieerde tussen 13 en 1467. Dit door verschillen in demografie en verschillen in blootstelling aan chemische stoffen.



Figuur 18. Vergelijking van de kosten in Vlaanderen ten gevolge van blootstelling aan endocrien verstorende stoffen met de kosten in Europa. Stippellijn geeft de 1:1 lijn weer.

4.7. GEZONDHEIDSIMPACT EN KOSTEN OP BASIS VAN VROEGERE BLOOTSTELLINGDATA

Tabel 81. DALYs op basis van vroegere en huidige FLEHS-campagnes.

Chemische stofgroep	Effect	Gebruikte blootstellings-data	DALYs	DALYs ondergrens	DALYs bovengrens
Organofosfaten	IQ-verlies	FLEHSII	28198	6635	50424
	Mentale achterstand	FLEHSII	9185	1943	18217
	ADHD	FLEHSII	317	317	317
BDE	IQ-verlies	FLEHSII	3142	705	5571
		FLEHSIV	348	78	617
	Mentale achterstand	FLEHSII	925	201	1691
		FLEHSIV	101	22	181
	ADHD	FLEHSIV	1091	0	1973
	Testikelkanker	FLEHSIV	14	0	36
Ftalaten	Diabetes mellitus type II	FLEHSIII	6844	6844	6844
		FLEHSIV	6085	6085	6085
	Obesitas	FLEHSIII	5454	1237	11803
		FLEHSIV	5159	1114	11338
	ASD	FLEHSIV	600	106	1018
	Onvruchtbaarheid mannen	FLEHSII	1353	1353	1353
		FLEHSIII	1147	1147	1147
		FLEHSIV	1045	1045	1045
	Verlaagd testosteron	FLEHSII*	15180	6760	22341
		FLEHSIII	5547	2193	9145
FLEHSIV		4132	1608	6936	
DDT	Overgewicht	FLEHSI	43	11	77
		FLEHSII	27	7	48
		FLEHSIII	22	5	39
		FLEHSIV	16	4	30
	Diabetes mellitus type II	FLEHSI	2155	2155	2155
		FLEHSIII	431	431	431
BPA	Obesitas	FLEHSII	2303	2303	2303
		FLEHSIV	922	922	922
Additioneel					
PFAS	Hypertensie	FLEHSII (20-40j)	866	220	1402
		FLEHSIII (50-65j)	595	136	1069
	SGA	FLEHSII	3353	0	5587
		FLEHSIII	3027	0	5159
	Hospitalisatie acute infecties lage luchtwegen	FLEHSIII	154	52	212
Pyrethroiden	ADHD	FLEHSIV	1936	218	2840
BPS	Obesitas	FLEHSIV	729	109	1239
BPF	Obesitas	FLEHSIV	1426	63	2476
Chlordaan	Subfertiliteit man	FLEHSII	2719	286	4675
Kwik	IQ-verlies	FLEHSII	994	55	2099

*: maximum blootstelling-effect relatie onduidelijk.

Tabel 82. Kosten (Euro, 2020) op basis van vroegere en huidige FLEHS campagnes.

Chemische stofgroep	Effect	Gebruikte blootstellings-data	Kosten/jaar	Kosten/jaar ondergrens	Kosten/jaar bovengrens
Organofosfaten	IQ-verlies	FLEHSII	1,53x10 ⁹	3,59x10 ⁸	2,73x10 ⁹
	Mentale achterstand	FLEHSII	1,35x10 ⁸	2,86x10 ⁷	2,68x10 ⁸
	ADHD	FLEHSII	1,82x10 ⁷	1,82x10 ⁷	1,82x10 ⁷
BDE	IQ-verlies	FLEHSII	1,70x10 ⁸	3,81x10 ⁷	3,01x10 ⁸
		FLEHSIV	1,88x10 ⁷	4,23x10 ⁶	3,34x10 ⁷
	Mentale achterstand	FLEHSII	1,36x10 ⁷	2,97x10 ⁶	2,49x10 ⁷
		FLEHSIV	1,48x10 ⁶	3,28x10 ⁵	2,67x10 ⁶
	ADHD	FLEHSIV	6,27x10 ⁷	0	1,13x10 ⁸
	Testikelkanker	FLEHSIV	3,47x10 ⁶	0	9,17x10 ⁶
Ftalaten	Diabetes mellitus type II	FLEHSIII	6,10x10 ⁷	6,10x10 ⁷	6,10x10 ⁷
		FLEHSIV	5,43x10 ⁷	5,43x10 ⁷	5,43x10 ⁷
	Obesitas	FLEHSIII	3,64x10 ⁸	8,25x10 ⁷	7,87x10 ⁸
		FLEHSIV	3,44x10 ⁸	7,43x10 ⁷	7,56x10 ⁸
	ASD	FLEHSIV	1,32x10 ⁷	2,33x10 ⁶	2,23x10 ⁷
	Onvruchtbaarheid mannen	FLEHSII	4,33x10 ⁶	4,33x10 ⁶	4,33x10 ⁶
		FLEHSIII	3,67x10 ⁶	3,67x10 ⁶	3,67x10 ⁶
		FLEHSIV	3,34x10 ⁶	3,34x10 ⁶	3,34x10 ⁶
	Verlaagd testosteron	FLEHSII*	2,86x10 ⁸	1,27x10 ⁸	4,21x10 ⁸
		FLEHSIII	1,05x10 ⁸	4,13x10 ⁷	1,72x10 ⁸
FLEHSIV		7,79x10 ⁷	3,03x10 ⁷	1,31x10 ⁸	
DDT	Overgewicht	FLEHSI	3,83x10 ⁵	9,77x10 ⁵	6,84x10 ⁵
		FLEHSII	2,37x10 ⁵	6,00x10 ⁵	4,29x10 ⁵
		FLEHSIII	1,91x10 ⁵	4,82x10 ⁵	3,45x10 ⁵
		FLEHSIV	1,45x10 ⁵	3,65x10 ⁵	2,64x10 ⁵
	Diabetes mellitus type II	FLEHSI	1,92x10 ⁷	1,92x10 ⁷	1,92x10 ⁷
		FLEHSIII	3,84x10 ⁶	3,84x10 ⁶	3,84x10 ⁶
BPA	Obesitas	FLEHSII	3,53x10 ⁷	3,53x10 ⁷	3,53x10 ⁷
		FLEHSIV	1,41x10 ⁷	1,41x10 ⁷	1,41x10 ⁷
Additioneel					
PFAS	Hypertensie	FLEHSII	1,59x10 ⁸	4,04x10 ⁷	2,57x10 ⁸
		FLEHSIII	1,09x10 ⁸	2,49x10 ⁷	1,96x10 ⁸
	SGA	FLEHSII	1,81x10 ⁸	0	3,02x10 ⁸
		FLEHSIII	1,64x10 ⁸	0	2,79x10 ⁸
	Hospitalisatie acute infecties lage luchtwegen	FLEHSIII	1,71x10 ⁷	5,82x10 ⁶	2,36x10 ⁷
Pyrethroiden	ADHD	FLEHSIV	1,11x10 ⁸	1,25x10 ⁷	1,63x10 ⁸
BPS	Obesitas	FLEHSIV	1,12x10 ⁷	1,67x10 ⁶	1,90x10 ⁷
BPF	Obesitas	FLEHSIV	2,19x10 ⁷	9,63x10 ⁵	3,79x10 ⁷
Chlordaan	Subfertiliteit man	FLEHSII	8,70x10 ⁶	9,14x10 ⁵	1,50x10 ⁷
Kwik	IQ-verlies	FLEHSII	5,38x10 ⁷	2,99x10 ⁶	1,14x10 ⁸

4.8. VERGELIJKING MET BRUTO BINNENLANDS PRODUCT (BBP)

Het BBP wordt voor Vlaanderen geschat op 265 miljard euro/jaar³³. Blootstelling aan endocriene stoffen zijn goed voor een kost van 2,3 miljard euro/jaar, goed voor 1 % van het BBP. In 2019 bedroeg het BBP van de Europese unie 13964 miljard euro³⁴. Als wordt uitgegaan van de Europese kost voor blootstelling aan endocriene verstoorders op basis van de studie van Trasande, en er een correctie uitgevoerd wordt volgens de ratio van het BBP van Europa over het BBP van Vlaanderen, zouden we uitkomen op een kost van 4 miljard euro/jaar voor Vlaanderen. Deze ruwe berekening op basis van de ratio van BBPs leidt tot een duidelijke overschatting voor de kosten op Vlaams niveau in vergelijking met de huidige studie waarbij er wordt gewerkt met Vlaamse blootstellingsdata. Op basis van Vlaamse blootstellingsdata is de kostprijs voor blootstelling aan endocriene verstoorders dus gelijk aan 2,3 tot 2,8 miljard euro/jaar, als we de kosten van de additionele eindpunten (500 miljoen euro) bij de kosten van de eindpunten volgens Trasande et al. tellen (2,3 miljard euro). HBM data vertonen algemeen spatiale verschillen in EU. Het is duidelijk dat Vlaamse HBM data nodig zijn om de gezondheidsimpact in termen van DALYs en kosten correct in te schatten in Vlaanderen. Ook temporele HBM data geven een beeld van wijziging van blootstelling doorheen de tijd, welke mogelijk gelinkt kan worden aan bepaalde beleidsacties.

4.9. CORRECTIES VOOR OVERLAP

Algemeen is er een overlap van verschillende chemische stoffen op de ziektelast. In de studies van Trasande wordt hier voor enkele stoffen voor gecorrigeerd;

- Bij de berekening voor **ADHD door organofosfaten** werd 44% van de attributieve gevallen uitgesloten door mogelijke overlap met IQ-problemen (Bellanger et al., 2015).
- Ook bij de berekening voor **ADHD door PBDEs** werd 44% van de attributieve gevallen uitgesloten door mogelijke overlap met IQ-problemen (Bellanger et al., 2015).
- Bij **autisme spectrum stoornis door ftalaten** werd de attributieve fractie gereduceerd met ongeveer 50% om geen overlap met IQ-verlies te verkrijgen.
- Voor **onvruchtbaarheid mannen door ftalaten zijn** zowel MBzP als MBP geassocieerd met lagere vruchtbaarheid bij mannen. Daarom werden ze beschouwd als additief mits een correctieterm (10%) om dubbeltelling uit te sluiten.

Toch blijft het moeilijk om het effect van blootstelling aan mengsels in te schatten.

4.10. ONZEKERHEID

De onzekerheid op de schatting van de DALYs is relatief groot en de indicator is daarom vooral bruikbaar om verschillende situaties ten opzichte van elkaar te vergelijken en prioriteiten te kunnen stellen voor beleidsaanbevelingen. Daarnaast is de inschatting continu in evolutie en worden nieuwe stressoren, gezondheidseindpunten en blootstelling-effectrelaties toegevoegd naarmate de wetenschappelijke evidentie toeneemt.

De resultaten geven een ruwe schatting van de bijdrage van de verschillende endocrien verstorende stoffen tot de ziektelast. De invloed van individuele (bv. genetische aanleg) en sociaaleconomische factoren op gezondheid is niet meegenomen. De resultaten zijn dus gemiddelde waarden.

³³<https://www.flandersdc.be/uploads/media/5899bb6261131/58c66c8a87b25.pdf>

³⁴https://www.europa-nu.nl/id/vh6tqk1kv3pv/europese_unie_in_cijfers#:~:text=Eurostat%20berekent%20jaarlijks%20ook%20het,3.449%20miljard%20euro%20in%202019.

Onderstaande tekst geeft per endocrien verstorende stof wat meer duiding over bronnen van onzekerheid en potentiële verbeterpunten.

4.10.1. ORGANOFOSFATEN

- De studies die blootstelling-effect relaties beschrijven, geven geen informatie voor een effect onder 65 nmol/L DAP (Bellinger, 2012). Onder deze concentratie werden dan ook geen effecten doorgerekend voor de drie eindpunten **IQ-verlies**, **mentale achterstand** en **ADHD**.
- Bij de DALY-berekening voor **ADHD** wordt de prevalentie van ADHD beschouwd als een cumulatieve incidentie om de berekening te kunnen maken. Bovendien wordt ook aangenomen dat 1/3^{de} van de kinderen met ADHD gedurende heel het leven last zal ondervinden van ADHD.
- Blootstellingdata (som van dialkylfosfaten) zijn van FLEHSII en dus wat verouderd.

4.10.2. PBDE

- Voor de eindpunten ten gevolge van blootstelling aan gebromeerde vlamvertragers werd geen effect doorgerekend onder 1 ng/g bloedvet.
- Op Vlaams niveau hebben we informatie over de blootstelling van jongeren aan BDE-47 op basis van FLEHSII, 2007-2011, en FLEHSIV, 2016-2020. Deze werden als proxy gebruikt voor concentraties in serum van de moeder voor de berekening van **IQ-verlies** bij kinderen. Er zijn indicaties dat er geen effect is van leeftijd op de concentraties van PBDE in bloed voor beschouwde leeftijdscategorieën.
- Bij de DALY-berekening voor **ADHD** wordt de prevalentie van ADHD beschouwd als een cumulatieve incidentie om de berekening te kunnen maken, m.a.w. blootstelling aan endocriene stoffen vindt plaats voor de leeftijd van 12 jaar en het aantal ADHD gevallen accumuleert tot een prevalentie van 6,1%. Bovendien wordt ook aangenomen dat 1/3^{de} van de kinderen die tijdens de kindertijd ADHD hebben, gedurende heel het leven last zullen ondervinden van ADHD.
- Het OR voor **testikelkanker** beschreven door (Hardell et al., 2006) werd gebruikt als RR gezien de incidentie van testikelkanker in de Vlaams bevolking laag is. In de kostenberekening voor testikelkanker ingeschat door (Hauser et al., 2015) werden enkel blootstellingcijfers en attributieve gevallen berekend voor een mediane blootstelling $\geq 3,66$ ng/g vet.

4.10.3. FTALATEN

- Bij de DALY-berekening voor **diabetes mellitus type II** werd geen effect doorgerekend onder 242 nmol/L (Sun et al., 2014).
- Op Vlaams niveau zijn ftalaatconcentraties in adolescenten beschikbaar en deze zouden kunnen gebruikt worden als proxy voor volwassenen in de DALY-berekening voor diabetes mellitus type II. In het DEMOCOPHES project waren de gemeten ftalaatconcentraties gemiddeld een factor 1,4 hoger in kinderen (mediaan 8 jaar) t.o.v. hun moeder (mediaan 39 jaar) (Den Hond et al., 2015a). Ook in FLEHSII, waar ftalaatmetingen (geen MEP gemeten welke een relatief grote bijdrage heeft in de som) beschikbaar zijn voor volwassenen en adolescenten, zien we verschillen van dergelijke grote orde (factor 1,6). Anderzijds zijn de gemeten concentraties in moeders van DEMOCOPHES vergelijkbaar met resultaten in FLEHSIV. Bijgevolg leidt deze aanpak mogelijk tot een overschatting van de gezondheidsimpact berekening voor obesitas, diabetes en sterfte door verhoogde testosteron. Als een theoretische correctie zou uitgevoerd worden op de blootstellingsdata, zou de impact wat lager liggen voor ftalaten (factor 1,4) maar toch nog steeds op de 2^{de} plaats zijn na organofosfaten.
- Een blootstelling van 500 nmol/L voor de som concentratie van 8 ftalaten werd als drempel aanschouwd in de DALY-berekening voor **obesitas**.

- Bij **autisme spectrum stoornis** werd uitgegaan van een normale verdeling voor de Social Responsiveness Score, een maat gerelateerd aan ASD, met gemiddelde 30 en standaarddeviatie van 17. Ernstige sociale beperkingen worden gedefinieerd als een SRS-waarde ≥ 75 . De prevalentie van ASD wordt beschouwd als een cumulatieve incidentie.
- In de DALY-berekening voor **verlaagd testosteron** bij 50-54-jarigen werd een maximum gesteld van 4% afname in testosteron door blootstelling aan MBP.

4.10.4. DDT

- Als “cutpoint” waarde voor snelle groei in de DALY-berekening voor **overgewicht** bij 10-jarigen werd een waarde van 0,67 voor de weight-for-age Z-score gehanteerd zoals voorgesteld door (Monteiro and Victora, 2005).
- Om de kosten gerelateerd aan **diabetes mellitus type II** en blootstelling aan DDT te berekenen, werd het pooled OR dat berekend werd in de meta-analyse van (Wu et al., 2013) (OR = 1,25; 95% BI: 0,94 tot 1.66), gebruikt samen met een ratio van 3,1 gevallen per 1000 personen-jaren. Dit resulteert in jaarlijks 0,0008 ($3,1/1000 \times 0,25 = 0,0008$) extra gevallen per persoon door blootstelling aan een hoge concentratie van p,p'-DDE. In de paper van Legler et al. (2015) wordt dit aantal extra gevallen toegepast vanaf 5 ng/mL p,p'-DDE.

4.10.5. BPA

- In de DALY-berekening voor **obesitas** bij 4-jarigen werd snelle groei in de kindertijd gedefinieerd als een “weight gain Z-score” $> 0,67$ tijdens de eerste 6 maanden van het leven door (Valvi et al., 2013). Overgewicht werd gedefinieerd als een BMI Z-score groter dan of gelijk aan het 85^{ste} percentiel.
- Op Vlaams niveau hebben we informatie over de blootstelling van jongeren aan BPA op basis van FLEHSII, 2007-2011 en FLEHSIV, 2016-2020. De waarden van jongeren werden als proxy gebruikt voor concentraties in 4-jarigen. Data uit DEMOCOPHES tonen aan dat voor kinderen (5-12jaar) BPA concentraties in urine gelijkaardig zijn als deze in volwassenen (Covaci et al., 2015). Mogelijk is de concentratie in 4-jarigen nog wat hoger (hand-mond gedrag) dan in adolescenten.

4.10.6. PFOS & PFOA

- Op Vlaams niveau hebben we informatie over de blootstelling van volwassenen (50-65j) aan PFOA op basis van FLEHSIII, 2012-2015. Deze data zouden als proxy kunnen gebruikt worden voor volwassenen ouder dan 20 jaar om te gebruiken in de DALY-berekening voor **hypertensie**. PFOA-concentraties accumuleren echter in het lichaam en bijgevolg kan de inschatting van de ziektelast een overschatting zijn. Op basis van FLEHSII, 2007-2011, hebben we ook informatie over de blootstelling van volwassenen met een leeftijd tussen 20-40 jaar. Deze data zijn ouder dan de data van FLEHSIII.

4.10.7. PYRETHROÏDEN

- Bij de DALY-berekening voor **ADHD** bij kinderen wordt aangenomen dat 1/3^{de} van de kinderen gedurende heel het leven last zal ondervinden van ADHD.

4.10.8. CHLORDAAN

- Op Vlaams niveau hebben we informatie over de blootstelling van adolescenten aan chlordaan in FLEHSIII en FLEHSIV en voor volwassenen (50-65j) in FLEHSIII. De blootstelling in volwassenen is hoger dan deze voor adolescenten gezien chlordaan accumuleert in vetweefsel en deze personen mogelijk vroeger blootgesteld geweest zijn aan hogere concentraties.

De blootstelling in de FLEHS campagnes was lager dan deze waargenomen in volwassenen (gemiddelde leeftijd 33 jaar) in de case-control studie van Den Hond et al. (2015). Blootstelling werd geschat op basis van een lognormale verdeling met P50 = 17 ng/L (P25 = 12 en P75 = 24 ng/L).

4.10.9. KWIK

- In de DALY-berekening door (Bellinger et al., 2019) wordt ook de blootstelling-effect relatie van (Axelrad et al., 2007) gebruikt maar Bellinger et al. vermelden dat recent bewijs aangeeft dat deze relatie mogelijks een onderschatting is omdat “negative confounding” niet in rekening werd gebracht. In de deze DALY-berekening wordt enkel rekening gehouden met het aantal jaren dat men leeft met het intellectueel onvermogen (YLD) omdat men er van uit gaat dat het aantal verlorens (YLL) nul is. Dit is ook het geval in het impact berekening voor Vlaanderen.
- Een andere onzekerheid is dat de blootstelling van jongeren uit FLEHSII als benadering voor blootstelling bij moeders werd gebruikt wat een onderschatting kan zijn.

4.10.10. BPS EN BPF

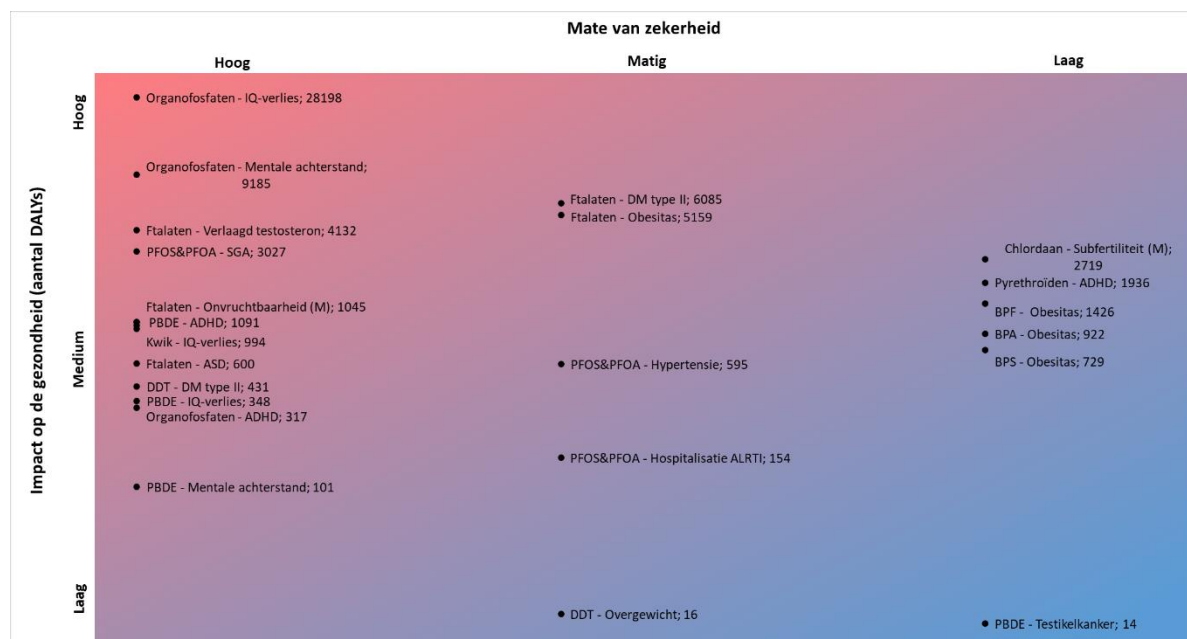
- Er zijn nog maar weinig studies die de associatie onderzocht hebben tussen **obesitas** en BPS of BPF. Vanuit het voorzorgsprincipe kan dergelijke berekening gemaakt worden maar de weight of evidence voor causaliteit is momenteel nog laag. Mogelijk is er ook wel een overlappend effect van de verschillende bisfenolen.
- In de DALY-berekening voor BPS werd geen effect doorgerekend onder 0,1 µg/L (dit was de detectielimiet in de studie van Jacobson et al. (2019)).
- Voor zowel BPS als BPF neemt met aan dat 80% van de 5-19-jarigen obees blijft tijdens het volwassen leven op basis van de systematic review en meta-analyse van Simmonds et al. 2016.

HOOFDSTUK 5. INDICATOREN

Er wordt gedacht om aparte indicatoren te ontwikkelen voor (1) verschillende endocriene stoffen tezamen, (2) het includeren van de resultaten voor endocriene stoffen met andere al bestaande stressoren, (3) tijdsreeks op te stellen voor verschillende endocriene stoffen afzonderlijk.

5.1. COMBINATIE VAN VERSCHILLENDE ENDOCRIENE STOFFEN

Voor een indicator die de verschillende endocrien versturende stoffen tezamen bevat, verwijzen we graag naar Figuur 15. Anderzijds kan de ziektelast in Vlaanderen door endocriene verstoring uitgedrukt in DALYs/jaar per endocrien versturende stof ook weergegeven zoals in onderstaande figuur, waarbij de centrale schatting van groot naar klein werd gerangschikt.



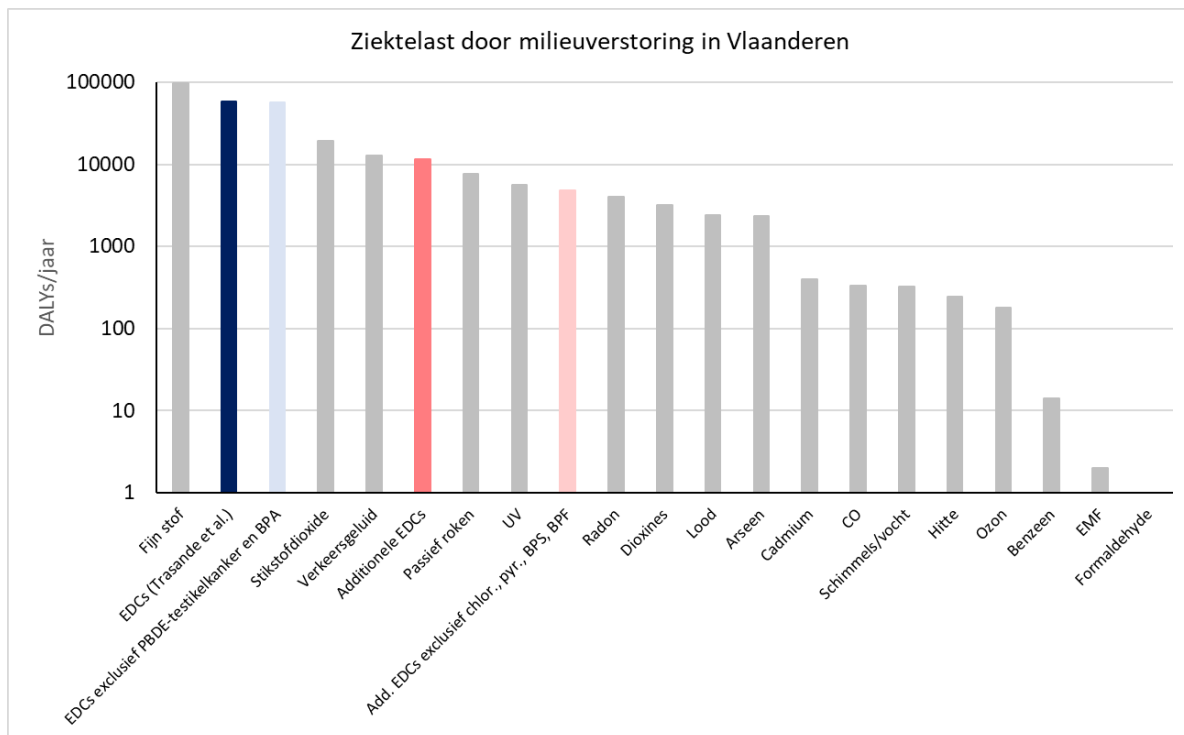
Figuur 19: Ziektelast in Vlaanderen door endocriene verstoring.

De endocrien versturende stoffen zijn weergegeven volgens hun impact op de gezondheid (DALYs/jaar), gerangschikt van laag naar hoog, en volgens de mate van zekerheid (hoog, matig of laag) van de blootstelling-effect relatie.

5.2. COMBINATIE VAN VERSCHILLENDE STRESSOREN

Voor de weergave van een indicator die de resultaten voor endocriene stoffen met andere reeds bestaande stressoren includeert, verwijzen we graag naar Figuur 16. We hebben reeds aan de hand van deze figuur beschreven dat de ziektelast veroorzaakt door endocriene verstoring op basis van de groep van Trasande op de tweede plek staat na de ziektelast veroorzaakt door fijn stof (97 087 DALYs), gevolgd door stikstofdioxide (19 146 DALYs) en andere milieustressoren. De ziektelast veroorzaakt door de additionele eindpunten staat op de vijfde plek. Blootstelling aan endocrien versturende stoffen leidt dus tot een relatief grote ziektelast.

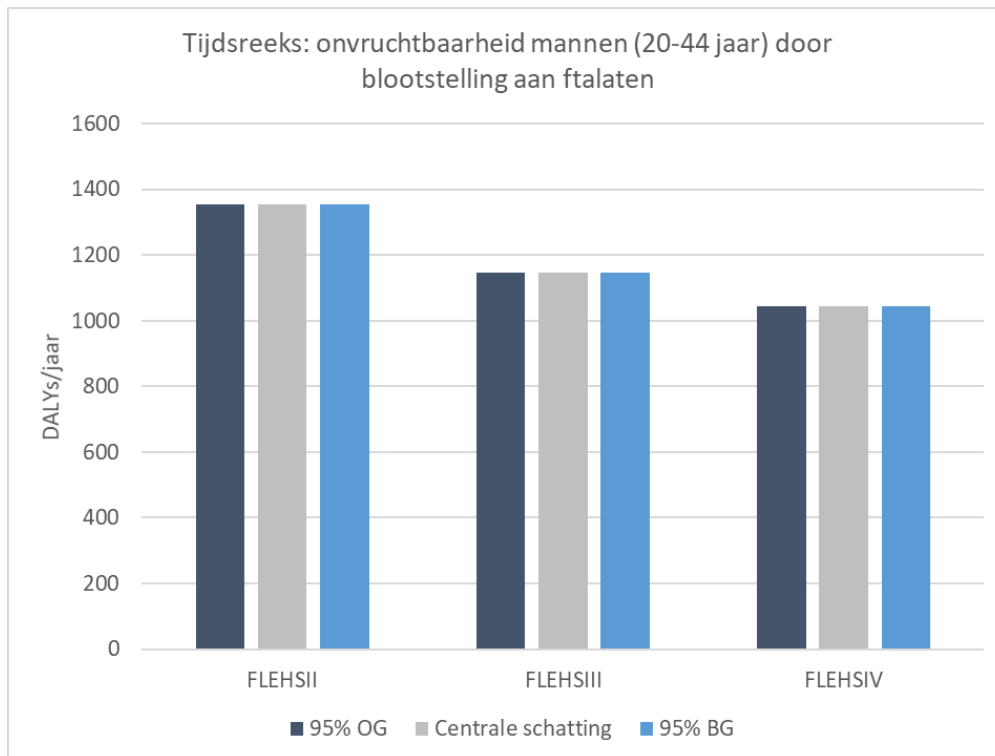
Anderzijds kan de ziektelast in Vlaanderen door endocriene verstoring uitgedrukt in DALYs/jaar per endocrien verstorende stof ook weergegeven zoals in onderstaande figuur, waarbij de centrale schatting van groot naar klein werd gerangschikt.



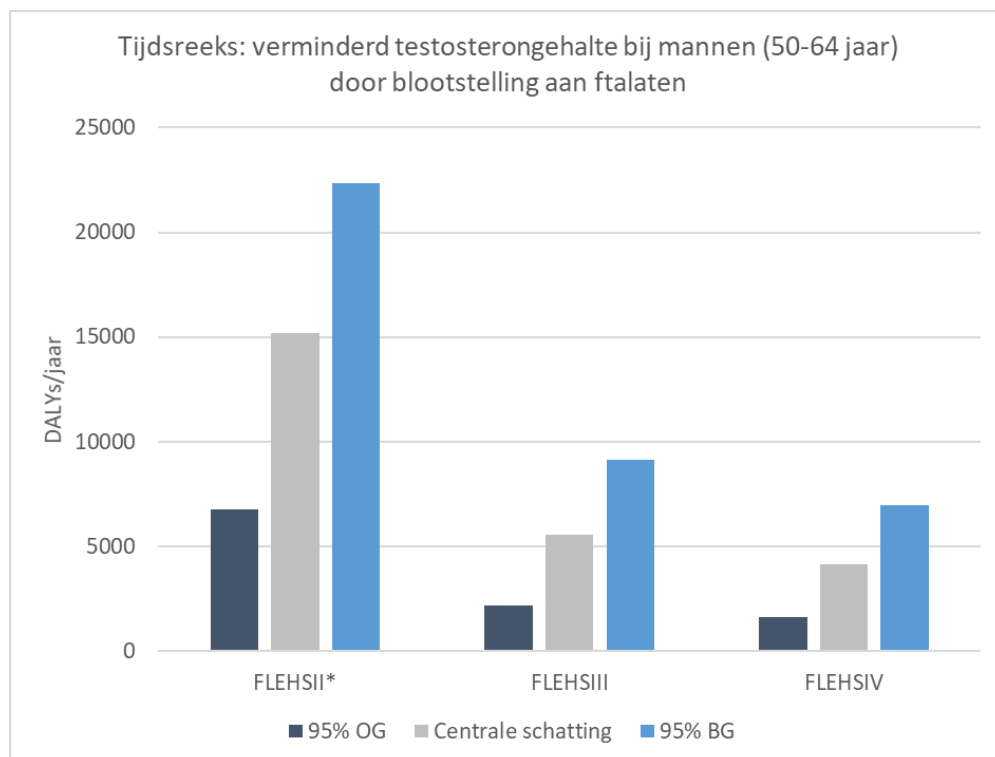
Figuur 20. Ziektelast in Vlaanderen door milieustressoren, overgenomen en aangepast van (Buekers et al., 2021). De DALYs/jaar zijn weergegeven op een logaritmische schaal. Blauw = totaal aantal DALYs/jaar voor de gezondheidseindpunten beschouwd door Trasande et al., lichtblauw = totaal aantal DALYs/jaar voor de gezondheidseindpunten exclusief PBDE-testikelkanker en BPA beschouwd door Trasande et al., roze = totaal aantal DALYs/jaar voor de additionele gezondheidseindpunten, lichtroze = totaal aantal DALYs/jaar voor de additionele gezondheidseindpunten exclusief chlordaan, pyrethroïden, BPS en BPF.

5.3. TIJDSREEKS

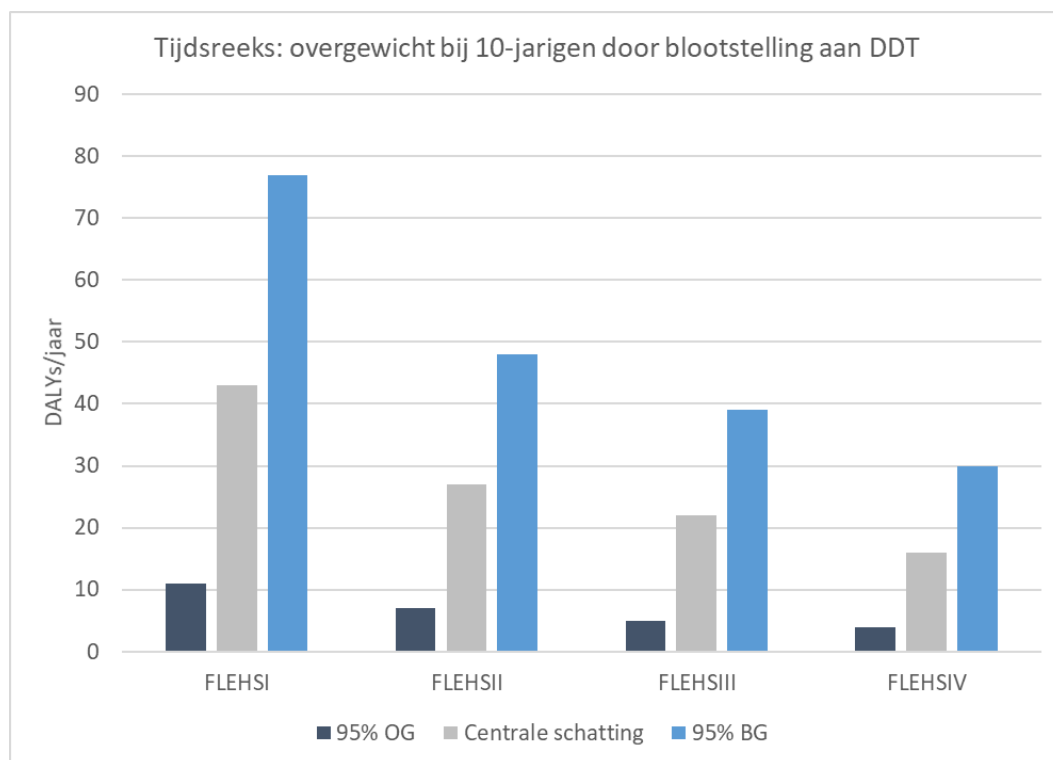
Een derde mogelijkheid voor een indicator is de weergave van en tijdsreeks voor verschillende endocriene stoorstoffen afzonderlijk, waarvoor meerdere tijdspunten, e.g. **minimaal drie FLEHS-studies**, beschikbaar zijn. Op deze manier hebben we een tijdsreeks opgesteld voor 1) onvruchtbaarheid bij mannen (20-44 jaar) ten gevolge van blootstelling aan ftalaten (Figuur 21), 2) verlaagd testosterongehalte bij mannen (50-64 jaar) ten gevolge van blootstelling aan ftalaten (Figuur 22) en overgewicht bij 10-jarigen ten gevolge van blootstelling aan DDT (Figuur 23). Op basis van deze drie voorbeelden zien we dat de DALYs ten gevolge van blootstelling aan ftalaten en DDT afnemen over tijd. Opgelet, het aantal DALYs voor verlaagd testosterongehalte bij mannen ten gevolge van blootstelling aan ftalaten is vele malen groter dan het aantal DALYs voor onvruchtbaarheid bij mannen door blootstelling aan ftalaten of overgewicht bij 10-jarigen door DDT.



Figuur 21: Tijdsreeks voor de ziektelast in Vlaanderen voor onvruchtbaarheid bij mannen (20-44 jaar) door blootstelling aan ftalaten.



Figuur 22: Tijdsreeks voor de ziektelast in Vlaanderen voor verlaagd testosterongehalte bij mannen (60-64 jaar) door blootstelling aan ftalaten.



Figuur 23: Tijdsreeks voor de ziektebelasting in Vlaanderen voor overgewicht bij 10-jarige kinderen door blootstelling aan DDT.

5.4. VERGELIJKING MET HBM GUIDANCE VALUES

HBM guidance values zijn waarden die overeenkomen met interne blootstellingsniveaus waarvoor er geen gezondheidsrisico is. Deze guidance values worden afgeleid door experts op basis van toxicologische en/of epidemiologische data volgens wetenschappelijk aanvaarde afleidingschema's³⁵. Wanneer dat mogelijk is, worden data en waarden van gevestigde internationale organisaties gebruikt, maar ook recente peer-reviewed literatuur en/of nieuwe data worden gebruikt in de berekening van de HBM guidance values. De Duitse HBM Commissie definieert twee niveaus: HBM-I en HBM-II.

De HBM-I waarde staat voor de concentratie van een substantie in humane biologische materialen waaronder er, volgens de kennis en beoordeling van de HBM commissie, geen risico is op nadelige gezondheidseffecten. Bijgevolg is er geen actie vereist. Blootstelling aan bronnen die een concentratie niveau opleveren hoger dan de HBM-I- en lager dan de HBM-II waarde, moet geminimaliseerd of vermeden worden waar mogelijk. De HBM-I waarde wordt dus als een controle niveau gezien³⁶.

De HBM-II waarde staat voor de concentratie van een substantie in humane biologische stalen waarboven er, volgens de kennis en beoordeling van de HBM commissie, een verhoogd risico is op nadelige gezondheidseffecten. Bijgevolg is er dus een acute nood aan maatregelen die de blootstelling reduceren. De HBM-II waarde wordt dus als een interventie of actie niveau gezien³⁴. De exacte interpretatie van de HBMII waarde verschilt eigenlijk van stof tot stof, en is o.a. afhankelijk of er gestart is van toxicologische studies of epidemiologische studies. De HBM I waarde is onomstotelijker.

³⁵https://www.hbm4eu.eu/wp-content/uploads/2019/04/HBM4EU_Indicator_2.2_HBM_GV_September2020.pdf

³⁶<https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/human-biomonitoring-commission/reference-hbm-values>

Voor verschillende stoffen bestaan dergelijke HBM guidance values, zoals ftalaten, DINCH, cadmium en BPA³³, maar voor vele andere stoffen niet. Wanneer de blootstelling boven een dergelijke guidance value ligt (HBM-I), is het niet mogelijk gezondheidseffecten uit te sluiten. Meestal bestaan deze guidance values op basis van externe blootstelling, bv. inname van x mg/kg lichaamsgewicht/dag. Op Europees niveau is men bezig om guidance values te ontwikkelen (HBM4EU & PARC) voor interne blootstelling (concentraties in urine, bloed).

Voor verschillende blootstelling-effect relaties die hier in rekening werden genomen, is de blootstelling niet gebaseerd op één enkele stof. Bijvoorbeeld voor de blootstelling aan ftalaten en de bijdrage aan obesitas is de blootstelling-effect relatie gebaseerd op de som van een aantal ftalaten. Zodoende is het moeilijk om een dergelijke guidance value die geldt voor 1 bepaald ftalaat, en het effect waarop deze gebaseerd is, te vergelijken met de DALY-berekening die geldt voor de som van een aantal ftalaten.

Voor blootstelling aan cadmium (Cd) is door EFSA een guidance value van 1 µg Cd/g creatinine vastgelegd voor effecten op de nier (Nordberg et al., 2018). Verschillende studies tonen echter aan dat effecten op het beendergestel (osteoporose) al mogelijk zijn onder 1 µg Cd/g creatinine (Engström et al., 2011 startend vanaf 0.5 µg Cd/g creatinine). Op basis van HBM data uit Frankrijk, Spanje en België, werd in HBM4EU de impact van osteoporose gerelateerd aan Cd blootstelling hiervoor ingeschat vanaf 0,5 µg Cd/g creatinine (Ougier et al., 2021a).

Voor **PFOA** is er door de Duitse HBM Commissie in 2016 een HBM-I guidance value vastgelegd van **2 µg/L** en voor **PFOS** van **5 µg/L** (Hölzer et al., 2021). Deze waarden zijn gebaseerd op vruchtbaarheid en zwangerschap, gewicht van pasgeborenen, vet metabolisme, geslachtshormonen en leeftijd puberteit/maandstonen, immuniteit na vaccinatie, schildklierhormonen, het begin van de menopauze en het urinezuur metabolisme. Voor effecten op het geboortegewicht bij pasgeborenen werden studies beschouwd tot jaartal 2009 (voor PFOA) en 2012 (voor PFOS). Meer recent leidde de EFSA een toetsingswaarde in serum af voor de som van PFOS, PFOA, PFNA en PFHxS (6.9 µg/L) op basis van immuun effecten maar ook voor de som van PFOA en PFNA (2 µg/L) en voor de som van PFOS en PFHxS (4.9 µg/L) (EFSA, 2020b).

Zoals hierboven beschreven werd het bewijs voor hypertensie en blootstelling aan PFOA als matig bestempeld en werd het effect doorgerekend vanaf 2,5 µg/L. Het effect small for gestational age op basis van de analyse van Govarts et al. (2018), welke een combinatie is van verschillende studies, werd berekend als een lineaire functie vanaf 0,3 µg PFOA/L in het bloed van pasgeborenen. Men zou hier een effect kunnen berekenen vanaf 2 µg/L PFOA. Voor het effect hospitalisatie door respiratoire aandoeningen en blootstelling aan PFOS, was de blootstelling in Vlaanderen (FLEHSIII) gelijkaardig als deze voor de blootstelling-effect relatie en werd het 0-10 percentiel gebruikt als referentie. Ook hier zou de waarde van 5 µg/L PFOS kunnen gebruikt worden als threshold.

Als men voor PFOA en SGA een effect berekent vanaf de HBM-I guidance value van 2 µg/L voor PFOA, zou het aantal DALYs en kosten dalen met een factor 9. Als men voor PFOS en hospitalisatie een effect berekend vanaf de HBM-I guidance value van 5 µg/L voor PFOS, zou het aantal DALYs en kosten dalen met een factor 1,1. In totaal zou het aantal DALYs voor blootstelling aan PFOS en PFOA voor blootstellingsdata verkregen van FLEHSIII, dalen van 3777 DALYs/jaar naar 1088 DALYs/jaar. Met moet wel rekening houden dat deze HBM-I waarden dateren van 2016 en de studie van Govarts et al. (2018) werd hierin niet in beschouwing genomen.

HOOFDSTUK 6. BELEIDSAANBEVELINGEN

6.1. ONDERZOEK-BELEID

Uit de studie blijkt dat blootstelling aan endocrien versturende chemische stoffen leidt tot een relatief grote gezondheidsimpact in Vlaanderen (2^{de} plaats na fijn stof). Het onderzoek naar endocrien versturende stoffen, hun gezondheidsimpact en het belang hierbij om proactief en retrospectief (enerzijds het opvolgen van tijdstrends om na te gaan of de blootstelling effectief afneemt, anderzijds het leren uit fouten uit het verleden om regrettable substitution te vermijden) input te leveren aan het beleid zijn dan ook noodzakelijk. Op basis hiervan kan deels informatie gegeven worden om prioriteiten te stellen (naar bv. persistentie, gevoelige doelgroepen, wie blootgesteld, frequentie blootstelling) en om een beleid op te stellen en te evalueren. Het is aangeraden studies zoals deze studie op regelmatige basis (3-5 jaar) te herhalen wanneer er ook nieuwe Vlaamse HBM data beschikbaar zijn.

Hieronder wordt ingegaan op een aantal specifieke aspecten:

BLOOTSTELLING

- In deze studie werd de gezondheidsimpact van verschillende chemische stoffen afzonderlijk begroot. Mensen worden echter niet blootgesteld aan iedere stof afzonderlijk maar wel aan mengsels. Het is belangrijk om in de toekomst meer het effect van mengsels trachten te begroten. Effectgerichte metingen bij blootstelling aan mengsels kunnen hiertoe bijdragen. Ook het streven naar een Non-Toxic Environment binnen de EU-Green Deal hecht veel belang aan mengsels³⁷. Op Vlaams niveau werd al een aanzet gedaan door te kijken naar de blootstellingsbelading, met andere woorden “aan hoeveel stoffen worden we in Vlaanderen gecombineerd blootgesteld?”³⁸, zonder echter rekening te houden met de toxiciteit van de stoffen. Hierbij zou dus toxiciteit geïntegreerd kunnen worden. Bij JRC is men bezig met dergelijke analyses, momenteel echter alleen maar op basis van metadata en niet op basis van individuele HBM data. Een methodiek voor analyse van mengsels zou eerst op Europees niveau kunnen uitgewerkt worden om dan toegepast te worden binnen de verschillende lidstaten.
- Onderzoek naar vervangstoffen is ook nodig. Zo worden gebromeerde vlamvertragers steeds vaker vervangen door organofosfaatvlamvertragers. Zijn er mogelijke endocrien gerelateerde gezondheidseffecten geassocieerd met de blootstelling aan deze organofosfaatvlamvertragers? Dat is nog onduidelijk. Op de SIN³⁹ (Substitute it Now) lijst staan 32 substanties die toegevoegd zijn aan deze lijst uitsluitend op basis van hun endocriene mode of action.
- Zijn er bepaalde bevolkingsgroepen die meer blootgesteld worden aan EDCs? Is er een invloed van sociaaleconomische status? Zijn kinderen en/of kleuters meer vatbaar voor effecten gerelateerd aan EDC blootstelling? Dergelijke vragen met focus op EDCs zijn belangrijk om verschillen in blootstelling in de samenleving te analyseren.

³⁷ https://ec.europa.eu/environment/strategy/chemicals-strategy_en

³⁸ <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1438463921001644?via%3Dihub>

³⁹ <https://chemsec.org/business-tool/sin-list/>

- Het huidig project levert ook input naar welke EDCs prioritair te bekijken zijn (welke EDCs hebben een hoge impact en welke een lagere). Er is reeds een ban op het gebruik van chlorpyrifos (organofosfaatpesticide) in de EU waardoor de gezondheidsimpact afneemt. Organofosfaatpesticiden worden in de toekomst mogelijk meer en meer vervangen door pyrethroïden (persoonlijke communicatie Helle Raun Andersen, SDU). De impact hiervan is nog niet duidelijk en dus moet er meer ingezet worden op vlak van onderbouwend onderzoek. Voor PFAS werken vijf landen (Nederland, Duitsland, Denemarken, Noorwegen en Zweden) aan een Europees verbod op PFAS buiten het essentiële gebruik. **PFAS** zijn zogenaamde “forever chemicals” (persistent in het milieu). Daarom blijft de opvolging nodig. Daarnaast moet de impact van ftalaten niet onderschat worden en aan de hand van deze studie blijkt dat de impact van ftalaten relatief groot is. Daarbij wordt er in Duitsland geobserveerd dat de blootstelling aan ftalaten niet afneemt in de tijd (persoonlijke communicatie Marike Kolossa-Gehring, UBA Germany). De samenstelling verandert wel. **Ftalaten** blijven dus ook een belangrijke groep van chemische stoffen om te monitoren. Ook **bisphenolen** (zoals vermeld in de paragraaf hierboven is de guidance value of toetsingswaarde met vijf grootteordes gedaald) en **pesticiden** (bv. glyfosaat, pyrethroïden) blijven belangrijk. Glyfosaat bevat vele kenmerken om endocrien verstorend te zijn⁴⁰.

BLOOTSTELLING-EFFECT

- We worden allen blootgesteld aan microplastics. Deze bevinden zich overal in het milieu. Microplastics kunnen ftalaten of bisfenolen bevatten maar de gezondheidsimpact naar mogelijke hormoonverstoring door microplastics is nog onduidelijk.
- Is de vorm van de curve van blootstelling-effect relaties voldoende in kaart gebracht? EDCs vertonen geen typische sigmoïdale curve maar kunnen ook U-vormig zijn (bv. BPA voor sommige effecten). De PartnerOrganisatie MilieuGezondheidsZorg (AZG) werkt hiervoor aan een taak die midden 2022 zal afgerond zijn (projecttaak: risicobeoordeling van hormoonverstoorders). Op basis van de output/outcome van deze opdracht kan dan verder gekeken worden naar de input voor beleid en de leemtes voor verder onderzoek.
- Blootstelling-effect relaties voor nieuwe stoffen zoals organofosfaatvlamvertragers vereisen verder onderzoek.
- Er is een shift gaande van het gebruik van bepaalde type ftalaten naar andere ftalaten. Dit zien we ook binnen het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen waar een aantal organofosfaatpesticiden vervangen worden door pyrethroïden. Het is echter nog niet duidelijk wat dit precies inhoudt met betrekking tot de shift van de gezondheidsimpact. Daarom is het nodig om meer toxicologische en epidemiologische studies, zoals bv. voor pyrethroïden, glyfosaat, ... op te zetten.

EFFECT

- Effectbiomerkers kunnen aantonen dat chemische stoffen een effect hebben in het menselijk lichaam. De link tussen een verandering in effectbiomarker en klinische gezondheidseffecten of ziekten is niet voor elke biomarker even duidelijk. Hier kan nog meer onderzoek naar gebeuren, meer bepaald op vlak van Adverse Outcome Pathways (AOPs)⁴¹.
- Binnen het EU beating cancer programme⁴² past het om te kijken of er een link is tussen blootstelling aan EDCs en de ontwikkeling van borstkanker en andere kankers. Verder onderzoek naar de mogelijke invloed van EDCs (bv. DEHP, andere ftalaten) is nodig. Verder zijn sommige kankers gerelateerd aan levensstijl, blootstelling aan milieucomponenten. Onderzoek hiernaar zou beleidsadvies kunnen geven over gezonde gewoontes en hoe de blootstelling aan ongewenste chemische stoffen te verminderen.

⁴⁰ <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653520328149>

⁴¹ <https://aopwiki.org/>

⁴² https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_21_342

GEZONDHEIDSDATA

- Federated information systems laten toe om gezondheidsdata te koppelen met blootstellingsdata zonder dat onderzoekers individuele data te zien krijgen (GDPR). Enkel de uitkomst van associaties is zichtbaar. Databases die blootstellingsdata met gezondheidsdata koppelen (zonder exact inzage te krijgen in individuele blootstelling of effect data), zijn een optie om effecten van blootstelling aan chemische stoffen in de samenleving te bestuderen.

INFORMATIE VOOR HANDELINGSKADER (determinanten, blootstellingswegen)

- Zijn de blootstellingswegen aan endocriene verstoorders voldoende in kaart gebracht? Denk hierbij aan voedingsadditieven, verpakkingsmaterialen, cosmetica, pesticiden of consumptiegoederen. EDCs die prioritair dienen bekeken te worden, zijn ftalaten, PFAS, bisphenolen, pesticiden zoals pyrethroiden.
- Welke determinanten bepalen voornamelijk de blootstelling aan EDCs?

GUIDANCE VALUES & HANDHAVING

- In epidemiologisch onderzoek kunnen effecten waargenomen worden onder de huidige guidance values of toetsingswaarde waarboven gezondheidseffecten niet kunnen uitgesloten worden. Een voorbeeld is BPA. In wetenschappelijke studies bleek dat effecten onder de guidance value van BPA plaatsgrepen. Recent heeft EFSA ook de guidance value voor BPA met 5 ordes van grootte verlaagd. Ook leiden meerdere instanties dikwijls verschillende guidance values af. De guidance values die gebruikt worden, moeten dan ook regelmatig herzien worden. Daarnaast blijft het belangrijk om de mogelijke gezondheids/economische impact in te schatten, ook bij effecten onder de guidance value. Zo stelt het SEAC (Sociaal en Economisch Advies Committee) van ECHA dat ondanks dat de bewijslast van sommige blootstelling-effect relaties laag is, deze relaties toch opgenomen kunnen worden in de impactschatting. Het blijft natuurlijk belangrijk om te kijken naar toekomstig onderzoek om te bepalen of de weight of evidence (WoE) toeneemt met nieuwe beschikbare studies en of de gevonden effecten in bepaalde studies kunnen gereproduceerd worden in nieuwe studies.
- Voor bisphenolen is de blootstelling aan bisphenol-A niet afgenomen doorheen de tijd (HBM4EU⁴³). Zo is er wel een verbod op het gebruik in baby flesjes maar wordt BPA nog steeds gebruikt in voedingscontactmaterialen, hetzij onder striktere voorwaarden dan vroeger⁴⁴. Tegelijkertijd worden meer mensen blootgesteld aan nieuwe bisphenolen zoals bisphenol-S en bisphenol-F. Daarbij verlaagde EFSA recent de TDI (tolerable daily intake) met 5 ordes van grootte op basis van effecten op het immuunsysteem. Bijgevolg gaan we uit van een situatie waarbij iedereen onder de guidance value zat naar een situatie waarbij iedereen erboven zit (EFSA, 2021⁴⁵). Dit houdt in dat mogelijke gezondheidseffecten niet kunnen uitgesloten worden. Trendanalyses van blootstelling overheen de tijd en up-to-date vergelijking met guidance values blijven belangrijk.
- Zowel voor PFAS als voor BPA wordt tot op heden de guidance value bepaald door effecten op het immuunsysteem. Deze immuun effecten zijn dan ook belangrijk om mee te nemen in toekomstig onderzoek.
- Welke controles dienen er te gebeuren naar handhaving toe? Er zou eigenlijk voor elke EDC in kaart moeten gebracht worden welke de primaire bronnen zijn, welke blootstellingswegen bestaan (voeding, lucht, huisstof), welke metingen er zijn en welke er ontbreken, welke wetgeving bestaat er en welke zijn de hiaten. Huidige studie had niet de intentie te focussen op wetgeving.

⁴³ <https://www.hbm4eu.eu/>

⁴⁴ <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/bisphenol>

⁴⁵ <https://www.efsa.europa.eu/en/news/bisphenol-efsa-draft-opinion-proposes-lowering-tolerable-daily-intake>

6.2. MEER TOEGEPAST: VERDER ONDERZOEK

Er is een overgang waarbij het gebruik van organofosfaatpesticiden in de landbouw zal afnemen en worden vervangen door pyrethroïde pesticiden. Het organofosfaatpesticide chlorpyrifos mag niet meer gebruikt worden in de EU vanaf 2020. Het is nuttig om de blootstelling aan organofosfaatpesticiden, o.a. som van dialkylfosfaten, te monitoren om op te volgen of beleidsmaatregelen werken. Vele organofosfaat pesticiden breken af tot dialkylfosfaten (Jayatilaka et al., 2019). Deze werden nog niet gemeten in FLEHSIV.

De gouden standard in epidemiologisch onderzoek is de opvolging van cohorten. Toch kunnen interventiestudies, zoals enkele weken enkel voorverpakte voeding eten vs. enkele weken niet-verpakte voeding eten, nuttig informatie opleveren over de blootstelling aan endocriene verstoorders. Mogelijk dragen dergelijke studies ook bij om mensen bewust te maken van hun blootstelling aan chemische stoffen en wat ze zelf kunnen doen om hun blootstelling te beperken. Een target populatie zijn kinderen en jongeren⁴⁶ gezien zij nog in ontwikkeling zijn en endocriene stoffen hierop kunnen inwerken met gevolgen op latere leeftijd.

Inzetten op indicatoren voor beleidsmakers is ook nodig. Binnen het 8^{ste} Environmental Action Programme wordt het Europees Milieu Agentschap verantwoordelijk geacht om een framework op te stellen met bestaande en nieuwe indicatoren. Ook Vlaamse (Belgische) indicatoren kunnen hiertoe bijdragen. Mogelijk kan dit gebeuren in het kader van PARC (Partnership for Assessment of Risks from Chemicals).

PARC kan bijdragen aan een health impact assessment strategie voor chemische stoffen. Voor luchtpollutie schuift de WHO een kader naar voren (welke blootstelling-effect relaties kunnen toegepast worden) om de health impact van luchtpollutie te berekenen. Voor chemische stoffen ontbreekt dergelijk framework of is het verouderd. Bijvoorbeeld voor lood is er een methode beschikbaar om de impact te berekenen voor mentale achterstand maar deze dateert van 2003 en ondertussen zijn er echter meerdere nieuwe blootstelling-effect relaties beschikbaar (Landrigan, 2018). Voor luchtpollutie is er ondertussen ook een nieuwe update gepubliceerd waarmee de burden of disease door blootstelling aan fijn stof, ozon en NO₂ berekend kan worden⁴⁷. Er moet bij de Europese instellingen op aangedrongen worden voor een degelijk framework om de impact van chemische stoffen op gezondheid te monitoren en uniform uit te werken zodat geharmoniseerde inschattingen van de gezondheidsimpact kunnen gemaakt worden voor heel Europa.

6.3. BELEID

In de EU wordt geprobeerd vanaf nu het principe “one substance, one assessment approach⁴⁸” toe te passen. Voor eenzelfde stof werd soms in het verleden door meerdere EU instanties een verschillend beleid gevoerd. Daarom is het belangrijk, ook op Vlaams niveau, om over verschillende beleidsdomeinen heen te kijken. Om optimaal transdisciplinair te werken wordt de Kennishub Omgeving en Gezondheid opgestart.

Het beleid moet ook inzetten op awareness raising, preventie campagnes en het ontwikkelen van indicatoren voor de algemene bevolking om duidelijk te maken dat endocriene stoffen een negatieve gezondheidsimpact hebben, door middel van bijvoorbeeld factsheets of flyers.

⁴⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5914065/>

⁴⁷ <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345329>

⁴⁸ https://echa.europa.eu/documents/10162/21877836/efsa-echa-position-paper-osoa_en.pdf/74b1ae31-290b-a608-85e9-05b340840b34

Het eerste nationaal actieplan hormoonverstoorders (NAPED⁴⁹) zal in 2022 van start gaan en loopt tot december 2026. Het NAPED werkt rond 3 prioritaire pijlers: Preventie, reglementering en wetenschappelijk onderzoek. Voor PFAS is er een Vlaams actieplan⁵⁰. De acties in het plan situeren zich op verschillende terreinen: kennisuitwisseling en -doorstroming, bronaanpak, prioriteiten rond water, bodem en lucht, blootstelling en effecten van PFAS in de mens, communicatie en sensibilisatie. Het beleid moet ook inzetten op de preventie van obesitas. Dit wordt deels opgenomen in de gezondheidsdoelstelling “de Vlaming leeft gezonder in 2025” en er bestaan reeds acties rond in Vlaanderen⁵¹. Door de corona-epidemie is er een toename van obesitas (cijfers INTEGGO⁵²) en het ziekteverloop van COVID-19 bij mensen met obesitas is ernstiger. Endocrinologen roepen op om obesitas zelfs als een ziekte te definiëren⁵³ want nu wordt het alleen nog maar gezien als een gevolg van verschillende oorzaken. Obesitas zelf is ook een driver voor andere ziekten (bv. cardiovasculaire aandoeningen of kanker). Bijkomend kan het vetweefsel ook gezien worden als een orgaan dat verschillende endocriene stoffen produceert. Aan de vork zijde van de EU “Farm to Fork” strategie kan ingezet worden op preventie en mensen aanzetten tot een healthy lifestyle. Aan de landbouwzijde van de strategie wordt het gebruik van “plant protection products” die (mogelijk) gelinkt zijn met EDCs en obesitas best/zo veel mogelijk beperkt.

Regelgeving naar groepen van stoffen i.p.v. een stof afzonderlijk. BPA wordt systematisch vervangen door andere bisphenolen. Voor sommige (BPS en BPF?) zijn gelijkaardige effecten aangetoond als BPA. Om een regrettable substitution te vermijden, zou meer ingezet moeten worden op een beleid dat kijkt naar een groep van stoffen i.p.v. iedere stof afzonderlijk.

De huidige studie toont aan dat Vlaamse HBM data onontbeerlijk zijn om de gezondheidsimpact van blootstelling aan endocriene stoffen te begroten. Daarbij wordt niet alleen gekeken naar blootstelling maar worden tevens blootstelling-effect relaties onderzocht. Vlaamse HBM data geven input aan prioritering van beleidsacties (welke EDCs) en aan de inschatting van de impact van genomen maatregelen (op basis van tijdstrends). Hiervoor is het wel nodig op regelmatige basis Vlaamse HBM data te verzamelen, gezien het spatiale en temporele karakter van metaboolconcentraties in de EU.

⁴⁹<https://www.health.belgium.be/nl/openbare-raadpleging-over-het-ontwerp-van-het-nationaal-actieplan-hormoonverstoorders-naped>

⁵⁰<https://omgeving.vlaanderen.be/pfas-actieplan>

⁵¹<https://www.zorg-en-gezondheid.be/gezondheidsdoelstelling-gezonder-leven>

⁵²<https://www.knack.be/nieuws/belgie/covid-jaar-meer-zwaarlijvigheid-druggebruik-depressie-en-impotentie/article-news-1711751.html>

⁵³https://www.eso-hormones.org/media/3220/eso-white-paper_04052021-web.pdf

HOOFDSTUK 7. BESLUIT

Het doel van deze studie was het opstellen van indicatoren voor endocriene stoffen die de gezondheidsimpact in kaart brengen, in termen van DALYs, externe kosten of kosten die ten laste vallen van derden zonder dat deze daarvoor via de markt compensaties betaald krijgen. In de huidige studie werden gezondheidsindicatoren opgesteld op basis van gekende blootstelling-effect relaties volgens de aanpak van de groep van Trasande et al. en met gebruik van Vlaamse humane biomonitoringsdata (FLEHS).

De ziektelast veroorzaakt door endocrien verstorende stoffen leidt tot 57 644 DALYs in Vlaanderen wanneer enkel rekening gehouden wordt met de eindpunten beschreven door Trasande et al. De additionele eindpunten leiden tot 11 581 bijkomende DALYs. De kosten berekend voor de blootstelling aan endocrien verstorende stoffen zijn 2,3 miljard euro/jaar voor de eindpunten beschreven door Trasande et al. en 500 miljoen euro/jaar voor de additionele eindpunten.

We besluiten dat blootstelling aan endocrien verstorende chemische stoffen leidt tot een relatief grote ziektelast en gezondheidskost in Vlaanderen. De ziektelast ten gevolge van blootstelling aan endocrien verstorende stoffen staat zelf op de tweede plaats na de ziektelast veroorzaakt door fijn stof. Het is echter belangrijk om te onthouden dat de onzekerheid op de schatting van de DALYs relatief groot is. Bijgevolg is de indicator daarom vooral bruikbaar om verschillende situaties ten opzichte van elkaar te vergelijken en om prioriteiten te kunnen stellen voor beleidsaanbevelingen. Verder onderzoek naar endocrien verstorende stoffen is noodzakelijk want op basis van deze informatie kan men prioriteiten stellen en een beleid opstellen en evalueren. Het is aangeraden om de huidige studie op regelmatige basis (3-5 jaar) te herhalen of wanneer er nieuwe Vlaamse HBM data beschikbaar zijn.

Voor de uitgebreide beleidsaanbevelingen verwijzen we naar HOOFDSTUK 6.

LITERATUURLIJST

- Abdel-Rahman, A.A., Blumenthal, G.M., Abou-Donia, S.A., Ali, F.A., Abdel-Monem, A., Abou-Donia, M.B., 2002. Pharmacokinetic profile and placental transfer of a single intravenous injection of [14C]chlorpyrifos in pregnant rats. *Arch. Toxicol.* 76, 452–459. <https://doi.org/10.1007/s00204-002-0366-2>
- Abreu-Villaça, Y., Levin, E.D., 2017. Developmental neurotoxicity of succeeding generations of insecticides. *Environ. Int.* 99. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.11.019>
- Akaike, M., Kato, N., Ohno, H., Kobayashi, T., 1991. Hyperactivity and spatial maze learning impairment of adult rats with temporary neonatal hypothyroidism. *Neurotoxicol. Teratol.* 13, 317–322. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(91\)90077-A](https://doi.org/10.1016/0892-0362(91)90077-A)
- Al-Othman, A.A., Abd-Alrahman, S.H., Al-Daghri, N.M., 2015. DDT and its metabolites are linked to increased risk of type 2 diabetes among Saudi adults: a cross-sectional study. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 22. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3371-0>
- Alm, H., Kultima, K., Scholz, B., Nilsson, A., Andrén, P.E., Fex-Svenningsen, Å., Dencker, L., Stigson, M., 2008. Exposure to brominated flame retardant PBDE-99 affects cytoskeletal protein expression in the neonatal mouse cerebral cortex. *Neurotoxicology* 29. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2008.04.021>
- Araujo, A.B., Dixon, J.M., Suarez, E.A., Murad, M.H., Guey, L.T., Wittert, G.A., 2011. Endogenous Testosterone and Mortality in Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96, 3007–3019. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1137>
- Atkins D et al., 2004. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Br. Med. J.* 328, 1490–1494. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7454.1490>
- ATSDR, 2021. Toxicological profile PFAS.
- ATSDR, 2019a. Toxicological profile DEHP.
- ATSDR, 2019b. Toxicological profile DDT.
- ATSDR, 2018a. Draft toxicological profile for perfluoroalkyls.
- ATSDR, 2018b. Toxicological profile chlordane.
- ATSDR, 2017. Toxicological profile PBDE.
- ATSDR, 1999. Public health statement mercury.
- Attina, T.M., Trasande, L., 2013. Economic costs of childhood lead exposure in low- and middle-income countries. *Environ. Health Perspect.* 121, 1097–1102. <https://doi.org/10.1289/ehp.1206424>
- Axelrad, D.A., Bellinger, D.C., Ryan, L.M., Woodruff, T.J., 2007. Dose-response relationship of prenatal mercury exposure and IQ: An integrative analysis of epidemiologic data. *Environ. Health Perspect.* 115, 609–615. <https://doi.org/10.1289/ehp.9303>
- Barbareasi, W.J., Colligan, R.C., Weaver, A.L., Voigt, R.G., Killian, J.M., Katusic, S.K., 2013. Mortality, ADHD, and psychosocial adversity in adults with childhood ADHD: A prospective study. *Pediatrics.* <https://doi.org/10.1542/peds.2012-2354>
- Becker, K., Müssig-Zufika, M., Conrad, A., Lüdecke, A., Schulz, C., Seiwert, M., Kolossa-Gehring, M., 2007. German Environmental Survey for Children, 2003/2006.
- Bellanger, M., Demeneix, B., Grandjean, P., Zoeller, R.T., Trasande, L., 2015. Neurobehavioral Deficits, Diseases, and Associated Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 1256–1266. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4323>
- Bellanger, M., Pichery, C., Aerts, D., Berglund, M., Castaño, A., Čejchanová, M., Crettaz, P., Davidson, F., Esteban, M., Fischer, M.E., Gurzau, A.E., Halzlova, K., Katsonouri, A., Knudsen, L.E., Kolossa-Gehring, M., Koppen, G., Ligočka, D., Miklavčič, A., Reis, M.F., Rudnai, P., Tratnik, J.S., Weihe, P., Budtz-Jorgensen, E., Grandjean, P., 2013. Economic benefits of methylmercury exposure control in Europe: Monetary value of neurotoxicity prevention. *Environ. Heal. A Glob. Access Sci. Source* 12. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-12-3>
- Bellinger, D.C., 2018. Applying methods of the global burden of diseases, injuries, and risk factors study to developmental neurotoxicants: A commentary. *Environ. Heal. A Glob. Access Sci. Source.* <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0397-7>
- Bellinger, D.C., 2012. A strategy for comparing the contributions of environmental chemicals and other risk factors to neurodevelopment of children. *Environ. Health Perspect.* 120, 501–507. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104170>
- Bellinger, D.C., Devleeschauwer, B., O’Leary, K., Gibb, H.J., 2019. Global burden of intellectual disability resulting from prenatal exposure to methylmercury, 2015. *Environ. Res.* 170, 416–421. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.12.042>
- Berbel, P., Mestre, J.L., Santamaría, A., Palazón, I., Franco, A., Graells, M., González-Torga, A., de Escobar, G.M., 2009. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 19, 511–519. <https://doi.org/10.1089/THY.2008.0341>
- Birnbaum, L.S., Staskal, D.F., 2004. Brominated flame retardants: cause for concern? *Environ. Health Perspect.* 112. <https://doi.org/10.1289/ehp.6559>

- Boas, M., Frederiksen, H., Feldt-Rasmussen, U., Skakkebaek, N.E., Hegedüs, L., Hilsted, L., Juul, A., Main, K.M., 2010. Childhood exposure to phthalates: Associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth. *Environ. Health Perspect.* 118, 1458–1464. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901331>
- Bornehag, C.G., Carlstedt, F., Jönsson, B.A., Lindh, C.H., Jensen, T.K., Bodin, A., Jonsson, C., Janson, S., Swan, S.H., 2015. Prenatal phthalate exposures and anogenital distance in Swedish boys. *Environ. Health Perspect.* 123, 101–107. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408163>
- Bouchard, M.F., Bellinger, D.C., Wright, R.O., Weisskopf, M.G., 2010. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics* 125, e1270. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3058>
- Bouchard, M.F., Chevrier, J., Harley, K.G., Kogut, K., Vedar, M., Calderon, N., Trujillo, C., Johnson, C., Bradman, A., Barr, D.B., Eskenazi, B., 2011. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and IQ in 7-year-old children. *Environ. Health Perspect.* 119, 1189–1195. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003185>
- Bretveld, R.W., Thomas, C.M., Scheepers, P.T., Zielhuis, G.A., Roeleveld, N., 2006. Pesticide exposure: the hormonal function of the female reproductive system disrupted? *Reprod. Biol. Endocrinol.* 4. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-4-30>
- Buck Louis, G.M., Sundaram, R., Sweeney, A.M., Schisterman, E.F., Maisog, J., Kannan, K., 2014. Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: The Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertil. Steril.* 101, 1359–1366. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.022>
- Buekers, J., Van de Vel, K., Cops, J., 2021. Actualisatie indicator verloren gezonde levensjaren (DALY's) door milieuverstoreningen in Vlaanderen onder het milieuthema Milieu en Gezondheid.
- Buser, M.C., Murray, H.E., Scinicariello, F., 2014. Age and sex differences in childhood and adulthood obesity association with phthalates: Analyses of NHANES 2007-2010. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 217, 687–694. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.02.005>
- Calafat, A.M., Ye, X., Wong, L.-Y., Reidy, J.A., Needham, L.L., 2008. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ. Health Perspect.* 116, 39–44. <https://doi.org/10.1289/ehp.10753>
- Casas, M., Nieuwenhuijsen, M., Martínez, D., Ballester, F., Basagaña, X., Basterrechea, M., Chatzi, L., Chevrier, C., Eggesbø, M., Fernandez, M.F., Govarts, E., Guxens, M., Grimalt, J.O., Hertz-Picciotto, I., Iszatt, N., Kasper-Sonnenberg, M., Kiviranta, H., Kogevinas, M., Palkovicova, L., Ranft, U., Schoeters, G., Patellarou, E., Petersen, M.S., Torrent, M., Trnovac, T., Valvi, D., Toft, G.V., Weihe, P., Weisglas-Kuperus, N., Wilhelm, M., Wittsiepe, J., Vrijheid, M., Bonde, J.P., 2015. Prenatal exposure to PCB-153, p,p'-DDE and birth outcomes in 9000 mother-child pairs: Exposure-response relationship and effect modifiers. *Environ. Int.* 74, 23–31. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.09.013>
- Cassidy, R.A., Vorhees, C.V., Minnema, D.J., Hastings, L., 1994. The Effects of Chlordane Exposure during Pre- and Postnatal Periods at Environmentally Relevant Levels on Sex Steroid-Mediated Behaviors and Functions in the Rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 126. <https://doi.org/10.1006/taap.1994.1123>
- Castoldi, A.F., Coccini, T., Ceccatelli, S., Manzo, L., 2001. Neurotoxicity and molecular effects of methylmercury. *Brain Res. Bull.* 55. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(01\)00458-0](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(01)00458-0)
- Ceriello, A., 2008. Possible Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Hypertension. *Diabetes Care* 31. <https://doi.org/10.2337/dc08-s245>
- Chen, M.-Y., Ike, M., Fujita, M., 2002. Acute toxicity, mutagenicity, and estrogenicity of bisphenol-A and other bisphenols. *Environ. Toxicol.* 17. <https://doi.org/10.1002/tox.10035>
- Cooke, P.S., Naaz, A., 2004. Role of Estrogens in Adipocyte Development and Function. *Exp. Biol. Med.* 229. <https://doi.org/10.1177/153537020422901107>
- Cordner, A., Goldenman, G., Birnbaum, L.S., Brown, P., Miller, M.F., Mueller, R., Patton, S., Salvatore, D.H., Trasande, L., 2021. The True Cost of PFAS and the Benefits of Acting Now. *Environ. Sci. Technol.* 55, 9630–9633. <https://doi.org/10.1021/ACS.EST.1C03565>
- Covaci, A., Hond, E., Den, Geens, T., Govarts, E., Koppen, G., Frederiksen, H., Knudsen, L.E., Mørck, T.A., Gutleb, A.C., Guignard, C., Cocco, E., Horvat, M., Heath, E., Kosjek, T., Mazej, D., Tratnik, J.S., Castaño, A., Esteban, M., Cutanda, F., Ramos, J.J., Berglund, M., Larsson, K., Jönsson, B.A.G., Biot, P., Casteleyn, L., Joas, R., Joas, A., Bloemen, L., Sepai, O., Exley, K., Schoeters, G., Angerer, J., Kolossa-Gehring, M., Fiddicke, U., Aerts, D., Koch, H.M., 2015. Urinary BPA measurements in children and mothers from six European member states: Overall results and determinants of exposure. *Environ. Res.* 141, 77–85.
- Dalsager, L., Christensen, N., Halekoh, U., Timmermann, C.A.G., Nielsen, F., Kyhl, H.B., Husby, S., Grandjean, P., Jensen, T.K., Andersen, H.R., 2021. Exposure to perfluoroalkyl substances during fetal life and hospitalization for infectious disease in childhood: A study among 1,503 children from the Odense Child Cohort. *Environ. Int.* 149. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106395>
- Dalsager, L., Fage-Larsen, B., Bilensberg, N., Jensen, T.K., Nielsen, F., Kyhl, H.B., Grandjean, P., Andersen, H.R., 2019. Maternal urinary concentrations of pyrethroid and chlorpyrifos metabolites and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptoms in 2-4-year-old children from the Odense Child Cohort. *Environ. Res.* 176. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108533>
- De Bie, H.M.A., Oostrom, K.J., Delemarre-Van De Waal, H.A., 2010. Brain development, intelligence and cognitive outcome in children born small for gestational age. *Horm. Res. Paediatr.* <https://doi.org/10.1159/000271911>

- de Kretser, D., 1997. Male infertility. *Lancet* 349. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)08341-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)08341-9)
- Den Hond, E., Govarts, E., Willems, H., Smolders, R., Casteleyn, L., Kolossa-Gehring, M., Schwedler, G., Seiwert, M., Fiddicke, U., Castaño, 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., Mørck, T.A., Rudnai, P., Kozepesy, S., Mulcahy, M., Mannion, R., Gutleb, A.C., Fischer, M.E., Ligocka, D., Jakubowski, M., Reis, M.F., Namorado, S., Gurzau, A.E., Lupsa, I.-R., Halzlova, K., Jajcay, M., Mazej, D., Tratnik, J.S., López, A., Lopez, E., Berglund, M., Larsson, K., Lehmann, A., Crettaz, P., Schoeters, G., 2015a. First steps toward harmonized human biomonitoring in Europe: demonstration project to perform human biomonitoring on a European scale. *Environ. Health Perspect.* 123, 255–63.
- Den Hond, E., Tournaye, H., De Sutter, P., Ombelet, W., Baeyens, W., Covaci, A., Cox, B., Nawrot, T.S., Van Larebeke, N., D’Hooghe, T., 2015b. Human exposure to endocrine disrupting chemicals and fertility: A case-control study in male subfertility patients. *Environ. Int.* 84, 154–160. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.07.017>
- Design and cohort description of the InterAct Project: an examination of the interaction of genetic and lifestyle factors on the incidence of type 2 diabetes in the EPIC Study, 2011. *Diabetologia* 54. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2182-9>
- Desvergne, B., Feige, J.N., Casals-Casas, C., 2009. PPAR-mediated activity of phthalates: A link to the obesity epidemic? *Mol. Cell. Endocrinol.* <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.02.017>
- Diamanti-Kandaraki, E., Bourguignon, J.-P., Giudice, L.C., Hauser, R., Prins, G.S., Soto, A.M., Zoeller, R.T., Gore, A.C., 2009. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr. Rev.* 30. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0002>
- Dingemans, M.M.L., van den Berg, M., Bergman, Å., Westerink, R.H.S., 2010. Calcium-Related Processes Involved in the Inhibition of Depolarization-Evoked Calcium Increase by Hydroxylated PBDEs in PC12 Cells. *Toxicol. Sci.* 114. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp310>
- Drobna, Z., Talarovicova, A., Schrader, H.E., Fennell, T.R., Snyder, R.W., Rissman, E.F., 2019. Bisphenol F has different effects on preadipocytes differentiation and weight gain in adult mice as compared with Bisphenol A and S. *Toxicology* 420. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.03.016>
- EFSA, 2020a. Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food.
- EFSA, 2020b. PFAS in food: EFSA assesses risk and sets tolerable intake [WWW Document]. URL <https://www.efsa.europa.eu/en/news/pfas-food-efsa-assesses-risks-and-sets-tolerable-intake>
- EFSA, 2019. Update of the risk assessment of di-butylphthalate (DBP), butyl-benzyl-phthalate (BBP), bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), di-isonylphthalate (DINP) and diisodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials.
- EFSA, 2018. Scientific opinion on the risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food. *EFSA J.* 15, 5194.
- EFSA, 2015. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary1.
- EFSA, 2012. Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food.
- EFSA, 2011. Scientific Opinion on Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) in Food EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM).
- Eisenberg, M.L., Jensen, T.K., Walters, R.C., Skakkebaek, N.E., Lipshultz, L.I., 2012. The relationship between anogenital distance and reproductive hormone levels in adult men. *J. Urol.* 187, 594–598. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.10.041>
- Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y.J., Kim, Y.S., Kauchali, S., Marcín, C., Montiel-Nava, C., Patel, V., Paula, C.S., Wang, C., Yasamy, M.T., Fombonne, E., 2012. Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders. *Autism Res.* 5, 160–179. <https://doi.org/10.1002/aur.239>
- Engel, S.M., Wetmur, J., Chen, J., Zhu, C., Barr, D.B., Canfield, R.L., Wolff, M.S., 2011. Prenatal exposure to organophosphates, paraoxonase 1, and cognitive development in childhood. *Environ. Health Perspect.* 119, 1182–1188. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003183>
- Engström, A., Michaëlsson, K., Suwazono, Y., Wolk, A., Vahter, M., Åkesson, A., 2011. Long-term cadmium exposure and the association with bone mineral density and fractures in a population-based study among women. *J. Bone Miner. Res.* 26, 486–495. <https://doi.org/10.1002/jbmr.224>
- Eskenazi, B., Chevrier, J., Rauch, S.A., Kogut, K., Harley, K.G., Johnson, C., Trujillo, C., Sjödin, A., Bradman, A., 2013. In utero and childhood polybrominated diphenyl ether (PBDE) exposures and neurodevelopment in the CHAMACOS study. *Environ. Health Perspect.* <https://doi.org/10.1289/ehp.1205597>
- EU Policy Department for Citizen’s Rights and Constitutional Affairs, 2019. Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection.
- European Society of Endocrinology, 2021. Hormones in European Health Policies: How endocrinologists can contribute towards a healthier Europe.
- Evers, J.L., 2002. Female subfertility. *Lancet* 360. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09417-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09417-5)
- Eves, R., Mendonça, M., Bartmann, P., Wolke, D., 2020. Small for gestational age—cognitive performance from infancy to

- adulthood: an observational study. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* 127, 1598–1606. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16341>
- Fischer, C., Fredriksson, A., Eriksson, P., 2008. Coexposure of Neonatal Mice to a Flame Retardant PBDE 99 (2,2',4,4',5-Pentabromodiphenyl Ether) and Methyl Mercury Enhances Developmental Neurotoxic Defects. *Toxicol. Sci.* 101. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm271>
- Fonnum, F., Mariussen, E., 2009. Mechanisms involved in the neurotoxic effects of environmental toxicants such as polychlorinated biphenyls and brominated flame retardants. *J. Neurochem.* 111. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06427.x>
- Fowles, J.R., Fairbrother, A., Baecher-Steppan, L., Kerkvliet, N.I., 1994. Immunologic and endocrine effects of the flame-retardant pentabromodiphenyl ether (DE-71) in C57BL/6J mice. *Toxicology* 86. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(94\)90052-3](https://doi.org/10.1016/0300-483X(94)90052-3)
- Frederiksen, M., Vorkamp, K., Mathiesen, L., Mose, T., Knudsen, L.E., 2010. Placental transfer of the polybrominated diphenyl ethers BDE-47, BDE-99 and BDE-209 in a human placenta perfusion system: an experimental study. *Environ. Health* 9, 32. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-9-32>
- Garí, M., Grimalt, J.O., 2013. Inverse age-dependent accumulation of decabromodiphenyl ether and other PBDEs in serum from a general adult population. *Environ. Int.* 54, 119–127. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.01.012>
- Gascon, M., Vrijheid, M., Martínez, D., Forn, J., Grimalt, J.O., Torrent, M., Sunyer, J., 2011. Effects of pre and postnatal exposure to low levels of polybromodiphenyl ethers on neurodevelopment and thyroid hormone levels at 4 years of age. *Environ. Int.* 37, 605–611. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2010.12.005>
- Geiger, S., Shankar, A., Xiao, J., 2014. No association between perfluoroalkyl chemicals and hypertension in children. *Integr. Blood Press. Control.* <https://doi.org/10.2147/IBPC.S47660>
- Gibb, H., Devleeschauwer, B., Bolger, P.M., Wu, F., Ezendam, J., Cliff, J., Zeilmaker, M., Verger, P., Pitt, J., Baines, J., Adegoke, G., Afshari, R., Liu, Y., Bokkers, B., van Loveren, H., Mengelers, M., Brandon, E., Havelaar, A.H., Bellinger, D., 2015. World Health Organization estimates of the global and regional disease burden of four foodborne chemical toxins, 2010: A data synthesis. *F1000Research* 4. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7340.1>
- Gnoth, C., Godehardt, D., Godehardt, E., Frank-Herrmann, P., Freundl, G., 2003. Time to pregnancy: Results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum. Reprod.* 18, 1959–1966. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg366>
- Goldenman, G., Fernandes, M., Holland, M., Tugran, T., Nordin, A., Schoumacher, C., McNeill, A., 2019. The cost of inaction - a socioeconomic analysis of environmental and health impacts linked to exposure to PFAS.
- Govarts, E., Iszatt, N., Trnovec, T., de Cock, M., Eggesbø, M., Palkovicova Murinova, L., van de Bor, M., Guxens, M., Chevrier, C., Koppen, G., Lamoree, M., Hertz-Picciotto, I., Lopez-Espinosa, M.J., Lertxundi, A., Grimalt, J.O., Torrent, M., Goñi-Irigoyen, F., Vermeulen, R., Legler, J., Schoeters, G., 2018. Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals and risk of being born small for gestational age: Pooled analysis of seven European birth cohorts. *Environ. Int.* 115, 267–278. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.03.017>
- Grandjean, P., Landrigan, P.J., 2014. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol.* 13. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70278-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70278-3)
- Guilherme, A., Virbasius, J. V., Puri, V., Czech, M.P., 2008. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 9. <https://doi.org/10.1038/nrm2391>
- Haddow, J.E., Palomaki, G.E., Allan, W.C., Williams, J.R., Knight, G.J., Gagnon, J., O'Heir, C.E., Mitchell, M.L., Hermos, R.J., Waisbren, S.E., Faix, J.D., Klein, R.Z., 1999. Maternal Thyroid Deficiency during Pregnancy and Subsequent Neuropsychological Development of the Child. *N. Engl. J. Med.* 341, 549–555. <https://doi.org/10.1056/nejm199908193410801>
- Hallgren, S., Sinjari, T., Håkansson, H., Darnerud, P., 2001. Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid hormone and vitamin A levels in rats and mice. *Arch. Toxicol.* 75. <https://doi.org/10.1007/s002040000208>
- Hänninen, O., Knol, A.B., Jantunen, M., Lim, T.-A., Conrad, A., Rappolder, M., Carrer, P., Fanetti, A.-C., Kim, R., Buekers, J., Torfs, R., Iavarone, I., Classen, T., Hornberg, C., Mekel, O.C.L., 2014. Environmental burden of disease in Europe: Assessing nine risk factors in six countries. *Environ. Health Perspect.* 122. <https://doi.org/10.1289/ehp.1206154>
- Hardell, L., Van Bavel, B., Lindström, G., Eriksson, M., Carlberg, M., Tuomisto, J., Møller, H., Cordier, S., Jensen, T.K., Rajpert-De Meyts, E., 2006. In utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk, in: *International Journal of Andrology*. *Int J Androl*, pp. 228–234. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2005.00622.x>
- Harris, A., Seckl, J., 2011. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Horm. Behav.* 59. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.06.007>
- Hartoft-Nielsen, M.-L., Boas, M., Bliddal, S., Rasmussen, Å.K., Main, K., Feldt-Rasmussen, U., 2011. Do Thyroid Disrupting Chemicals Influence Foetal Development during Pregnancy? *J. Thyroid Res.* 2011. <https://doi.org/10.4061/2011/342189>
- Hass, U., Christiansen, S., Alexstad, M., Boberg, J., Andersson, A.M., Skakkebaek, N.E., Bay, K., Holbech, H., Kinnberg, K.L., Bjerregaard, P., 2012. Evaluation of 22 SIN List 2.0 substances according to the Danish proposal on criteria for endocrine disrupters.

- Hauser, R., Skakkebaek, N.E., Hass, U., Toppari, J., Juul, A., Andersson, A.M., Kortenkamp, A., Heindel, J.J., Trasande, L., 2015. Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 1267–1277. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4325>
- He, P., He, W., Wang, A., Xia, T., Xu, B., Zhang, M., Chen, X., 2008. PBDE-47-induced oxidative stress, DNA damage and apoptosis in primary cultured rat hippocampal neurons. *Neurotoxicology* 29. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2007.10.002>
- HEAL, 2014. Health costs in the European Union.
- Herbstman, J.B., Sjödin, A., Kurzton, M., Lederman, S.A., Jones, R.S., Rauh, V., Needham, L.L., Tang, D., Niedzwiecki, M., Wang, R.Y., Perera, F., 2010. Prenatal Exposure to PBDEs and Neurodevelopment. *Environ. Health Perspect.* 118, 712–719. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901340>
- Hertz-Picciotto, I., Sass, J.B., Engel, S., Bennett, D.H., Bradman, A., Eskenazi, B., Lanphear, B., Whyatt, R., 2018. Organophosphate exposures during pregnancy and child neurodevelopment: Recommendations for essential policy reforms. *PLoS Med.* 15. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1002671>
- Hoeymans, N., Melse, J.M., Schoemaker, C.G., 2010. Gezondheid en determinanten Deelrapport van de VTV 2010 Van gezond naar beter.
- Hollo, O., Rautava, P., Korhonen, T., Helenius, H., Kero, P., Sillanpää, M., 2002. Academic Achievement of Small-for-Gestational-Age Children at Age 10 Years. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 156, 179–187. <https://doi.org/10.1001/ARCHPEDI.156.2.179>
- Hölzer, J., Lilienthal, H., Schümann, M., 2021. Human Biomonitoring (HBM)-I values for perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) - Description, derivation and discussion. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 121. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104862>
- Hugo, E.R., Brandebourg, T.D., Woo, J.G., Loftus, J., Alexander, J.W., Ben-Jonathan, N., 2008. Bisphenol A at Environmentally Relevant Doses Inhibits Adiponectin Release from Human Adipose Tissue Explants and Adipocytes. *Environ. Health Perspect.* 116. <https://doi.org/10.1289/ehp.11537>
- Hurst, C.H., Waxman, D.J., 2003. Activation of PPAR α and PPAR γ by environmental phthalate monoesters. *Toxicol. Sci.* <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg145>
- IRAS, 2016. Health cost that may be associated with endocrine disrupting chemicals.
- Iszatt, N., Stigum, H., Verner, M.A., White, R.A., Govarts, E., Murinova, L.P., Schoeters, G., Trnovec, T., Legler, J., Pelé, F., Botton, J., Chevri r, C., Wittsiepe, J., Ranft, U., Vandentorren, S., Kasper-Sonnenberg, M., Kl mper, C., Weisglas-Kuperus, N., Polder, A., Eggesbø, M., 2015. Prenatal and postnatal exposure to persistent organic pollutants and infant growth: A pooled analysis of seven European birth cohorts. *Environ. Health Perspect.* 123, 730–736. <https://doi.org/10.1289/ehp.1308005>
- Jacobson, Melanie H., Woodward, M., Bao, W., Liu, B., Trasande, L., 2019. Urinary bisphenols and obesity prevalence among U.S. children and adolescents. *J. Endocr. Soc.* 3, 1715–1726. <https://doi.org/10.1210/js.2019-00201>
- Jacobson, Melanie H., Woodward, M., Bao, W., Liu, B., Trasande, L., 2019. Urinary Bisphenols and Obesity Prevalence Among U.S. Children and Adolescents. *J. Endocr. Soc.* 3. <https://doi.org/10.1210/js.2019-00201>
- Janesick, A., Blumberg, B., 2012. Obesogens, stem cells and the developmental programming of obesity. *Int. J. Androl.* 35. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2012.01247.x>
- Jayatilaka, N.K., Restrepo, P., Davis, Z., Vidal, M., Calafat, A.M., Ospina, M., 2019. Quantification of 16 urinary biomarkers of exposure to flame retardants, plasticizers, and organophosphate insecticides for biomonitoring studies. *Chemosphere* 235, 481. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.06.181>
- Junqu , E., Garcia, S., Martínez, M. ., Rovira, J., Schuhmacher, M., Grimalt, J.O., 2020. Changes of organochlorine compound concentrations in maternal serum during pregnancy and comparison to serum cord blood composition. *Environ. Res.* 182. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108994>
- Kang, J.S., Choi, J.S., Park, J.W., 2016. Transcriptional changes in steroidogenesis by perfluoroalkyl acids (PFOA and PFOS) regulate the synthesis of sex hormones in H295R cells. *Chemosphere* 155, 436–443. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.04.070>
- Karagas, M.R., Choi, A.L., Oken, E., Horvat, M., Schoeny, R., Kamai, E., Cowell, W., Grandjean, P., Korrick, S., 2012. Evidence on the Human Health Effects of Low-Level Methylmercury Exposure. *Environ. Health Perspect.* 120. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104494>
- Kassotis, C.D., Vandenberg, L.N., Demeneix, B.A., Porta, M., Slama, R., Trasande, L., 2020. Endocrine-disrupting chemicals: economic, regulatory, and policy implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30128-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30128-5)
- Kici nski, M., Viaene, M.K., Den Hond, E., Schoeters, G., Covaci, A., Dirtu, A.C., Nelen, V., Bruckers, L., Croes, K., Sioen, I., Baeyens, W., Van Larebeke, N., Nawrot, T.S., 2012. Neurobehavioral function and low-level exposure to brominated flame retardants in adolescents: A cross-sectional study. *Environ. Heal. A Glob. Access Sci. Source* 11. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-11-86>
- Kidani, T., Kamei, S., Miyawaki, J., Aizawa, J., Sakayama, K., Masuno, H., 2010. Bisphenol A Downregulates Akt Signaling and Inhibits Adiponectin Production and Secretion in 3T3-L1 Adipocytes. *J. Atheroscler. Thromb.* 17.

- <https://doi.org/10.5551/jat.4051>
- Kortenkamp, A., Martin, O., Faust, M., Evans, R., McKinlay, R., Orton, F., Rosivatz, E., 2011. State of the art assessment of endocrine disruptors.
- Kuriyama, S.N., Wanner, A., Fidalgo-Neto, A.A., Talsness, C.E., Koerner, W., Chahoud, I., 2007. Developmental exposure to low-dose PBDE-99: Tissue distribution and thyroid hormone levels. *Toxicology* 242. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.09.011>
- Lam, J., Lanphear, B.P., Bellinger, D., Axelrad, D.A., McPartland, J., Sutton, P., Davidson, L., Daniels, N., Sen, S., Woodruff, T.J., 2017. Developmental pbde exposure and IQ/ADHD in childhood: A systematic review and meta-analysis. *Environ. Health Perspect.* <https://doi.org/10.1289/EHP1632>
- Landrigan, P.J., 2018. Lead and the heart: an ancient metal's contribution to modern disease. *Lancet. Public Heal.* 3, e156–e157. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30043-4](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30043-4)
- 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. *Environ. Health Perspect.* 113, 894–9.
- Le Fol, V., Aït-Aïssa, S., Sonavane, M., Porcher, J.-M., Balaguer, P., Cravedi, J.-P., Zalko, D., Brion, F., 2017. In vitro and in vivo estrogenic activity of BPA, BPF and BPS in zebrafish-specific assays. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 142. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.04.009>
- Legler, J., 2013. An Integrated Approach to Assess the Role of Chemical Exposure in Obesity. *Obesity* 21. <https://doi.org/10.1002/oby.20478>
- Legler, J., 2008. New insights into the endocrine disrupting effects of brominated flame retardants. *Chemosphere* 73. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.04.081>
- Legler, J., 2003. Are brominated flame retardants endocrine disruptors? *Environ. Int.* 29. [https://doi.org/10.1016/S0160-4120\(03\)00104-1](https://doi.org/10.1016/S0160-4120(03)00104-1)
- Legler, J., Fletcher, T., Govarts, E., Porta, M., Blumberg, B., Heindel, J.J., Trasande, L., 2015. Obesity, Diabetes, and Associated Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 1278–1288. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4326>
- Liu, B., Lehmler, H.-J., Sun, Y., Xu, G., Liu, Y., Zong, G., Sun, Q., Hu, F.B., Wallace, R.B., Bao, W., 2017. Bisphenol A substitutes and obesity in US adults: analysis of a population-based, cross-sectional study. *Lancet Planet. Heal.* 1. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(17\)30049-9](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(17)30049-9)
- Liu, B., Lehmler, H.-J., Sun, Y., Xu, G., Sun, Q., Snetselaar, L.G., Wallace, R.B., Bao, W., 2019a. Association of Bisphenol A and Its Substitutes, Bisphenol F and Bisphenol S, with Obesity in United States Children and Adolescents. *Diabetes Metab. J.* 43. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0045>
- Liu, B., Lehmler, H.J., Sun, Y., Xu, G., Sun, Q., Snetselaar, L.G., Wallace, R.B., Bao, W., 2019b. Association of bisphenol A and its substitutes, bisphenol F and bisphenol S, with obesity in United States children and adolescents. *Diabetes Metab. J.* 43, 59–75. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0045>
- Ludvigsson, J.F., Lu, D., Hammarström, L., Cnattingius, S., Fang, F., 2018. Small for gestational age and risk of childhood mortality: A Swedish population study. *PLOS Med.* 15. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002717>
- Lyll, K., Croen, L.A., Sjödin, A., Yoshida, C.K., Zerbo, O., Kharrazi, M., Windham, G.C., 2017. Polychlorinated biphenyl and organochlorine pesticide concentrations in maternal mid-pregnancy serum samples: Association with Autism spectrum disorder and intellectual disability. *Environ. Health Perspect.* 125, 474–480. <https://doi.org/10.1289/EHP277>
- Main, K.M., Kiviranta, H., Virtanen, H.E., Sundqvist, E., Tuomisto, J.T., Tuomisto, J., Vartiainen, T., Skakkebaek, N.E., Toppari, J., 2007. Flame retardants in placenta and breast milk and cryptorchidism in newborn boys. *Environ. Health Perspect.* 115, 1519–1526. <https://doi.org/10.1289/ehp.9924>
- Marks, A.R., Harley, K., Bradman, A., Kogut, K., Barr, D.B., Johnson, C., Calderon, N., Eskenazi, B., 2010. Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: The CHAMACOS study. *Environ. Health Perspect.* 118, 1768–1774. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002056>
- Masuno, H., 2005. Bisphenol A Accelerates Terminal Differentiation of 3T3-L1 Cells into Adipocytes through the Phosphatidylinositol 3-Kinase Pathway. *Toxicol. Sci.* 84. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi088>
- Meeker, J.D., Ferguson, K.K., 2014. Urinary phthalate metabolites are associated with decreased serum testosterone in men, women, and children from NHANES 2011–2012. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 4346–4352. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2555>
- Meerts, I.A., Letcher, R.J., Hoving, S., Marsh, G., Bergman, A., Lemmen, J.G., van der Burg, B., Brouwer, A., 2001. In vitro estrogenicity of polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated PDBEs, and polybrominated bisphenol A compounds. *Environ. Health Perspect.* 109. <https://doi.org/10.1289/ehp.01109399>
- Mendiola, J., Stahlhut, R.W., Jørgensen, N., Liu, F., Swan, S.H., 2011. Shorter anogenital distance predicts poorer semen quality in young men in rochester, New York. *Environ. Health Perspect.* 119, 958–963. <https://doi.org/10.1289/ehp.1103421>
- Meng, Q., Inoue, K., Ritz, B., Olsen, J., Liew, Z., 2018. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and birth outcomes; An

- updated analysis from the Danish National Birth Cohort. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 15. <https://doi.org/10.3390/ijerph15091832>
- Min, J.Y., Lee, K.J., Park, J.B., Min, K.B., 2012. Perfluorooctanoic acid exposure is associated with elevated homocysteine and hypertension in US adults. *Occup. Environ. Med.* 69, 658–662. <https://doi.org/10.1136/oemed-2011-100288>
- Miodovnik, A., Engel, S.M., Zhu, C., Ye, X., Soorya, L. V, Silva, M.J., Calafat, A.M., Wolff, M.S., 2011. Endocrine disruptors and childhood social impairment. *Neurotoxicology* 32, 261–267. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2010.12.009>
- Monteiro, P.O.A., Victora, C.G., 2005. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life - a systematic review. *Obes. Rev.* 6. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2005.00183.x>
- Moreman, J., Lee, O., Trznadel, M., David, A., Kudoh, T., Tyler, C.R., 2017. Acute Toxicity, Teratogenic, and Estrogenic Effects of Bisphenol A and Its Alternative Replacements Bisphenol S, Bisphenol F, and Bisphenol AF in Zebrafish Embryo-Larvae. *Environ. Sci. Technol.* 51. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b03283>
- Nordberg, G., Bernard, A., Diamond, G., Duffus, J., Illing, P., Nordberg, M., Bergdahl, I., Jin, T., Skerfving, S., 2018. Risk assessment of effects of cadmium on human health (IUPAC Technical Report). *Pure Appl. Chem.* 90.
- O'Connor, J.C., Frame, S.R., Ladics, G.S., 2002. Evaluation of a 15-day screening assay using intact male rats for identifying steroid biosynthesis inhibitors and thyroid modulators. *Toxicol. Sci.* 69, 79–91. <https://doi.org/10.1093/toxsci/69.1.79>
- Olson, M., 2014. The cost of inaction - a socioeconomic analysis of costs linked to effects of endocrine disrupting chemicals on male reproductive health.
- Ong, K., Loos, R., 2006. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: Systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* <https://doi.org/10.1080/08035250600719754>
- Ougier, E., Fiore, K., Rousselle, C., Assunção, R., Martins, C., Buekers, J., 2021a. Burden of osteoporosis and costs associated with human biomonitoring cadmium exposure in three European countries: France, Spain and Belgium. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 234, 113747. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113747>
- Ougier, E., Zeman, F., Antignac, J.P., Rousselle, C., Lange, R., Kolossa-Gehring, M., Apel, P., 2021b. Human biomonitoring initiative (HBM4EU): Human biomonitoring guidance values (HBM-GVs) derived for bisphenol A. *Environ. Int.* 154, 106563. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2021.106563>
- Radke, E.G., Galizia, A., Thayer, K.A., Cooper, G.S., 2019. Phthalate exposure and metabolic effects: a systematic review of the human epidemiological evidence. *Environ. Int.* <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.040>
- Rajesh, P., Balasubramanian, K., 2014. Phthalate exposure in utero causes epigenetic changes and impairs insulin signalling. *J. Endocrinol.* 223, 47–66. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0111>
- Remillard, R.B.J., Bunce, N.J., 2002. Linking dioxins to diabetes: epidemiology and biologic plausibility. *Environ. Health Perspect.* 110. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110853>
- Rice, D., Barone, S., 2000. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ. Health Perspect.* 108. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3511>
- Rice, K.M., Walker, E.M., Wu, M., Gillette, C., Blough, E.R., 2014. Environmental Mercury and Its Toxic Effects. *J. Prev. Med. Public Heal.* 47. <https://doi.org/10.3961/jpmph.2014.47.2.74>
- Richardson, J.R., Taylor, M.M., Shalat, S.L., Guillot, T.S., Caudle, W.M., Hossain, M.M., Mathews, T.A., Jones, S.R., Cory-Slechta, D.A., Miller, G.W., 2015. Developmental pesticide exposure reproduces features of attention deficit hyperactivity disorder. *FASEB J.* 29. <https://doi.org/10.1096/fj.14-260901>
- Rochester, J.R., Bolden, A.L., 2015. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environ. Health Perspect.* 123. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408989>
- Román, G.C., 2007. Autism: transient in utero hypothyroxinemia related to maternal flavonoid ingestion during pregnancy and to other environmental antithyroid agents. *J. Neurol. Sci.* 262, 15–26. <https://doi.org/10.1016/J.JNS.2007.06.023>
- Schneider, J.E., 2004. Energy balance and reproduction. *Physiol. Behav.* 81. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.02.007>
- Schünemann, H.J., Oxman, A.D., Brozek, J., Glasziou, P., Jaeschke, R., Vist, G.E., Williams, J.W., Kunz, R., Craig, J., Montori, V.M., Bossuyt, P., Guyatt, G.H., 2009. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *Chinese J. Evidence-Based Med.* <https://doi.org/10.1136/bmj.39500.677199.ae>
- Simmonds, M., Llewellyn, A., Owen, C.G., Woolacott, N., 2016. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 17, 95–107. <https://doi.org/10.1111/OBR.12334>
- Sjödin, A., Wong, L.-Y., Jones, R.S., Park, A., Zhang, Y., Hodge, C., DiPietro, E., McClure, C., Turner, W., Needham, L.L., Patterson, D.G., 2008. Serum Concentrations of Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) and Polybrominated Biphenyl (PBB) in the United States Population: 2003–2004. *Environ. Sci. Technol.* 42, 1377–1384. <https://doi.org/10.1021/es702451p>
- Skakkebaek, N.E., Rajpert-De Meyts, E., Main, K.M., 2001. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: Opinion. *Hum. Reprod.* 16. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.5.972>
- Song, Y., Hauser, R., Hu, F.B., Franke, A.A., Liu, S., Sun, Q., 2014. Urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites and weight change: A prospective investigation in US women. *Int. J. Obes.* 38, 1532–1537. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.63>

- Stahlhut, R.W., van Wijngaarden, E., Dye, T.D., Cook, S., Swan, S.H., 2007. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. *Environ. Health Perspect.* 115, 876–882. <https://doi.org/10.1289/ehp.9882>
- Stettler, N., 2007. Nature and strength of epidemiological evidence for origins of childhood and adulthood obesity in the first year of life. *Int. J. Obes. (Lond)*. 31, 1035–1043. <https://doi.org/10.1038/SJ.IJO.0803659>
- Steunpunt Milieu en Gezondheid, 2020. VLAAMS HUMANE-BIOMONITORINGSPROGRAMMA 2016-2020 REFERENTIEWAARDEN BIJ JONGEREN VERSIE 2 - MEI 2020.
- Stoker, T.E., Cooper, R.L., Lambright, C.S., Wilson, V.S., Furr, J., Gray, L.E., 2005. In vivo and in vitro anti-androgenic effects of DE-71, a commercial polybrominated diphenyl ether (PBDE) mixture. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 207. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.05.010>
- Street, M.E., Angelini, S., Bernasconi, S., Burgio, E., Cassio, A., Catellani, C., Cirillo, F., Deodati, A., Fabbrizi, E., Fanos, V., Gargano, G., Grossi, E., Iughetti, L., Lazzeroni, P., Mantovani, A., Migliore, L., Palanza, P., Panzica, G., Papini, A.M., Parmigiani, S., Predieri, B., Sartori, C., Tridenti, G., Amarri, S., 2018. Current knowledge on endocrine disrupting chemicals (EDCs) from animal biology to humans, from pregnancy to adulthood: Highlights from a national Italian meeting. *Int. J. Mol. Sci.* <https://doi.org/10.3390/ijms19061647>
- Sun, Q., Cornelis, M.C., Townsend, M.K., Tobias, D.K., Heather Eliassen, A., Franke, A.A., Hauser, R., Hu, F.B., 2014. Association of urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites with risk of type 2 diabetes: A prospective investigation in the nurses' health study (NHS) and NHSII cohorts. *Environ. Health Perspect.* 122, 616–623. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307201>
- Tan, S.W., Meiller, J.C., Mahaffey, K.R., 2009. The endocrine effects of mercury in humans and wildlife. *Crit. Rev. Toxicol.* <https://doi.org/10.1080/10408440802233259>
- Thapar, A., Cooper, M., 2016. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 387. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00238-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00238-X)
- Thomsen, C., Lundanes, E., Becher, G., 2002. Brominated flame retardants in archived serum samples from Norway: a study on temporal trends and the role of age. *Environ. Sci. Technol.* 36, 1414–1418.
- Trasande, L., Zoeller, R.T., Hass, U., Kortenkamp, A., Grandjean, P., Myers, J.P., DiGangi, J., Bellanger, M., Hauser, R., Legler, J., Skakkebaek, N.E., Heindel, J.J., 2015. Estimating Burden and Disease Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 1245–1255. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4324>
- Trasande, L., Zoeller, R.T., Hass, U., Kortenkamp, A., Grandjean, P., Myers, J.P., DiGangi, J., Hunt, P.M., Rudel, R., Sathyanarayana, S., Bellanger, M., Hauser, R., Legler, J., Skakkebaek, N.E., Heindel, J.J., 2016. Burden of disease and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union: an updated analysis. *Andrology* 4, 565–572. <https://doi.org/10.1111/andr.12178>
- Tseng, L.H., Li, M.H., Tsai, S.S., Lee, C.W., Pan, M.H., Yao, W.J., Hsu, P.C., 2008. Developmental exposure to decabromodiphenyl ether (PBDE 209): Effects on thyroid hormone and hepatic enzyme activity in male mouse offspring. *Chemosphere* 70, 640–647. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2007.06.078>
- Turyk, M., Anderson, H., Knobeloch, L., Imm, P., Persky, V., 2009. Organochlorine exposure and incidence of diabetes in a cohort of great lakes sport fish consumers. *Environ. Health Perspect.* 117, 1076–1082. <https://doi.org/10.1289/ehp.0800281>
- Turyk, M.E., Persky, V.W., Imm, P., Knobeloch, L., Chatterton, R., Anderson, H.A., 2008. Hormone Disruption by PBDEs in Adult Male Sport Fish Consumers. *Environ. Health Perspect.* 116. <https://doi.org/10.1289/ehp.11707>
- Valvi, D., Casas, M., Mendez, M.A., Ballesteros-Gómez, A., Luque, N., Rubio, S., Sunyer, J., Vrijheid, M., 2013. Prenatal bisphenol a urine concentrations and early rapid growth and overweight risk in the offspring. *Epidemiology* 24, 791–799. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182a67822>
- Verbanck, M., Canouil, M., Leloire, A., Dhennin, V., Coumoul, X., Yengo, L., Froguel, P., Poulain-Godefroy, O., 2017. Low-dose exposure to bisphenols A, F and S of human primary adipocyte impacts coding and non-coding RNA profiles. *PLoS One* 12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179583>
- Versteegde, L., Singer, I., Sluijmers, J., Zoutenbier, I., Gerrits, E., 2016. Prevalentie en incidentie van autismespectrumstoornis. Rapport voor NVLF van Lectoraat Logopedie Hogeschool Utrecht.
- Viberg, H., 2003. Neonatal exposure to polybrominated diphenyl ether (PBDE 153) disrupts spontaneous behaviour, impairs learning and memory, and decreases hippocampal cholinergic receptors in adult mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 192. [https://doi.org/10.1016/S0041-008X\(03\)00217-5](https://doi.org/10.1016/S0041-008X(03)00217-5)
- Viberg, H., Fredriksson, A., Eriksson, P., 2002. Neonatal Exposure to the Brominated Flame Retardant 2,2',4,4',5-Pentabromodiphenyl Ether Causes Altered Susceptibility in the Cholinergic Transmitter System in the Adult Mouse. *Toxicol. Sci.* 67. <https://doi.org/10.1093/toxsci/67.1.104>
- Wallace, D.C., 2005. A Mitochondrial Paradigm of Metabolic and Degenerative Diseases, Aging, and Cancer: A Dawn for Evolutionary Medicine. *Annu. Rev. Genet.* 39. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.39.110304.095751>
- Warner, M., Schall, R.A., Harley, K.G., Bradman, A., Barr, D., Eskenazi, B., 2013. *In Utero* DDT and DDE Exposure and Obesity Status of 7-Year-Old Mexican-American Children in the CHAMACOS Cohort. *Environ. Health Perspect.* 121. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205656>

- Warner, M., Ye, M., Harley, K., Kogut, K., Bradman, A., Eskenazi, B., 2017. Prenatal DDT exposure and child adiposity at age 12: the CHAMACOS study. *Environ. Res.* 159, 606. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.050>
- Weiss, R.E., Stein, M.A., Trommer, B., Refetoff, S., 1993. Attention-deficit hyperactivity disorder and thyroid function. *J. Pediatr.* 123, 539–545. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)80947-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)80947-3)
- Welch, R.M., Levin, W., Kuntzman, R., Jacobson, M., Conney, A.H., 1971. Effect of halogenated hydrocarbon insecticides on the metabolism and uterotrophic action of estrogens in rats and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 19. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(71\)90109-8](https://doi.org/10.1016/0041-008X(71)90109-8)
- White, S.S., Fenton, S.E., Hines, E.P., 2011. Endocrine disrupting properties of perfluorooctanoic acid. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 127. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.03.011>
- Whitehead, J.P., Richards, A.A., Hickman, I.J., Macdonald, G.A., Prins, J.B., 2006. Adiponectin - a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes, Obes. Metab.* 8. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2005.00510.x>
- Wilkins, E., Wilson, L., Wickramasinghe, K., Bhatnagar, P., Lead, J., Luengo-Fernandez, R., Burns, R., Rayner, M., Townsend, N., 2017. Cardiovascular disease statistics 2017. Brussels.
- Winqvist, A., Steenland, K., 2014. Modeled PFOA Exposure and Coronary Artery Disease, Hypertension, and High Cholesterol in Community and Worker Cohorts. *Environ. Health Perspect.* 122. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307943>
- Wu, H., Bertrand, K.A., Choi, A.L., Hu, F.B., Laden, F., Grandjean, P., Sun, Q., 2013. Persistent organic pollutants and type 2 diabetes: A prospective analysis in the nurses' health study and meta-analysis. *Environ. Health Perspect.* <https://doi.org/10.1289/ehp.1205248>
- Xu, Y., Wang, Q., Cook, T.J., Knipp, G.T., 2007. Effect of Placental Fatty Acid Metabolism and Regulation by Peroxisome Proliferator Activated Receptor on Pregnancy and Fetal Outcomes. *J. Pharm. Sci.* 96. <https://doi.org/10.1002/jps.20973>
- Yamamoto, J., Yamane, T., Oishi, Y., Kobayashi-Hattori, K., 2015. Perfluorooctanoic acid binds to peroxisome proliferator-activated receptor γ and promotes adipocyte differentiation in 3T3-L1 adipocytes. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 79. <https://doi.org/10.1080/09168451.2014.991683>
- Yang, Q., Yang, X., Liu, J., Ren, W., Chen, Y., Shen, S., 2017. Effects of BPF on steroid hormone homeostasis and gene expression in the hypothalamic–pituitary–gonadal axis of zebrafish. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 24. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-9773-z>
- Zhang, J., Yu, K.F., 1998. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *J. Am. Med. Assoc.* 280, 1690–1691. <https://doi.org/10.1001/jama.280.19.1690>
- Zhang, J., Zhang, T., Guan, T., Ruan, P., Ren, D., Dai, W., Yu, H., Li, T., 2017. Spectroscopic and molecular modeling approaches to investigate the interaction of bisphenol A, bisphenol F and their diglycidyl ethers with PPAR α . *Chemosphere* 180. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.04.034>
- Zheng, S., Shi, J., Hu, J., Hu, W., Zhang, J., Shao, B., 2016. Chlorination of bisphenol F and the estrogenic and peroxisome proliferator-activated receptor gamma effects of its disinfection byproducts. *Water Res.* 107. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2016.10.048>
- Zhou, D., Xi, B., Zhao, M., Wang, L., Veeranki, S.P., 2018. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. *Sci. Rep.* 8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27377-2>

BIJLAGE A

Tabel 83. Criteria volgens Trasande voor het evalueren van epidemiologische data.

Quality of Evidence	Interpretation	Study Design	Lower Quality in Presence of:	Raise Quality in Presence of:
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect	Randomized trial	Study limitations: –1 Serious limitations	Strong association: +1 Strong, no plausible confounders, consistent and direct evidence
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different	Quasi-experimental (with controls) and before and after (uncontrolled) studies	–2 Very serious Limitations –1 Important inconsistency	+2 Very strong, no major threats to validity and direct evidence +1 Evidence of a dose-response gradient +1 All plausible confounders would have reduced effect
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect	Observational study	Directness: –1 Some uncertainty –2 Major uncertainty –1 Imprecise data	Additional criteria (applied across a body of evidence based on multiple study designs): +1 Consistency across multiple studies in different settings +1 Analogy across other exposure sources
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect	Any other evidence	–1 High probability of reporting bias	

Tabel 84. Criteria volgens Trasande voor het evalueren van toxicologische data.

Quality of Evidence	Interpretation	Study Design
Strong, group 1 (endocrine disruptor)	There is a strong presumption that the chemical has the capacity to cause the health effect through an endocrine disruptor mechanism.	The animal studies provide clear evidence of the ED effect in the absence of other toxic effects, or if occurring together with other toxic effects, the ED effects should not be a secondary nonspecific consequence of other toxic effects. However, when there is, eg, mechanistic information that raises doubt about the relevance of the effect for humans or the environment, group 2 may be more appropriate. Substances can be allocated to this group based on: Adverse in vivo effects where an ED mode of action is plausible ED mode of action in vivo that is clearly linked to adverse in vivo effects (eg, by read across)
Moderate, group 2a (suspected endocrine disruptor)	There is some evidence from experimental animals, yet the evidence is not sufficiently convincing to place the substance in group 1.	The health effects are observed in the absence of other toxic effects, or if occurring together with other toxic effects, the ED effect should be considered not to be a secondary nonspecific consequence of other toxic effects. Substances can be allocated to this group based on: Adverse effects in vivo where an ED mode of action is suspected ED mode of action in vivo that is suspected to be linked to adverse effects in vivo ED mode of action in vitro combined with toxicokinetic in vivo data (and relevant non-test information such as read across, chemical categorization, and QSAR predictions)
Weak, group 2b (potential endocrine disruptor)	There is some evidence indicating potential for endocrine disruption in intact organisms.	There is some in vitro/in silico evidence indicating a potential for endocrine disruption in intact organisms or effects in vivo that may, or may not, be ED-mediated.