

Geboortecohorte **2011-2015**

Humane biomonitoring in Dessel, Mol en Retie **In de diepte: arseen in grondwater en effecten op de gezondheid**



Studie in opdracht van:

STORA, MONA en NIRAS - 2017

Wie voert het onderzoek?

Een consortium van onderzoekscentra voert de gezondheidsopvolging 3xG uit in opdracht van NIRAS, STORA en MONA. VITO coördineert 3xG en verwerkt de resultaten. De Universiteit Antwerpen (UA) staat in voor de communicatie over het onderzoek en organiseert het lokale overleg. Het PIH te Antwerpen staat in voor de rekrutering en het contact met de deelnemers. VITO analyseerde de resultaten van de biomerkers. Al deze wetenschappelijke partners werken nauw samen met lokale actoren en netwerken.

Auteurs: N. Lambrechts, E. Den Hond, B. Morrens, A. Colles, E. Govarts, D. Stappers, E. Van de Mierop, V. Nelen, I. Loots, G. Schoeters



3xG staat voor **‘Gezondheid – Gemeenten – Geboorten’** en is een unieke gezondheidsstudie die loopt in de regio **Dessel-Mol-Retie** als gevolg van afspraken tussen de partnerschappen STORA (Dessel) en MONA (Mol) en NIRAS, de Nationale Instelling voor Radioactief Afval en verrijkte Splijtstoffen, over het geïntegreerde project van oppervlakteberging (cAt). Het is één van de initiatieven ter bevordering van gezondheid en welzijn in de regio.

De 3xG-studie is een continue opvolging van uiteenlopende **gezondheidsgegevens** en **milieu-effecten** met het oog op gezondheidsbevordering in de regio. De studie is opgebouwd uit 2 onderdelen:

- (1) Analyse van de ziekte- en overlijdensregisters in Mol, Dessel en Retie.
- (2) Onderzoek naar de invloed van milieu en leefomgeving op de gezondheid van een nieuwe generatie inwoners van Dessel, Mol, Retie, al van voor de geboorte.

Voor het 2^e luik werden in een periode van 5 jaar (2011-2015) **301 zwangere vrouwen** uit Dessel, Mol en Retie onderzocht. Dat aantal is nodig om betrouwbare uitspraken te doen over de regio en de vergelijking over de tijd te kunnen maken. Tijdens de zwangerschap werden er **urinestalen** (25-35 weken) afgenomen, en na de bevalling **navelstrengbloed** van de baby en **moedermelk en bloed van de moeder**. In deze stalen werden gehalten van vervuilende stoffen en/of hun effecten gemeten. Deze techniek heet **humane biomonitoring**. De onderzoekers volgen de kinderen op van voor de geboorte tot ze 18 jaar worden. Het ontwikkelende en opgroeiende kind is een erg gevoelige schakel in de generatieketen en de impact van het leefmilieu zal eerst bij het meest kwetsbare deel van de bevolking worden opgemerkt. Elke 10 jaar zal een nieuwe studie met 300 moeder-kindparen worden opgestart.

De studie sluit aan bij de aandacht voor een **gezonde leefomgeving** in de regio en wil kansen bieden om op basis van wetenschappelijke inzichten een gezonde leefomgeving te waarborgen voor alle inwoners. Het programma kreeg vorm en focus dankzij overleg en input van organisaties en inwoners tijdens verschillende consultatiemomenten.

De 3xG-studie onderzoekt diverse milieuvervuilende stoffen en gezondheidseffecten. Tussen 2011 en 2012 werden de eerste 150 baby's geboren en in 2013 werden de 3xG studieresultaten van deze eerste groep deelnemers bekend gemaakt. Deze kunnen geraadpleegd worden op de 3xG-website (www.studie3xg.be).

In mei 2015 werd de laatste baby van de 2^e groep deelnemers geboren. Bij deze groep is ondertussen de blootstelling aan zware metalen en aan verbrandingsproducten gemeten. De volgende jaren zullen nog bijkomende metingen van andere stoffen gebeuren in de stalen van urine, navelstrengbloed, moedermelk en bloed van de moeder die nu in een **biobank** bewaard worden. Op die manier wordt deze biobank een archief voor de toekomst.



GROEP: zware metalen

Arseen (As) (CAS No. 7440-38-2)

3XG

GEZONDHEID
GEMEENTEN
GEBOORTEN

Wat is Arseen?

Arseen (As) is een element dat van nature wijd verspreid voorkomt. Arseen wordt chemisch geklasseerd als een metalloïde, met zowel eigenschappen van een metaal als van een niet-metaal.

Waar komt arseen voor?

In sommige streken komt arseen van nature in hoge concentraties voor in de bodem en in het grondwater.

Arseen wordt in diverse industriën gebruikt. Het grootste deel van het geproduceerde arseen wordt tegenwoordig gebruikt als een behandelmiddel van hout om het rotten tegen te gaan. Daarnaast wordt het ook toegepast in de glasindustrie, bij de aanmaak van speciale legeringen (verharding van koperen loodlegeringen), in de elektronische industrie en enkele andere specifieke takken. De belangrijkste bron van As is de non-ferro industrie.

In het verleden werd arseen gebruikt als pesticide, maar het gebruik ervan in de landbouw is tegenwoordig verboden in België.

Een aantal arseen-verbindingen werden/worden ook gebruikt in medische toepassingen (bv. in de behandeling van parasieten en kanker).

Hoe worden we aan arseen blootgesteld?

In sommige streken is de bodem van nature rijk aan arseen, en kan het grond- of putwater hoge gehalten aan arseen bevatten.

Vis en schaal- en schelpdieren kunnen arseen opstapelen, en bijgevolg veel arseen bevatten. Het grootste deel hiervan is arsenobetaine, dat vermoedelijk niet schadelijk is voor de mens.

In rijst en rijstproducten zit anorganisch arseen waarvan geweten is dat het bijdraagt aan de vorming van kanker.

Graangebaseerde verwerkte producten en meer specifiek, tarwebrood en broodjes dragen het meest bij aan de blootstelling van giftig anorganisch arseen (Europese Autoriteit voor voedselveiligheid, EFSA 2014). Ook melk en zuivelproducten kunnen bijdragen aan arseenblootstelling.

In de buurt van afvalsites of industriële sites waar arseen verwerkt wordt, kan arseen voorkomen in het stof en ingeademd worden, of via water of bodem in de voeding terecht komen.

Wat kunnen we doen om blootstelling aan arseen te vermijden?

- Aanbeveling voor gezonde voeding opvolgen: maximum 2-3 maal per week vis eten.
- Voldoende variatie in de voeding: afwisselen in soorten vis en schaal- en schelpdieren.
- Putwater laten controleren bij vermoeden van arseenrijke bodem.
- Rijst in voldoende vocht klaarmaken en het resterende kookvocht weggieten. Rijst droogkoken tot het water helemaal opgeslorpt is, vermindert de hoeveelheid arseen niet.



Kunnen we arseen meten in het lichaam?

Totaal arseen in bloed of urine geeft een maat voor toxisch of schadelijk én onschadelijk arseen van de laatste 1-2 dagen.

De som van iAs, MMA(V) en DMA in urine geeft de blootstelling aan anorganisch As en is een maat voor **toxisch relevant arseen (TRA)** van de voorbije 1-2 dagen.

KADERING: ARSEEN BLOOTSTELLING IN DE 3xG REGIO

Arseen komt voornamelijk in ons lichaam terecht via voeding en drinkwater. Consumptie van vis, schaal- en schelpdieren verhoogt het arseen-gehalte in urine, maar hierbij gaat het vooral om onschadelijke arseenvormen. Recente meetgegevens van de Vlaamse Milieumaatschappij (VMM) tonen aan dat het drinkwater in de 3xG regio voldoet aan de drinkwaterkwaliteitsnormen voor arseen. Arseen is van nature echter ook aanwezig in de bodem en kan van daaruit in grondwater en putwater terecht komen. De arseennorm voor drinkwater wordt in het grondwater in de regio Mol-Retie-Dessel soms op bepaalde meetpunten overschreden.

Arseen is erkend als een kankerverwekkende stof en dus geldt: hoe lager de blootstelling, hoe beter. Het kan kanker veroorzaken, de luchtwegen en de huid irriteren, bloedarmoede veroorzaken en de lever aantasten. Bij jonge kinderen kan arseen de ontwikkeling van de hersenen verstoren. Bij zwangere vrouwen kan het de groei van de baby remmen.

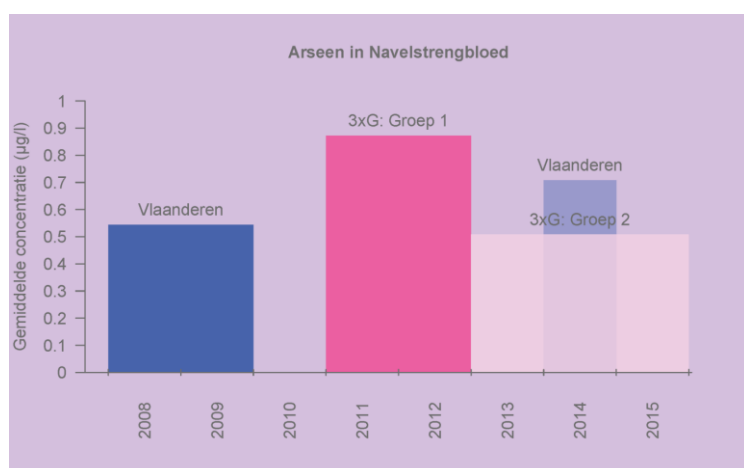
Eerder werd op basis van resultaten in de Vlaamse Biomonitoringscampagne van het Steunpunt Milieu en Gezondheid al vastgesteld dat hogere arseen gehalten in navelstrengbloed gerelateerd zijn met een lager geboortewicht¹.

Arseen metingen in 3xG moeders en baby's

Vorig jaar rapporteerde het 3xG team resultaten van zware metalen bij 300 zwangere vrouwen en hun baby uit Dessel, Mol en Retie. Bij alle 3xG-deelnemers kon arseen gemeten worden in urine tijdens de zwangerschap en in het navelstrengbloed van de baby, net zoals in de Vlaamse referentiestudies.

Het gemiddelde **arseen**-gehalte in navelstrengbloed van de eerste groep 3xG-deelnemers met staalname tussen 2011-2012, was gemiddeld 60 % hoger dan in een Vlaamse referentiegroep uit 2008-2009². De tweede 3xG-groep (staalname tussen 2013 en 2015) had lagere meetwaarden dan de eerste 3xG groep en ook dan de Vlaamse referentiepopulatie uit 2014-2015³ (zie Figuur 1).

Op basis van een beperkte bevraging in de 3xG-studie bleek dat putwater werd gebruikt in de regio en dat het gehalte toxicologisch relevant arseen in urine verhoogd was bij moeders die aangaven putwater te gebruiken voor consumptie of de bereiding van voedsel.



Figuur 1: Gemiddelde gehalte arseen in navelstrengbloed (µg/l) gemeten in Vlaanderen (blauw, gemeten in 2008-2009 en in 2014) en in 3xG (roze, 1e groep van 150 (2011-2012), 2e groep (2013-2015))

¹ Remy S, Govarts E, *et al.* Expression of the sFLT1 gene in cord blood cells is associated to maternal arsenic exposure and decreased birth weight. PLoS One. 2014 Mar 24;9(3)

² Vlaams Humaanbiomonitoringsprogramma 2007-2011, Resultatenrapport Referentiebiomonitoring

³ Vlaams Humaanbiomonitoringsprogramma 2012-2015, Resultatenrapport Pasgeborenen

DOELSTELLING EN AANPAK 3xG

In de huidige studie gingen we dieper in op de blootstelling aan **arseen** van de 3xG-deelnemers in de periode 2011-2015. Naar aanleiding van de reeds gepubliceerde resultaten van arseen in de 3xG-studie in 2016, werden de deelnemende moeders immers meer in detail bevraagd naar het gebruik van een grondwaterput.

- **Wat?**
We onderzochten het onderscheid tussen de schadelijke en niet-schadelijke vormen van arseen in de urine van de zwangere vrouwen.
- **Hoeveel?**
We vergeleken de gemeten waarden in het lichaam met deze in andere regio's en landen.
- **Vanwaar komt het?**
We wilden weten welke mogelijke bronnen voor arseen zijn, en vroegen hierbij specifiek naar het gebruik van putwater.
- **Wat doet het?**
We gingen na of hogere arseen-gehaltenes gepaard gingen met gezondheidseffecten. Hierbij ging de specifieke aandacht naar herstelbare DNA-schade tijdens de zwangerschap en naar kenmerken van de baby bij de geboorte zoals het gewicht, lengte en de hoofdomtrek.

ARSEENBLOOTSTELLING EN TOXICITEIT: WAT MET VIS?

Op basis van de resultaten bij de eerste 150 deelnemers in 2013 stelden we hogere concentraties totaal arseen vast, maar we konden niet zeggen of het om toxisch of onschadelijk arseen ging. Bij de tweede groep van 150 deelnemers hebben we een nieuwe meetmethode kunnen toepassen op de urine-stalen die ons wel toelaat om een onderscheid te maken tussen toxisch en onschadelijk arseen. Hieronder een woordje uitleg over de betekenis van de verschillende arseen-metingen die werden uitgevoerd binnen de 3xG-studie.

ARSEEN VORMEN OF SPECIES

Arseen is een metalloïde of semi-metaal dat in veel voedingsmiddelen voorkomt. Niet alle verbindingen van arseen zijn even giftig. Anorganisch arseen, is kankerverwekkend en komt oa voor in rijst. Arsenobetaine dat vooral in vis en schelpdieren wordt aangetroffen is niet-toxisch of onschadelijk. Het is dus niet zozeer de totale hoeveelheid arseen, maar vooral de chemische vorm of speciatie waarin de mens arseen opneemt en eventueel omzet, die het risico voor de gezondheid bepaalt⁴.

Arseen kan ook in verschillende chemische vormen voorkomen in ons lichaam. Deze verschillende verbindingen ontstaan als volgt: wanneer arseen wordt opgenomen, begint ons lichaam het stapsgewijs om te vormen of te metaboliseren tot een meer of minder gevaarlijke stof. Elke stap zorgt voor een andere vorm van arseen (zie Figuur 2).



Figuur 2: Overzicht van de verschillende arseen-vormen, blootstelling en metingen

⁴ <http://www.health.belgium.be/nl/voeding/voedselveiligheid/chemische-contaminanten/milieucontaminanten/metalen>

WAT METEN WE IN URINE

Een maat voor **toxisch** arseen en de metabolieten of omzettingsproducten daarvan is '**toxicologisch relevant arseen**' of **TRA**. Deze meting werd in 2013 al uitgevoerd in de urine van de 1^e 150 deelnemers. Toen de stalen van de 2^e groep van 151 gemeten werden, was de meetmethode voor TRA geoptimaliseerd en konden de verschillende species of vormen van arseen apart bepaald worden. In het navelstrengbloed is dit niet mogelijk.

Een maat voor het gehalte **niet-toxisch arseen** is de concentratie **arsenobetaine**. Deze arseen-vorm is afkomstig uit vis en was meetbaar in de urine bij 85% van de 2^e groep deelnemers. We stellen ook vast dat de deelnemers die in de dagen vóór de staalname vis gegeten hebben, significant hogere waarden hebben van deze niet-toxische vorm. Vis bevat ook het niet schadelijke **di-methyl-arseenzuur** (di-methyl arsenic acid, **DMA**). In de mens worden de anorganische fracties (**AsIII** en **AsV**) omgezet tot **monomethyl-arseenzuur** (monomethyl arsenic acid, **MMA**) en vervolgens verder tot DMA (zie Figuur 2). DMA in urine kan dus afkomstig zijn van blootstelling aan toxisch arseen of van visconsumptie.

Totaal arseen is een maat voor het toxisch en niet-toxisch arseen samen, of het geheel van alle vormen of species. Totaal arseen was meetbaar in alle urine- en navelstrengbloedstalen.

In het 3xG rapport over de zware metalen⁵ worden de gemiddelde meetwaarden voor de arseen-vormen in de 3xG-studie weergegeven. Tabel 1 bevat een overzicht van de uitgevoerde arseen-metingen.

Tabel 1: Overzicht van de verschillende arseen-metingen in de 3xG-studie.

Arseen-meting	Methode	Laboratorium	Aantal stalen
Totaal arseen in urine	Hoge resolutie inductief gekoppelde plasma spectrometer (HR-ICP-MS)	Analytische Chemie (Vrije Universiteit Brussel)	301
Arseen metabolieten (AsIII, AsV, MMA, DMA en arsenobetaine)	High Performance Liquid Chromatography-ICP-MS, with a Dynamic Reaction Cell	Algemeen Medisch Laboratorium, Antwerpen	151 (2 ^e groep van deelnemers)
Toxicologisch relevant arseen	Flow-injectie – hydride generatie – atoomabsorptie spectrofotometrie	Algemeen Medisch Laboratorium, Antwerpen	150 (1 ^e groep van deelnemers)
Totaal arseen in navelstrengbloed	Hoge resolutie inductief gekoppelde plasma spectrometer (HR-ICP-MS)	Analytische Chemie (Vrije Universiteit Brussel)	279*

**Er zijn 279 deelnemers waarbij arseen in navelstrengbloed bepaald kon worden*

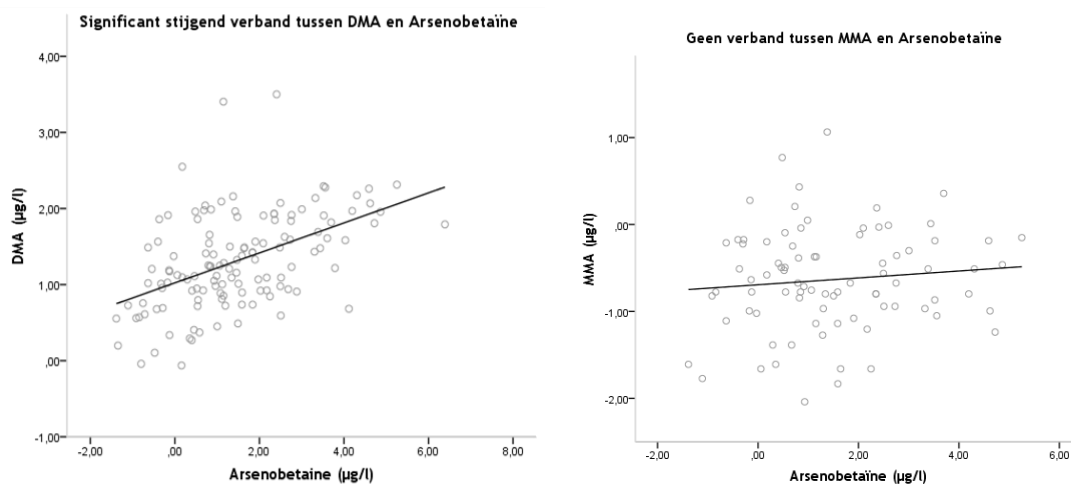
⁵ Humane biomonitoring van zware metalen in Dessel, Mol en Retie. (2016)

DE INVLOED VAN VISCONSUMPTIE OP HET ARSEEN-GEHALTE

Zoals hoger aangegeven was het TRA bij de eerste 150 deelnemers een collectieve maat voor de verschillende vormen van **toxisch** arseen (AsIII, AsV, MMA, DMA). Visconsumptie had bijgevolg een significante impact op dit gehalte aangezien DMA ook afkomstig kan zijn van vis. In de 2^e groep van 151 deelnemers is een aangepaste meetmethode voor TRA gebruikt waardoor de verschillende vormen van arseen apart bepaald werden. Dit laat ons toe om de invloed van visconsumptie op het arseen-gehalte verder te onderzoeken.

Als we in deze 2^e groep deelnemers (n=151) het verband bekijken tussen de concentraties van DMA en deze van arsenobetaine, zien we dat ze inderdaad samen in stijgende lijn evolueren: er is een significant positieve correlatie tussen beide parameters ($R^2=0,49$; $p<0,01$; Figuur 3_links). Dit wijst erop dat ook bij de 2^e groep van deelnemers visconsumptie een significante impact heeft op het DMA-gehalte.

Als we echter het verband bekijken tussen de concentraties van MMA en arsenobetaine, zien we deze trend niet: er is geen significante associatie tussen beide parameters ($R^2=0,10$; $p>0,05$; Figuur 3_rechts). Het gehalte MMA wordt bijgevolg niet significant beïnvloed door visconsumptie, maar is afkomstig van een andere bron⁶.



Figuur 3: Correlatie van dimethyl-arseenzuur en monomethyl-arseenzuur met arsenobetaine

Als we de meetwaarden van de vis-etters vergelijken met deze van de deelnemers die geen vis aten voor de staalname, stellen we inderdaad vast dat vis-consumptie een significante impact heeft op arsenobetaine (onschadelijk arseen), DMA, TRA en totaal arseen in urine en navelstrengbloed ($p<0,001$). Op het gehalte MMA heeft de consumptie van vis of schaaldieren geen effect. Het aantal deelnemers met een detecteerbare waarde voor AsIII en AsV was te klein om een uitspraak te doen over mogelijke beïnvloedende factoren.

Samengevat, waar in de 1^e groep van 3xG deelnemers visconsumptie een significante impact had op het gehalte TRA, stellen we dit in de 2^e groep vast voor de arseen-vormen die van vis afkomstig kunnen zijn, DMA en arsenobetaine, en ook voor totaal arseen in urine en navelstrengbloed.

⁶ Aylward LL, Ramasamy S, *et al.*. Evaluation of urinary speciated arsenic in NHANES: issues in interpretation in the context of potential inorganic arsenic exposure. Regul Toxicol Pharmacol. 2014 Jun;69(1)

Op het anorganische en toxische MMA had visconsumptie echter geen effect en deze vorm houdt ook geen verband met de arseen-verbindingen die van vis komen. **MMA is bijgevolg een maat voor toxische arseen-blootstelling en is niet afkomstig van visconsumptie.**

In Europa worden nieuwe maximumgehalten voor anorganisch arseen in rijst en bepaalde rijstproducten, zijnde rijstwafels en rijstcrackers en rijst voor de productie van zuigelingen- en peutervoeding, ingevoerd. Deze zijn van toepassing vanaf 1 januari 2016⁷. Ten tijde van de zwangerschap van de 3xG deelnemers is de consumptie van rijst en rijstproducten niet bevraagd. We kunnen dus geen uitspraak doen over de mogelijke impact hiervan op de gemeten arseen-gehalten.

GRONDWATER: BRON VAN ARSEEN?

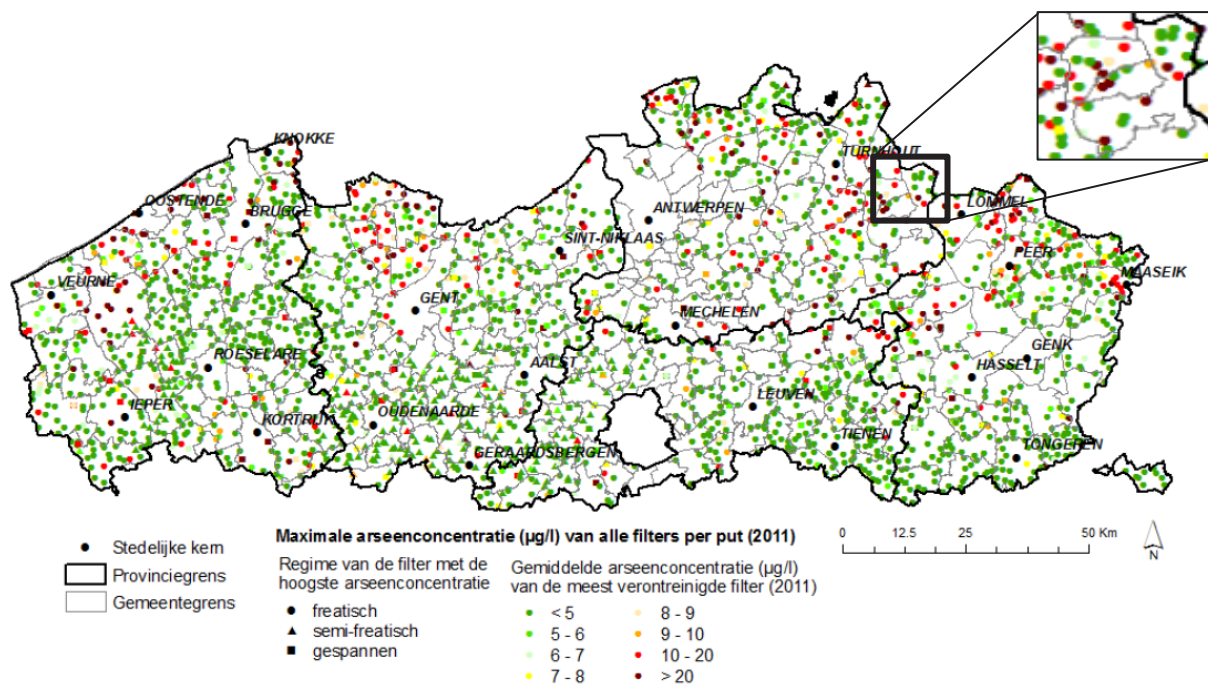
Vervuild grondwater is één van de mogelijke wegen waarlangs mensen aan verhoogde concentraties zware metalen en arseen kunnen worden blootgesteld. Grondwater wordt onder meer gebruikt in de landbouw, in de voedingsverwerkende industrie en voor de productie van drinkwater. De Vlaamse Milieumaatschappij (VMM) onderzoekt tweemaal per jaar de grondwaterkwaliteit⁸.

De gehalten aan zware metalen in het grondwater variëren van plaats tot plaats. Deze variatie is deels het gevolg van natuurlijke factoren en deels van menselijke activiteiten. De natuurlijke variatie is te wijten aan verschillen in samenstelling van de ondergrond en van de eigenschappen van de bodemlagen waartussen de grondwaterlaag zich bevindt.

In 2010 werden milieukwaliteitsnormen voor grondwater vastgelegd. Voor arseen bedraagt deze grondwaterkwaliteitsnorm 20 µg/l (Vlaamse Milieumaatschappij 2013). In de grondwaterlichamen van het Centraal Kempisch Systeem, waartoe ook de regio Mol-Dessel-Retie behoort, werd in 2011 arseen aangetroffen op meer dan 20% van de meetplaatsen. Op enkele meetpunten werden arseengehalten boven de grondwaterkwaliteitsnorm waargenomen (zie Figuur 4:4). De hoge arseengehalten in deze regio zijn enerzijds een gevolg van de natuurlijke aanwezigheid van arseen in de bodem, maar kunnen ook worden aangerijkt door menselijke activiteiten zoals industrie, pesticidengebruik, gebruik van houtbeschermingsmiddelen of stortplaatsen met arseenhoudend afval.

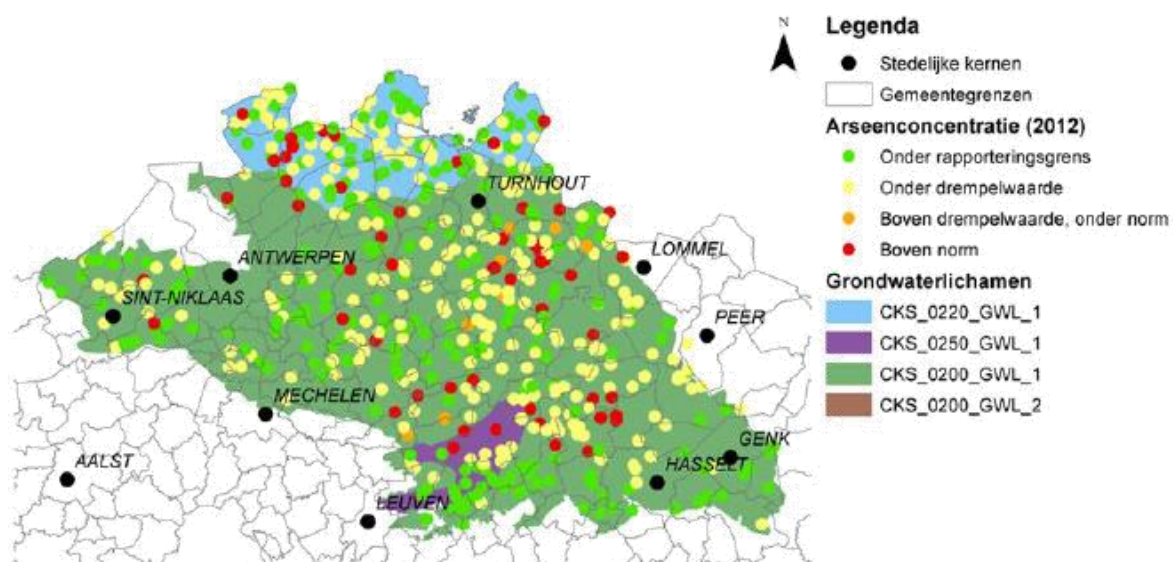
⁷ <http://www.health.belgium.be/nl/koninklijk-besluit-van-14-juni-2002-tot-vaststelling-van-maximale-gehalten-aan-contaminanten>

⁸ VMM (2013). Zware metalen in het grondwater in Vlaanderen. Vlaamse Milieumaatschappij. Aalst.



Figuur 4: ruimtelijke variatie in het voorkomen van arseen in het grondwater in 2011 (Vlaamse Milieumaatschappij 2013)

Ook in 2012 werd de norm in deze regio op verschillende meetplaatsen overschreden (zie Figuur 5)⁹. In de beoordelingsprocedure voor de kwaliteit van het grondwater wordt echter ook rekening gehouden met de natuurlijke aanwezigheid van arseen in de bodem, waardoor een geringe menselijke bijdrage al snel tot een verhoogde arseenconcentratie leidt.



Figuur 5: Ruimtelijke variatie in het voorkomen van arseen in het grondwater in het Centraal Kempisch Systeem in 2011 (Coördinatiecommissie Integraal Waterbeleid 2016)

⁹ Coördinatiecommissie Integraal Waterbeleid 2016

GRONDWATER ALS DRINKWATER

GRONDWATER ≠ DRINKWATER

Putwater is grondwater dat je zelf oppompt. Als algemene aanbeveling geldt dat je - indien mogelijk - aansluit op het openbaar waterdistributienetwerk. Leidingwater geleverd door de watermaatschappij is steeds een veilige en gezonde keuze voor je drinkwater. Putwater is kwetsbaarder voor verontreiniging: de kwaliteit van putwater is afhankelijk van de bodemgesteldheid (bv. aanwezigheid van afzettingen en gesteenten waaruit boor, fluor en arseen kunnen vrijkomen), verontreinigingsbronnen in de omgeving en de putconstructie.

Leidingwater voldoet aan de kwaliteitseisen van drinkwater of 'water bestemd voor menselijke consumptie'. Volgens het Vlaamse drinkwaterbesluit¹⁰ is dit water dat gebruikt wordt voor onderstaande toepassingen:

- drinken (van de kraan)
- bereiding van (warme) dranken, zoals thee, koffie, soep,...
- voedselbereiding (koken, wassen van groenten, ...)
- vaat
- persoonlijke hygiëne: baden, douchen, gebruik aan wastafels, tandenpoetsen

De richtlijn van de WGO voor arseen in drinkwater is 10 µg/l (2011). Nochtans stelt het Internationaal Agentschap voor Onderzoek naar Kanker (IARC) dat zelfs drinkwater met arseen-concentraties onder 10 µg/l kanker en verhoogde bloeddruk kan veroorzaken¹¹.



Drinkwater moet te allen tijde gezond en schoon zijn en vrij van ziekteverwekkende kiemen.

De kwaliteitseisen vastgelegd in het Drinkwaterbesluit werden getoetst aan de drinkwaterrichtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) en zijn veilig voor levenslange blootstelling.

Deze eisen zijn opgedeeld in 4 parameters:

- Deel A: microbiologische parameters: besmetting met bacteriën
- Deel B: chemische parameters: giftige stoffen zoals nitraten, pesticiden, fluor en arseen, ...
- Deel C: indicatorparameters: zuurtegraad, oxideerbaarheid, troebelingsgraad...
- Deel D: aanvullende parameters: hardheid, calcium, magnesium, fosfor, zink, ...

Uit 'Brochure 'Kwaliteitsanalyse putwater' van de Vlaamse Milieumaatschappij (www.vmm.be)'

¹⁰ Decreet van 24 mei 2002 betreffende water bestemd voor menselijke aanwending (kortweg – Drinkwaterdecreet) en Besluit van de Vlaamse regering van 13 december 2002 houdende reglementering inzake de kwaliteit en de levering van water bestemd voor menselijke consumptie (kortweg – Drinkwaterbesluit)

¹¹ WHO/SDE/WSH/03.04/75/Rev/1 Arsenic in Drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality (2011)

GRONDWATER IN 3xG

In 2016 werden de 3xG-deelnemers bevraagd over het gebruik van grond- of putwater. 231 moeders (=77%) vulden de vragenlijst in. 117 moeders gaven aan een grondwaterput te hebben gehad tijdens de zwangerschap. Op basis van deze informatie bleek dat een significant aantal van deze groep deelnemers grondwater gebruikte voor consumptie, zo kookt 21% ermee.

Enkele cijfers over het gebruik van putwater in de 3xG studie:

- 21% bereidt voedsel met het putwater
- 18% drinkt ervan
- 25% doet de vaat met putwater
- 27% wast zich ermee: baden, wastafel, tanden poetsen
- Bijna de helft (45%) gebruikt het om de groentetuin te sproeien
- 15% heeft geen aansluiting op het waternet
- 18% heeft een waterput dieper dan 100m
- 22% heeft het putwater later testen
 - Bij 1/5 is het arseen-gehalte getest, 2/3 weet het niet



Als we vervolgens het arseen-gehalte in de urine van deze groep grondwatergebruikers vergelijken met de groep die kookt zonder putwater, stellen we een significante verhoging vast: **koken met putwater is dus een risicofactor voor arseen-blootstelling** (zie Figuur 6). Deze bevinding werd gedaan voor TRA in urine bij de eerste groep van 150 deelnemers en voor MMA in de 2^e groep van 150 deelnemers. Koken met putwater zorgt voor een stijging van 32% van het TRA-gehalte en voor meer dan een verdubbeling van het gehalte MMA (zie Tabel 2).

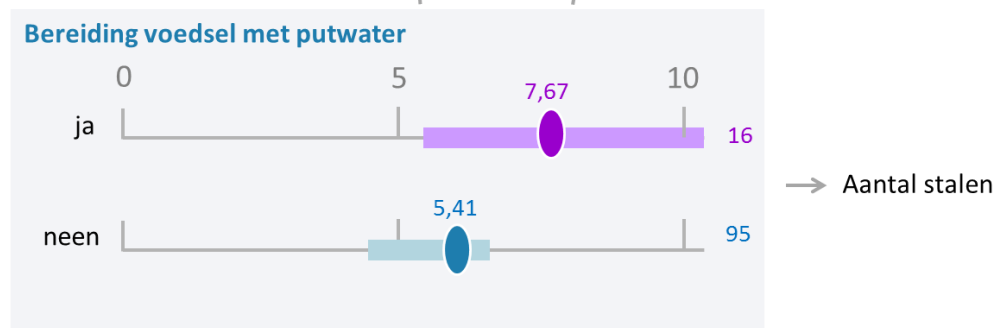
Ook het **sproeien van de groentetuin** met putwater gaat gepaard met 50 % hogere gehalten totaal arseen in urine, dit op basis van de metingen bij alle 301 deelnemers. Over de opname van arseen door planten is nog niet veel geweten. Wel is het gekend dat zowel het type plant, het deel dat men opeet (bv. wortel of blad) en het bodemtype een invloed kunnen hebben op blootstelling. Over het algemeen groeien planten minder goed als er veel arseen in de bodem en het grondwater voorkomt, vooral fruit en bladgroenten¹². Wortelgroenten zoals radijs, aardappelen en uien nemen waarschijnlijk het meest arseen op.

Voor de overige arseen-vormen (anorganische As-fracties AsIII en AsV, DMA) konden we geen verband vaststellen met de consumptie of het gebruik van grondwater.

Bij bovenstaande berekeningen werd rekening gehouden met andere factoren die relevant kunnen zijn voor arseen-blootstelling zoals leeftijd, roken, visconsumptie en de dichtheid van de urine.

¹² Walsh, L.M., E. Malcolm, S. Keeney and D.R. Keeney. 1977. Occurrence and distribution of arsenic in soils and plants. Environmental Health Perspectives. V. 19 pp. 67-71.

Gemiddeld gehalte gemeten bij mensen die **koken met putwater**
en bij mensen die **koken zonder putwater**



Toxisch relevant arseen in urine (µg/l)

Op basis van de analyse resultaten en statistische verwerking weten we dat de werkelijke gemiddeldes voor alle inwoners van de 3xG gemeenten zich met 95% waarschijnlijkheid binnen de aangeduide intervallen bevallen

Figuur 6: Impact van koken met putwater op het gehalte 'toxisch relevant arseen' in urine

Tabel 2: Impact van putwater op het gehalte 'toxisch relevant arseen' en monomethylarseenzuur in urine

Gebruik putwater	Arseen-species	Schatter (β)	95% BI	p-waarde
Koken	Toxisch relevant arseen, TRA (1 ^e groep deelnemers)	1,32	1,03 – 1,69	0,03
Koken	Monomethylarseenzuur, MMA, (2 ^e groep deelnemers)	2,35	1,11-4,97	0,03
Moestuin sproeien	Totaal arseen (301 deelnemers)	1,51	1,14-1,99	0,004

BI: Betrouwbaarheidsinterval

3XG-REGIO: RELATIEF LAGE ARSEENCONCENTRATIES

Niet alleen in Vlaanderen komt arseen van nature voor in het grondwater. Een bekend voorbeeld is de regio rond Bangladesh waar het grondwater dienst doet als drinkwater en de rijstvelden irrigateert, terwijl concentraties vaak hoger liggen dan 50-100 µg/l. In vergelijking met dergelijke regio's, zijn de concentraties van het grondwater in de 3xG-regio eerder laag tot gematigd. Ook de gehalten gemeten in de mens zijn relatief laag in vergelijking met de gehalten die gemeten worden in de bevolking in bv. Zuid-Oost Azië en Mexico. De 3xG resultaten verschillen weinig van de gehalten die gerapporteerd werden in Vlaanderen (2013), in buurland Frankrijk en in de Verenigde Staten.

Tabel 3 geeft de gehalten weer voor de verschillende vormen of species van arseen in de 2^e groep van 150 deelnemers en in deze recente (inter-)nationale studies.

Tabel 3: Gehalte van de arseen-metabolieten in 3xG in vergelijking met (inter-)nationale studies

Studie	Mediaan arseen concentraties (µg/l)	Detectielimiet (µg/l)
Bangladesh, Zwangere vrouwen <i>Ekstrom et al., 2008</i> ¹³	iAs (AsIII en AsV)	15
	MMA	11
	DMA	74
Mexico, Zwangere vrouwen <i>Laine et al., 2015</i> ¹⁴	iAs (AsIII en AsV)	1,3
	MMA	1,4
	DMA	20,6
New Hampshire, VS, Zwangere vrouwen <i>Gilbert-Diamond et al., 2016</i> ¹⁵	iAs (AsIII en AsV)	0,3
	MMA	0,3
	DMA	2,8
Dessel, Mol, Retie (3xG), Zwangere vrouwen <i>2011-2015</i>	AsIII	<DL
	AsV	<DL
	MMA	0,36
	DMA	3,34
Vlaanderen, Adolescenten <i>Decraemer et al., in voorbereiding</i> ¹⁶	AsIII	<DL
	AsV	0,2
	MMA	0,7
	DMA	3,36
Frankrijk, Volwassenen <i>Saoudi et al., 2012</i> ¹⁷	iAs+MMA+DMA	3,75
VS, Volwassenen <i>Aylward et al., 2014</i> ⁶	AsIII	<DL
	AsV	<DL
	MMA	<DL
	DMA	3,5

¹³ Li L., Ekström EC, *et al.*, Nutritional Status Has Marginal Influence on the Metabolism of Inorganic Arsenic in Pregnant Bangladeshi Women. *Environ Health Perspect.* 116(3):315–321.

¹⁴ Laine JE1, Bailey KA, *et al.*, Maternal arsenic exposure, arsenic methylation efficiency, and birth outcomes in the Biomarkers of Exposure to ARsenic (BEAR) pregnancy cohort in Mexico. *Environ Health Perspect.* 123(2):186-92.

¹⁵ Gilbert-Diamond D, Emond J, *et al.*, Relation between in Utero Arsenic Exposure and Birth Outcomes in a Cohort of Mothers and Their Newborns from New Hampshire. *Environ Health Perspect.* 124(8):1299-1307.

¹⁶ De Craemer S, Leermakers M, *et al.*, Trace element exposure in the third Flemish environment and health study: Reference values and determinants (in preparation)

¹⁷ Saoudi A1, Zeghnoun A, *et al.*, Urinary arsenic levels in the French adult population: the French National Nutrition and Health Study, 2006-2007. *Sci Total Environ.* 433:206-215.

Een opvallend feit is echter dat de concentratie van de anorganische en meest toxische fracties, AsIII en AsV, merkbaar lager ligt bij de zwangere 3xG-deelnemers. Zwangere vrouwen lijken arseen efficiënter om te kunnen zetten dan niet-zwangere vrouwen. Een mogelijke verklaring is dat tijdens de vorming van de placenta en de ontwikkeling van het embryo hormonale processen plaatsvinden die zorgen voor meer methylatie. Hierdoor zou ook aan de anorganische fracties sneller een methylgroep worden toegevoegd, waardoor ze sneller worden uitgescheiden¹⁸.

EFFECTEN VAN ARSEEN OP DE GEZONDHEID

Het gebruik van grond- of putwater met een slechte kwaliteit kan gezondheidsrisico's inhouden. Sommige verontreinigingen kunnen je kort na consumptie ziek maken, bijvoorbeeld maagdarmproblemen bij besmetting met bacteriën. Giftige stoffen zoals arseen kunnen op langere termijn de gezondheid beïnvloeden. Kleine kinderen, zwangere vrouwen en personen met een verminderde weerstand zijn het meest kwetsbaar voor vervuild drinkwater.

Anorganische arseen-fracties (AsIII en AsV) kunnen via de moeder door de placenta bij de baby geraken. Meerdere wetenschappelijke studies met proefdieren hebben groeibeperkingen en zelfs sterfte aangetoond bij de nakomelingen¹⁹. Ook in bevolkingsstudies is het verband tussen miskramen en kindsterfte met arseen al meermaals beschreven, vooral in gebieden waar het drinkwater meer dan 50 µg/l arseen bevat^{20,21,22}. Over de impact van lage tot gematigde arseen-concentraties is er nog weinig geweten. Meer en meer echter blijkt dat ook lage arseen-blootstelling een negatief effect kan hebben op de evolutie van de zwangerschap en de groei van het kind^{23,24}.

In de 3xG-studie hebben we bij elke moeder een urine-staal opgehaald tussen de 25^e en 35^e week van de zwangerschap. In dat staal werd naast arseen ook herstel van DNA-schade gedetecteerd. **De DNA-schade in dit staal was significant verhoogd naarmate er meer arseen aanwezig was** (zie Tabel 4).

Ook in het navelstrengbloed hebben we DNA-schade gemeten maar er werd geen effect van arseen vastgesteld.

Bij deze berekeningen werd ook rekening gehouden met andere factoren die relevant kunnen zijn voor DNA-schade zoals roken en leeftijd van de moeder.

¹⁸ Tseng CH. 2009. A review on environmental factors regulating arsenic methylation in humans. *Toxicol Appl Pharmacol.* 235:338-350.

¹⁹ Vahter M. Effects of arsenic on maternal and fetal health. *Annu Rev Nutr.* 2009;29:381-99.

²⁰ Cherry N, Shaik K, McDonald C, Chowdhury Z. Manganese, arsenic, and infant mortality in Bangladesh: an ecological analysis. *Arch Environ Occup Health.* 2010 Jul-Sep;65(3)

Myers SL, Lobdell DT, Liu Z, Xia Y, Ren H, Li Y, Kwok RK, Mumford JL, Mendola P. Maternal drinking water arsenic exposure and perinatal outcomes in inner Mongolia, China. *J Epidemiol Community Health.* 2010 Apr;64(4)

²¹ Rahman M, Sohel N, Yunus M, Chowdhury ME, Hore SK, Zaman K, Bhuiya A, Streatfield PK. Increased childhood mortality and arsenic in drinking water in Matlab, Bangladesh: a population-based cohort study. *PLoS One.* 2013;8(1)

²² Myers SL, Lobdell DT, Liu Z, Xia Y, Ren H, Li Y, Kwok RK, Mumford JL, Mendola P. Maternal drinking water arsenic exposure and perinatal outcomes in inner Mongolia, China. *J Epidemiol Community Health.* 2010 Apr;64(4)

²³ Xu L, Yokoyama K, Tian Y, Piao FY, Kitamura F, et al. (2011) Decrease in birth weight and gestational age by arsenic among the newborn in Shanghai, China. *Nihon Koshu Eisei Zasshi* 58: 89–95

²⁴ Guan H, Piao F, Zhang X, Li X, Li Q, et al. (2012) Prenatal exposure to arsenic and its effects on fetal development in the general population of Dalian. *Biol Trace Elem Res* 149: 10–15

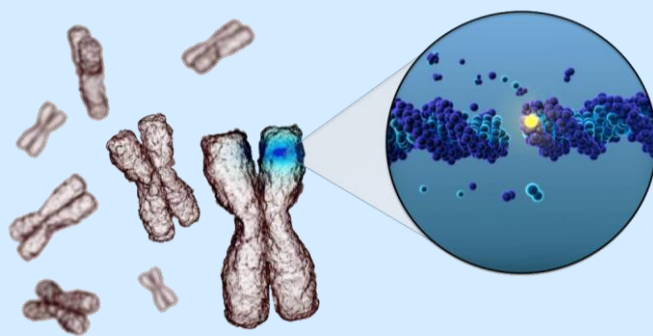
WIST JE DAT... DNA AF EN TOE BESCHADIGD RAAKT, ZELFS IN EEN GEZOND LICHAAM?

Meting DNA-schade in urine:

Indien er in het lichaam DNA hersteld wordt, wordt er 8-hydroxydeoxy-guanosine (8-oxo-dG) gevormd. Deze stof wordt via de urine uit het lichaam verwijderd. Het gehalte van 8-oxo-dG is dus een maat voor de hoeveelheid herstel die er in het lichaam heeft plaats gevonden, en indirect ook voor de hoeveelheid DNA-schade.

Meting DNA-schade in navelstrengbloed:

De cellen in navelstrengbloed worden onderzocht door de komeetttest. Indien DNA beschadigd wordt, ontstaan er kleine, losse fragmentjes DNA. Deze beschadigde stukjes kunnen zichtbaar gemaakt worden onder een microscoop door middel van de komeetttest.



Structuur van DNA opgerold in chromosomen, waaraan schade kan optreden;

bron: <https://exogenbio.com/dna-damage/>

Bij de geboorte van de baby werden het gewicht, de lengte en de hoofdomtrek genoteerd. Deze geboorteparameters kunnen een eerste indruk geven over de gezondheid van het kind gedurende de rest van zijn leven. De vroege ontwikkeling in de baarmoeder bepaalt immers de lichaamsbouw, de vatbaarheid voor negatieve invloeden van buitenaf en de weerbaarheid hiertegen.

Zoals hoger beschreven, werd al eerder vastgesteld dat arseen-blootstelling in Vlaanderen een effect heeft op de groei van het kind tijdens de zwangerschap¹. Bijgevolg hebben wij ook onderzocht of arseen een effect heeft op de groei of geboorteparameters van de 3xG-baby's. Deze resultaten (zie Tabel 4) tonen aan dat deelnemers met een **hoger gehalte anorganisch arseen (AsV) in urine vaker baby's kregen die kleiner waren dan verwacht** voor de duur van de zwangerschap ('small for gestational age'(SGA)²⁵). Ook het totale arseengehalte in urine van de moeder ging gepaard met een kleinere baby. Des te hoger het gehalte toxisch arseen (MMA) in urine, des te lichter ook de baby. Deze laatste relatie was echter randsignificant ($p=0,07$), wat wil zeggen dat we niet kunnen uitsluiten dat het hier om een toevalligheid gaat. De gevonden effecten zijn klein en hebben naar alle waarschijnlijkheid geen impact op de individuele kinderen. Toch is dit een belangrijk resultaat aangezien we het vaststellen voor de verschillende vormen van arseen en dit bij lage gehalten.

Bij deze berekeningen werd rekening gehouden met andere factoren die relevant kunnen zijn voor geboorteparameters zoals duur van de zwangerschap, geslacht van de baby, roken, pariteit (aantal zwangerschappen), leeftijd en BMI/lengte van de moeder.

²⁵ Small for gestational age: proportie kinderen met een geboortegewicht beneden percentiel 10 voor de respectievelijke zwangerschapsleeftijd

Tabel 4: Impact van arseen op de geboorteparameters en DNA-schade

Geboorteparameter	Arseen-species	Kans*	95% BI	p-waarde
Small for gestational age	AsV (2 ^e groep deelnemers)	6,35	1,29; 31,31	0,02
Geboorteparameter of DNA-schade	Arseen-species	Schatter (β)**	95% BI	p-waarde
Lengte baby (cm)	Totaal arseen (301 deelnemers)	-0,07	-0,14; -0,003	0,04
Gewicht baby (g)	MMA (2 ^e groep deelnemers)	-98,96	-205,66; 7,75	0,07
DNA-schade in urine	MMA (2 ^e groep deelnemers)	1,19	1,02-1,39	0,03

*Kans of odds ratio: verhoogd risico op SGA in de groep deelnemers met een AsV-gehalte tussen 0,1 – 0,4 $\mu\text{g/L}$ ten opzichte van de groep deelnemers met niet-detecteerbaar arseen-gehalte; **geschatte verandering van de geboorteparameter voor een stijging in dosis van 25^e naar 75^e percentiel; BI: Betrouwbaarheidsinterval

CONCLUSIE

Dit is de eerste keer dat we in Vlaanderen konden vaststellen dat verhoogde blootstelling aan schadelijke arseenverbindingen geassocieerd is met het gebruik van putwater. Meer dan de helft van de ondervraagde deelnemers gaf aan een grondwaterput te hebben en een vijfde van deze vrouwen gebruikt het grondwater bij de bereiding van voeding. De arseen-gehalten die we meten in de 3xG-studie zijn wel laag ten opzichte van deze in andere werelddelen waar arseen een gekend probleem is. Nochtans stellen we vast dat het gemeten arseen-gehalte een effect heeft op de DNA-schade bij de zwangere vrouw en op de groei van de baby.

VERWERKING EN INTERPRETATIE VAN DE GEGEVENS

Deze gegevens werden verwerkt op groepsniveau. De verbanden tussen DMA en MMA met Arsenobetaine werden getest door Pearson correlatie analyses, de gegevens werden daarvoor op de natuurlijke (ln) schaal getransformeerd.

Via meervoudige regressiemodellen werd nagegaan welke factoren het gehalte van een biomarker beïnvloeden. De output van het stapsgewijze meervoudige regressiemodel geeft de relatie tussen de biomarkers en elk van de determinanten (confounders of covariaten) door middel van regressiecoëfficiënten (95% BI) en p-waarden. Bij de continue biomarkers geeft de regressiecoëfficiënt aan in welke mate de waarde van de biomarker verhoogt of verlaagt (multiplicatieve factor) ten opzichte van de referentie-categorie (coëfficiënt van 1,00).

Biomarkers van (gezondheids)effect(en) zijn belangrijke uitkomstvariabelen om te bestuderen in relatie met blootstelling. Ze staan dicht bij gezondheidseffecten en kunnen beschouwd worden als “early warning” signalen. Een blootstelling-effect relatie geeft de samenhang tussen een effectmarker en een blootstellingsmarker weer. Voor de effectmarkers worden dezelfde statistische modellen gehanteerd als bij het bepalen van de determinanten van blootstelling. Voor de continue effectmarkers (biomarkers en gezondheidseffecten) werd gebruik gemaakt van lineaire regressiemodellen. Voor de binaire parameters werden logistische regressiemodellen gebruikt.

Met speciale dank aan alle deelnemers; de directie, gynaecologen en vroedvrouwen van de kraamklinieken van Mol, Geel en Turnhout; de verantwoordelijken en het personeel van de ziekenhuislaboratoria; de directie en het personeel van Kind en Gezin regio Kasterlee en regio Geel; de huisartsen van de regio Dessel, Mol, Retie; het labo Analytische Chemie van de Vrije Universiteit Brussel (VUB) en het Algemeen Medische Laboratorium (AML) voor de logistieke steun, de analyses en het stalentransport; de leden van de stuurgroep van 3xG, de leden van de 3xG adviesraden; de leden van het wetenschappelijk begeleidingscomité van 3xG. Met dank aan VITO-collega's Tom Venken en Peter Stouthuyzen voor de hulp bij respectievelijk data-analyse en data-visualisatie.

Dank aan NIRAS, STORA en MONA voor de financiering van dit onderzoek.