

Humane biomonitoring in Dessel, Mol en Retie

Hormoonverstoorders: ftalaten



Studie in opdracht van:
STORA, MONA en NIRAS - 2018

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, M. De Soomer, E. Den Hond, B. Morrens, D. Stappers, A. De Decker, C. Franken, 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. De eerste cohorte werd opgestart in 2011 en zal een archief van gegevens vormen voor toekomstige generaties in de regio.

De studie sluit aan bij de aandacht voor een **gezonde leefomgeving** in de regio en wil kansen bieden om op basis van wetenschappelijke inzichten deze 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, verbrandingsproducten en hormoonverstoorders 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.

VOORNAAMSTE BLOOTSTELLINGSBRONNEN FTALATEN

VOEDSEL

Ftalaten kunnen migreren **vanuit plastic verpakkingsmateriaal in het voedsel**. De mate van de migratie hangt van verschillende factoren af zoals het vetgehalte, de zuurtegraad en de bereidingswijze van het voedsel (bijvoorbeeld het opwarmen van voeding in de plastic verpakking).



COSMETICA & VERZORGINGSPRODUCTEN

Vele **cosmetica en verzorgingsproducten** zoals nagellak, haarlak, zeep en shampoo bevatten ftalaten die **via de huid in ons lichaam** opgenomen kunnen worden.



HUISELIJKE STOFDEELTJES

Ftalaten bevinden zich ook in vinyl vloeren, vinyl behang, schoonmaakproducten, oplosmiddelen,... Deze ftalaten kunnen zich **binden aan stofdeeltjes die vervolgens ingeademd kunnen worden**.



SPEELGOED

Ftalaten komen ook voor in **plastic speelgoed**. Deze ftalaten kunnen in het lichaam terecht komen wanneer het **speelgoed in de mond** wordt gestoken. Deze vorm van blootstelling is vooral belangrijk bij **kinderen**.



MEDICATIE

Plastic omhulsels van medicatie kunnen hoge gehalten aan ftalaten bevatten.



HOE KUNT U UW BLOOTSTELLING AAN FTALATEN BEPERKEN?

- Controleer de verpakkingen en kies bij voorkeur producten die geen ftalaten bevatten.
 - Vervang voorverpakte en bereide maaltijden door verse producten.
- Kies waar mogelijk voor producten met een keurlabel, vb bij bouwmaterialen en kies voor speelgoed met CE-label
- Ventileer uw woning voldoende en reinig uw huis regelmatig met nat om het stof te verwijderen.

SAMENVATTING

De 3xG-studie bewaakt de milieugezondheid in de regio Dessel, Mol, Retie en focust elk jaar op een specifiek thema. In 2017 jaar ging het om een putwatercampagne, nu is het de beurt aan ftalaten, een groep van hormoonverstoorders die vooral in plastics voorkomt. Het 3xG-team onderzocht daarvoor urinstalen van 301 zwangere vrouwen uit Dessel, Mol en Retie. De resultaten bevestigen dat we continu in contact komen met hormoonverstoorders. We detecteerden ftalaten in de urine van alle onderzochte vrouwen. Ftalaten worden snel afgebroken in het lichaam, maar ze blijven voortdurend aanwezig in ieder van ons doordat we er elke dag aan blootgesteld worden. Ftalaten zitten namelijk in heel wat dagelijkse producten: van shampoo en dagcrème tot speelgoed en in plastics en andere kunststoffen die producten soepel maken.

Hormoonverstoorders vermijden

Ftalaten kunnen al in een lage dosis de normale werking van onze hormonen ontregelen. In de 3xG-moeders vonden we subtiele verbanden tussen ftalaatconcentraties in de urine en vroege signalen van celschade. Die celschade is herstelbaar, maar ze kan zich opstapelen als de blootstelling blijft duren. We vonden in onze studie echter geen effecten op de vruchtbaarheid.

We kunnen ook zelf actie ondernemen om minder met hormoonverstoorders in aanraking te komen. Een bijzondere bevinding van de 3xG-studie is dat mensen die hun huis goed ventileren een lager gehalte aan vervuilende ftalaten in hun lichaam hebben. Daarnaast stellen we vast dat moeders die bouwen of verbouwen, pvc-materialen in huis hebben, veelvuldig gebruikmaken van verzorgingsproducten of roken een hoger gehalte aan ftalaten in hun lichaam hebben.

België als voortrekker

Het 3xG-onderzoek levert handvaten om blootstelling aan hormoonverstorende stoffen te beperken. Ook op beleidsvlak zijn de resultaten belangrijk: we zien dat het gehalte van sommige ftalaten afneemt in de tijd. Beleidsmaatregelen die beperkingen opleggen kunnen dus effectief zijn. Onze onderzoekresultaten kunnen ons land helpen om een betere Europese regelgeving rond hormoonverstoorders door te drukken.

Week van de Keigezonde Kempen

In maart 2019 lanceert 3xG een actie in de Week van de Keigezonde Kempen, met concrete adviezen over hoe we de blootstelling aan hormoonverstoorders zoals ftalaten kunnen beperken. Het team werkt daarvoor samen met de betrokken partners in de regio waaronder de Gezinsbond.

KADERING: HORMOONVERSTORENDE STOFFEN

Chemische stoffen zijn niet meer weg te denken uit ons dagelijks leven. Ze komen voor in allerlei producten die ons leven comfortabel maken. Tegelijkertijd komen hormoongerelateerde ziekten en stoornissen, vervroegde pubertijd, hormonale kankers zoals borst- en prostaatkanker, vruchtbaarheidsproblemen, maar ook obesitas en leerstoornissen steeds meer voor.

Sommige chemische stoffen kunnen de werking van onze hormonen verstoren. Ze kunnen de hormoonhuishouding in ons lichaam in de war brengen en worden daarom hormoonverstoorders of EDC's (Endocrine Disrupting Chemicals) genoemd. We worden elke dag blootgesteld aan deze hormoonverstoorders via de lucht die we inademen, het voedsel dat we eten, het water dat we drinken en de vele consumentenproducten die we dagelijks gebruiken. Een combinatie of mix van verschillende hormoonverstoorders kan bovendien de negatieve effecten versterken. Ook het moment van blootstelling aan hormoonverstoorders is bepalend voor de gevolgen. De zwangerschap is een extra gevoelige periode omdat organen en weefsels in deze periode worden gevormd. Sommige weefsels ontwikkelen zich verder na de geboorte, zoals de hersenen of het voortplantingssysteem. De kwetsbare periode voor deze weefsels is dus langer. Dat maakt zwangere vrouwen en hun ongeboren kind, maar ook kinderen en tieners extra gevoelig. Er zijn aanwijzingen dat hele lage gehalten het hormonale systeem uit evenwicht brengen, soms zelfs meer dan de hogere gehalten en zo tot schadelijke gevolgen voor de gezondheid leiden in het latere leven en zelfs in volgende generaties. Langer gezond blijven op oudere leeftijd kan dus al voor een deel voor de geboorte en in de kinderjaren bepaald worden door minder blootstelling aan hormoonverstoorders¹.

DOELSTELLING EN AANPAK 3xG

3xG stelt nieuwe resultaten voor over blootstelling aan **hormoonverstoorders gemeten bij moeders van kinderen die geboren werden in de regio Dessel, Mol, Retie tussen 2011 en 2015**. De metingen gebeurden bij de moeders en geven dus informatie over de moeders maar ook over de baby's vermits de stoffen via het moederlichaam bij de foetus terecht komen.

We onderzochten eerder al de blootstelling aan verschillende stofgroepen in het bloed en de urine van de zwangere vrouwen: **perfluorverbindingen, musks, triclosan, bisfenol A en ftalaten**. De eerste vier stofgroepen van hormoonverstoorders zijn enkel gemeten bij de eerste 150 deelnemers en werden eerder al gepubliceerd².

Dit rapport gaat dieper in op de blootstelling aan **ftalaten** van de 301 deelnemende moeders.

- **Wat?**

We onderzochten het gehalte van verschillende ftalaat-metabolieten in de urine tijdens de zwangerschap en we vergeleken de gemeten waarden in de 3xG-studie met deze in andere landen.

- **Vanwaar komen ze?**

Door de gemeten gehalten in verband te brengen met gegevens over levensstijl en omgeving konden we gerichte adviezen geven om de inname van deze stoffen te beperken.

¹ Focus op hormoonverstoorders, Gezinsbond – maart 2017

² Milieu en Gezondheid in Dessel, Mol en Retie. Resultaten van de eerste 150 deelnemers. November 2013. <http://www.imaxdna.be/UPL/6c4791fe-27cc-4283-80a1-f7ec014cecd8/Eindrapport%20Resultaten.pdf>

- ***Wat doen ze?***

We gingen na of hogere gehalten ftalaten geassocieerd zijn met gemeten gezondheidseffecten. Hierbij ging specifieke aandacht naar oxidatieve stress tijdens de zwangerschap en vruchtbaarheid.

HORMOONVERSTOORDERS, OOK IN ONS LICHAAM?

Op basis van de resultaten bij de eerste 150 deelnemers in 2013 stelden we vast dat verschillende groepen hormoonverstoorders aanwezig waren in de urine van de zwangere 3xG-vrouwen of in het navelstrengbloed van hun baby's.

We onderzochten 4 grote categorieën van hormoonverstoorders:

- perfluorderivaten (stoffen met een water- en olie-afstotende werking),
- ftalaten (weekmakers in plastic),
- bisfenol A (om plastic hard te maken: plastic verpakking, drinkflessen en kassabonnetjes),
- ingrediënten van verzorgingsproducten zoals musks en triclosan.
- al deze stoffen waren detecteerbaar in vrijwel alle 3xG stalen.

We vonden dat meer gebruik van verzorgingsproducten gekoppeld is aan hogere gehalten aan ftalaten, musks en triclosan.

De impact van de wetgeving kon worden gemeten:

De musks die verboden zijn in de EU (nitromusks, musk xyleen en musk keton) waren slechts aanwezig in respectievelijk 31% en 57% van de stalen.

De waarden voor de perfluor-derivaten in de 3xG baby's waren lager dan deze gemeten in Vlaamse baby's in 2011. In 2015 werd de studie in Vlaanderen herhaald en deze resultaten waren vergelijkbaar met de 3xG resultaten, en ook met een aantal recente studies uitgevoerd in Nederland (enkel PFOA en PFOS), Noorwegen en Duitsland (Steunpunt Milieu en Gezondheid 2015³). De verklaring kan gevonden worden in de verstrengde wetgeving. PFOS en PFOA zijn door de EPA (US Environmental Protection Agency) aangeduid als emerging contaminanten en vallen sinds mei 2009 onder de Stockholm Conventie voor POP's. Het gebruik van PFOS voor industriële toepassingen werd bijgevolg aan banden gelegd, dus een vermindering in de blootstelling in de algemene bevolking is heel aannemelijk (directive 2006/122/EC en REACH wetgeving). In sommige Europese regio's worden verhoogde gehalten gevonden aan perfluorstoffen in de lokale bevolking, dit is niet zo voor de 3xG regio.

FTALATEN, KUNNEN WE ZE MISSEN?

Ftalaten zijn chemicaliën die vaak worden gebruikt om kunststoffen soepel en flexibel te maken. In België alleen wordt 1.000 tot 10.000 ton aan ftalaten geproduceerd per jaar⁴. Veruit het hoogste gebruik van ftalaten gebeurt bij de productie van polyvinylchloride (PVC). PVC is het op één na meest gebruikte plastic ter wereld en is aanwezig in buizen en slangen, bouwmaterialen, verpakkingen, elektrische bedrading en duizenden consumentenproducten. Ftalaten zijn aanwezig in wandbekleding, tafelkleden, vloertegels, meubelbekleding, tapijtruggen, douchegordijnen, tuinslangen, regenkleding, pesticiden, speelgoed, schoenen, autobekleding, voedselverpakking, medische slangen en bloedopslagzakken. De chemische binding van ftalaten is niet sterk in deze producten en bijgevolg kunnen ze uitloggen, migreren of verdampen in binnenlucht en in de atmosfeer, voedsel of andere materialen en zijn zo ook alomtegenwoordig in onze omgeving. Sommige ftalaten zijn ook aanwezig in cosmetica, nagellak, haarproducten, huidverzorgingsproducten en sommige medicijnen.

³ Vlaams Humaan Biomonitoringsprogramma 2012-2015, Resultatenrapport Pasgeborenen, december 2015, <http://www.milieu-en-gezondheid.be/nl/steunpunt-iii-2011-2015>

⁴ECHA, information on Chemicals. <http://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals>

WAT METEN WE IN URINE?

Eens opgenomen worden ftalaten in het lichaam snel afgebroken tot ftalaat-metabolieten. Deze afbraakproducten kunnen schadelijk zijn. We kunnen deze stoffen meten in de urine. De gehalten in urine geven een goed beeld van de blootstelling over de voorbije uren tot dagen.

Volgende **ftalaatmetabolieten** werden gemeten **in de urine** van de deelnemende vrouwen tussen 25 en 35 weken zwangerschap:

- afbraakproducten van di-2-ethylhexyl ftalaat (DEHP): het primaire metaboliet mono-2-ethylhexyl ftalaat (MEHP) en de secundaire metabolieten mono-2-ethyl-5-hydroxyhexyl ftalaat (5-OH MEHP), mono-2-ethyl-5-oxohexyl ftalaat (5-oxo MEHP) en mono-2-ethyl-5-carboxypentyl ftalaat (5-cx MEPP), samen de som van DEHP-metabolieten (**Σ DEHP**);
- afbraakproducten van diisononyl cyclohexane-1,2-dicarboxylaat (DINCH): secundaire metabolieten cyclohexaan-1,2-dicarboxylaat-mono(oxo-isononyl) ester (oxo-MINCH) en cyclohexaan-1,2-dicarboxylaat-mono-(7-hydroxy-4-methyl)octyl ester (OH-MINCH), samen de som van DINCH-metabolieten (**Σ DINCH**);
- afbraakproduct van benzylbutyl ftalaat (BBzP): monobenzyl ftalaat (**MBzP**);
- afbraakproduct van diethyl ftalaat (DEP): mono-ethyl ftalaat (**MEP**);
- afbraakproduct van di-isobutyl ftalaat (DiBP): mono-isobutyl ftalaat (**MiBP**);
- afbraakproduct van dimethyl ftalaat (DMP): mono-methyl ftalaat (**MMP**);
- afbraakproduct van di-butyl ftalaten (DnBP): mono-n-butyl ftalaat (**MnBP**);

De eerste resultaten over ftalaten in 3xG werden bekend gemaakt in 2013 en waren gebaseerd op de gegevens van de eerste 150 deelnemers. Al deze metingen werden ook uitgevoerd in de 2^e groep van 151 deelnemers. Metaboliet MEP kon echter niet met voldoende kwaliteit gemeten worden, bijgevolg werd beslist deze resultaten niet verder te verwerken. Resultaten voor deze metaboliet zijn bijgevolg enkel gebaseerd op deze van de eerste 150 zwangere 3xG-vrouwen.

Metabolieten 5-cx MEPP, MMP, Oxo-MINCH en OH-MINCH zijn metabolieten die pas recent meetbaar zijn en deze werden bijgevolg enkel gemeten in de 2^e groep van 151 deelnemers.

De metingen gebeurden door de afdeling Scheidings- en ConversieTechnologie van VITO. Tabel 1 bevat een overzicht van de gehalten van de ftalaatmetabolieten in urine in 3xG. In bijlage worden de concentraties van de ftalaat-metabolieten ook weergegeven in $\mu\text{g/g crt}$ (creatinine) en in $\mu\text{g/l}$.

Tabel 1: Overzicht van de concentraties van de ftalaat-metabolieten in de 3xG-studie

Metaboliet	Concentraties (µg/l gestandaardiseerd voor SG)						
	Aantal deelnemers	Geometrisch gemiddelde	Mediaan	p25	p75	p90	% > LOQ
Som DEHP	264	37,23	34,71	25,16	48,25	75,59	88,00
MEHP	265	4,24	3,97	2,77	6,23	8,85	88,33
5-OH MEHP	300	12,27	11,56	7,93	17,14	27,18	100,00
5-oxo MEHP	299	8,95	8,65	5,93	13,08	18,77	99,67
Som DEHP incl. 5cx MEPP	119	40,24	37,91	30,14	51,11	72,93	89,67
5-cx MEPP	150	6,04	5,82	4,42	8,26	11,05	100,00
Som DINCH	145	1,89	1,40	0,89	2,70	12,26	98,67
OHMINCH	147	0,72	0,54	0,33	1,05	4,40	99,33
oxoMINCH	145	0,65	0,52	0,28	0,97	4,29	98,67
MBzP	299	8,88	8,80	4,49	16,41	26,62	100,00
MEP*	150	59,43	58,05	26,86	128,06	246,05	99,00
MiBP	294	65,75	62,58	41,15	102,00	156,53	100,00
MMP	138	5,76	5,91	3,02	9,84	16,51	99,67
MnBP	300	41,36	40,90	28,01	59,63	94,25	100,00

De kwantificatie limieten (LOQ; concentraties waaronder juiste kwantificatie niet gegarandeerd kan worden) zijn de volgende: MEHP: 0,5 µg/l voor reeks 1 (1^e 150 deelnemers) en 1,0 µg/l voor reeks 2 (2^e reeks 150 deelnemers); 5-OH MEHP: 0,1 µg/l voor beide reeksen; 5-oxo MEHP: 0,1 µg/l voor beide reeksen; MnBP: 0,5 µg/l voor reeks 1 en 1,0 µg/l voor reeks 2; MBzP: 0,2 µg/l voor beide reeksen; MEP: : 0,5 µg/l voor reeks 1*; MiBP: 0,5 µg/l voor reeks 1 en 1,0 µg/l voor reeks 2; MMP: 0,2 µg/l voor reeks 2; 5-cx MEPP: 0,1 µg/l voor reeks 2; OHMINCH: 0,05 µg/l voor reeks 2; oxoMINCH: 0,05 µg/l voor reeks 2.

*Metaboliet MEP kon niet met voldoende kwaliteit gemeten worden in reeks 2, bijgevolg werd beslist deze resultaten niet verder te verwerken en te communiceren. Resultaten voor deze metaboliet zijn bijgevolg enkel gebaseerd op deze van de eerste 150 zwangere 3xG-vrouwen.

DE IMPACT VAN DE WETGEVING: REGIONALE VERSCHILLEN

Europa worstelt al jaren met de aanpak van hormoonverstoorders. De regelgeving over hormoonverstorende stoffen is verschillend voor uiteenlopende domeinen, zoals pesticiden, speelgoed en cosmetica (zie inzet). Een algemeen kader en horizontale criteria voor de identificatie van die stoffen zijn er nog steeds niet.

De pesticiden- en biocidenwetgeving uit 2009 en 2012 verbiedt het gebruik van stoffen met hormoonverstorende eigenschappen in de EU. Om dit verbod in de praktijk te brengen, beslisten het Europees Parlement en de Raad dat de Commissie voor eind 2013 wetenschappelijke criteria moest ontwikkelen om te beoordelen of een stof als hormoonverstorend moet beschouwd worden. Deze criteria zouden worden toegepast voor de beoordeling van stoffen die geproduceerd of geïmporteerd worden in Europa in het kader van de Europese regelgeving rond schadelijke stoffen (REACH). Het REACH programma beoogt bescherming van mens en milieu en kan het gebruik van gevaarlijke stoffen beperken of verbieden. In juli 2017 kwam de Commissie met een richtlijn voor criteria van hormoonverstoorders. Een 80-tal mogelijk hormoonverstorende stoffen worden momenteel geevalueerd en recent werd beslist dat 4 ftalaten voor niet meer dan 0.1% in nieuwe gebruiksgoederen mogen aanwezig zijn.

Denemarken en Zweden hebben als land ook zelf maatregelen tegen hormoonverstorende stoffen genomen. Zo hebben ze een Nordic Ecolabel waarbij hormoonverstoring één van de criteria is voor niet-toekennen van het label. De Belgische Senaat maakte begin dit jaar bekend dat het ecolabels wil verbieden voor producten die hormoonverstoorders bevatten. Daarnaast wil het de Europese Unie aanmoedigen om de afwezigheid van hormoonverstorende stoffen als een extra criterium te beschouwen voor de toekenning van het Europese ecolabel.

Het gebruik van ftalaten in de industrie zoals DEHP, DnBP, ... is het afgelopen decennium al sterk afgenomen als gevolg van wetgeving in specifieke domeinen. Aangezien invoer van plastic producten van buiten Europa mogelijk blijft, kan men aannemen dat mensen in Europa in de toekomst blootgesteld zullen blijven worden aan verboden ftalaten. Tegelijkertijd worden we ook meer en meer blootgesteld aan nieuwere ftalaten zoals DiNP en DPHP of vervangers zoals DINCH®. Bijgevolg is het interessant om na te gaan in welke mate de wetgeving een impact heeft op het voorkomen van verschillende ftalaten in ons lichaam.

Wetgeving

In de Europese Unie (EU) is het gebruik van ftalaten sinds 1999 beperkt in kinderspeelgoed, nl. di-ethyl-hexylftalaat (DEHP), butylbenzylftalaat (BBzP) en di-butylftalaat (DBP) is beperkt in alle speelgoed, en di-iso-nonyl ftalaat (DiNP), di-iso-decyl ftalaat (DiDP) en di-n-octyl is beperkt in speelgoed dat in de mond kan worden gestopt.

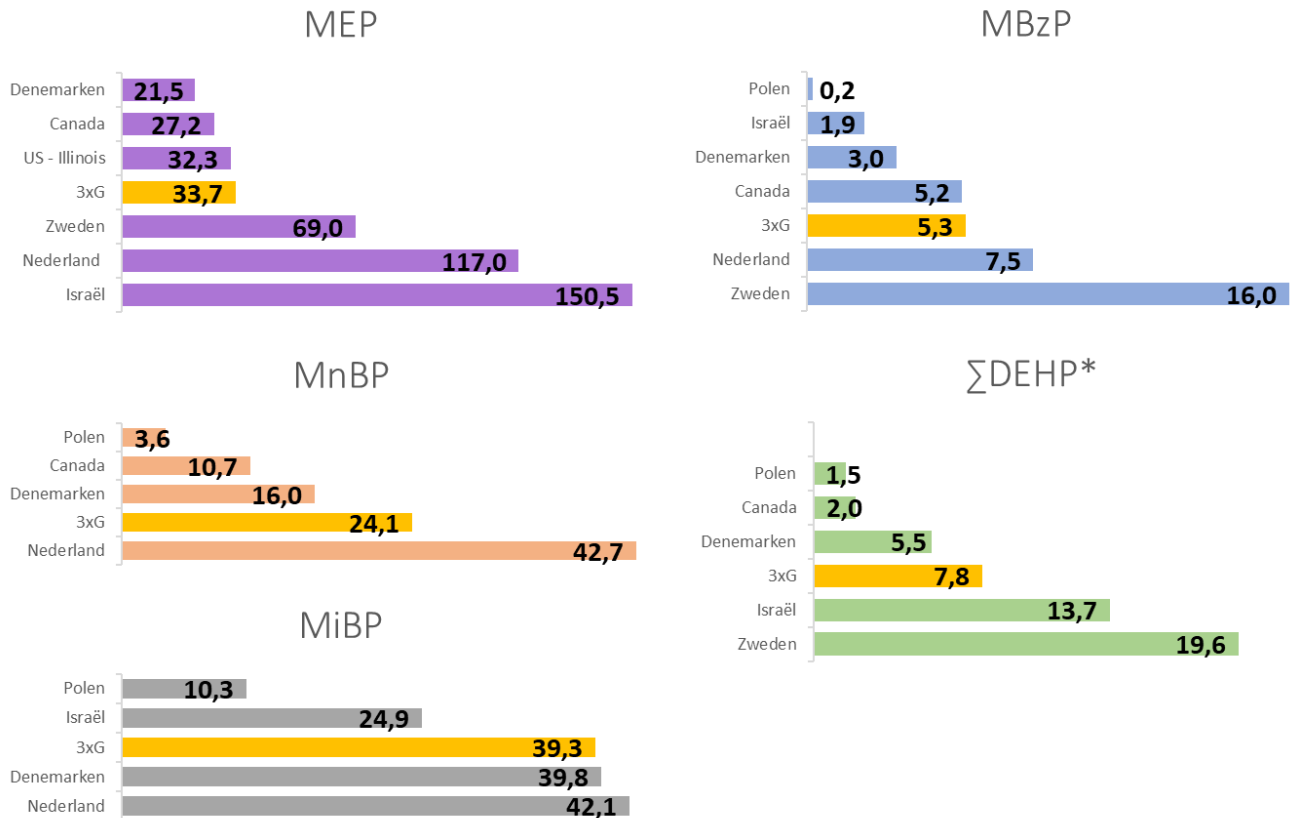
In 2015 heeft de EU-commissie een nieuwe richtlijn (EU 2015/863) gepubliceerd: vier ftalaten (DEHP, BBzP, DBP en di-isobutylftalaat) komen op de lijst van verboden stoffen voor alle elektrische en elektronische apparatuur vanaf 22 juli 2019; tegen 22 juli 2021 zullen deze ftalaten ook worden verboden in medische hulpmiddelen en in meet- en regelapparatuur.

REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals)

In de Europese Unie is sinds 2007 de REACH-richtlijn van kracht die striktere regels oplegt voor chemicaliën. Door REACH zijn producenten en importeurs van chemische stoffen verantwoordelijk voor informatie over de eigenschappen van chemische stoffen, met inbegrip van het risico bij gebruik, voordat ze kunnen worden toegelaten op de Europese markt. Als de risico's niet kunnen worden beheerst, kunnen de autoriteiten het gebruik van stoffen op verschillende manieren beperken.

Aangezien DEHP via wetgeving meer en meer wordt beperkt, gingen we na of er een verschil was in de concentraties van de ftalaat-metabolieten van DEHP tussen de eerste en tweede groep in onze 3xG-studie. Gemiddeld bleek het gehalte van de eerste 150 deelnemers significant hoger dan dat van de laatste 151 deelnemers (47,94 versus 34,12 µg/l gestandaardiseerd voor soortelijke gewicht (SG); $p=0,001$). Daarnaast stellen we ook significante dalingen tussen groep 1 en 2 vast voor MBzP, MiBP en MnBP (respectievelijk 10,18 vs 7,77 µg/l SG gestandaardiseerd ($p=0,009$), 95,58 vs 44,26 µg/l SG gestandaardiseerd ($p<0,001$) en 51,94 vs 33,12 µg/l SG gestandaardiseerd ($p<0,001$)). Vermoedelijk zijn deze verschillen te wijten aan de impact van de sinds 1999 ingevoerde wetgeving.

We vergeleken de 3xG-resultaten ook met de concentraties van ftalaat-metabolieten in de urine van zwangere vrouwen uit de rest van de wereld. Figuur 1 geeft de gehalten weer voor de metabolieten van ftalaten in de urine van de deelnemers en in recente (inter-)nationale studies.



*Figuur 1: Vergelijking gehalte ftalaat-metabolieten in urine van zwangere 3xG-deelnemers met andere landen (concentraties uitgedrukt in μg/l)⁵⁶⁷⁸⁹¹⁰¹¹. *Voor de eenvoud en om de vergelijking mogelijk te maken met zoveel mogelijk landen, werd ΣDEHP in deze analyse beschouwd als de som van metabolieten SOMEHP en MEHP.*

Op basis van deze resultaten blijkt dat voor onderzochte metabolieten bij de 3xG-deelnemers de gehalten zich gemiddeld verhouden met deze in andere landen. Hoewel absolute waarden kunnen verschillen als gevolg van soorten en tijdstip van bemonstering, alsook de periode in de zwangerschap, zijn er toch patronen die duidelijk wijzen op nationale verschillen in wetgeving, tijdseffecten en verschillen in onderzoekspopulatie en levensstijl.

⁵ Arbuckle TE, et al. Phthalate and bisphenol A exposure among pregnant women in Canada - Results from the MIREC study. Environ Int. 2014;68:55-65. doi: 10.1016/j.envint.2014.02.010.

⁶ Shu H, et al. Temporal trends of phthalate exposures during 2007-2010 in Swedish pregnant women. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2018;28(5):437-447. doi: 10.1038/s41370-018-0020-6.

⁷ Yazdy MM, et al. A possible approach to improving the reproducibility of urinary concentrations of phthalate metabolites and phenols during pregnancy. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2018;28(5):448-460. doi: 10.1038/s41370-018-0050-0.

⁸ Polańska K, et al. Effect of environmental phthalate exposure on pregnancy duration and birth outcomes. Int J Occup Med Environ Health. 2016;29(4):683-97. doi: 10.13075/ijomh.1896.00691.

⁹ Machtinger R, et al. Urinary concentrations of biomarkers of phthalates and phthalate alternatives and IVF outcomes. Environ Int. 2018 Feb;111:23-31. doi: 10.1016/j.envint.2017.11.011.

¹⁰ Tefre de Renzy-Martin K, et al. Current exposure of 200 pregnant Danish women to phthalates, parabens and phenols. Reproduction. 2014;147(4):443-53. doi: 10.1530/REP-13-0461.

¹¹ Ye X, et al. Urinary metabolite concentrations of organophosphorous pesticides, bisphenol A, and phthalates among pregnant women in Rotterdam, The Netherlands: the Generation R Study. Environ Res. 2008;108(2):260-7. doi: 10.1016/j.envres.2008.07.014.

Denemarken, een land met een streng beleid voor hormoonverstoorders, heeft voor de meeste metabolieten relatief lage concentraties. Zweden scoort echter relatief hoog voor verschillende metabolieten. Ondanks hun vooruitstrevend beleid, kan een mogelijke reden voor de hogere ftalaat-metaboliëtniveaus bij Zweedse vrouwen te wijten zijn aan het frequente gebruik van PVC-vloermateriaal in huizen (voornamelijk in slaapkamers, badkamers en keukens). Eerder gepubliceerde gegevens tonen aan dat ongeveer 30% van de onderzochte gezinnen PVC-vloeren hadden in de slaapkamer, wat een hogere frequentie is dan in de meeste andere landen.

Daarnaast stellen we vast dat de Nederlandse vrouwen vaak hogere waarden hebben dan de 3xG-deelnemers, mogelijk is dit ook te wijten aan een tijdseffect van de ingevoerde wetgeving, aangezien deze vrouwen al in 2004-2006 onderzocht werden.

Verder merken we op dat er geen vergelijkbare gegevens terug te vinden zijn over de DINCH- en DMP-metabolieten bij zwangere vrouwen elders in de wereld. Deze metabolieten zijn afkomstig van ftalaten die pas recent gebruikt worden, ter vervanging van de oudere stoffen die vaak al verboden zijn. Toch waren deze stoffen bij bijna alle 3xG-vrouwen detecteerbaar. De resultaten bekomen in 3xG zijn bijgevolg zeer waardevol en tonen direct aan dat ook de recent geïntroduceerde plastic componenten al aanwezig zijn in alle onderzochte moeders. Over de relatie met mogelijke bronnen of gezondheidseffecten is nog weinig gekend.

ZELF FTALAAAT-BLOOTSTELLING BEPERKEN: BRONNEN EN ADVIEZEN

PLASTIC: BRON VAN HORMOONVERSTOORDERS?

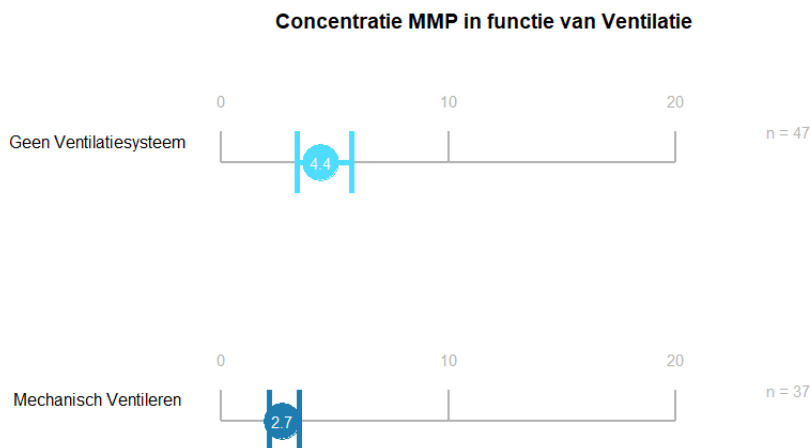
Het uitloggen of 'lekker' en migreren van ftalaten uit plastic is ervoor verantwoordelijk dat deze stoffen in de voeding terecht komen. Onze voornaamste blootstelling aan ftalaten is via het eten van voedsel dat gecontamineerd is met ftalaten vanuit het verpakkingsmateriaal. De migratie van ftalaten vanuit de verpakking naar de voeding hangt o.m. af van het vetgehalte, de zuurtegraad en de bereidingswijze (bijv. opwarmen van voeding in de plastic verpakking).

Inademing en contact met de huid dragen eveneens bij tot het algemene blootstelling. Ftalaten in cosmetica en verzorgingsproducten kunnen via de huid in ons lichaam terecht komen. Inademen van huiselijk stof kan ook een bron van ftalaten zijn, bijv. in huizen met vinyl vloer of vinyl behang, bij gebruik van detergents,.... Sommige vormen van medicatie (bijv. plastic capsules) kunnen hoge gehalten aan ftalaten bevatten. Kinderen kunnen ftalaten opnemen als ze plastic speelgoed in de mond steken.

De Gezinsbond biedt een overzicht aan hoe blootstelling aan verschillende hormoonverstoorders te vermijden¹ (zie inzet).

Voor individuele primaire preventie worden consumenten aangemoedigd om producten te kopen met een erkend label (zie inzet) op persoonlijke verzorgingsproducten, kleding en speelgoed. Vooral het gebruik van zacht vinyl (PVC) speelgoed dat niet specifiek is ontworpen voor zuigen en kauwen (zoals slabbers en badspeeltjes of opblaasbaar speelgoed) wordt best gecontroleerd en er moet vermeden worden dat het kind hierop kauwt. Daarnaast is het ook aan te raden om het gebruik van geparfumeerde verzorgingsproducten en cosmetica tot een minimum te beperken, vooral voor zwangere vrouwen en kinderen. Knuffels en kleding worden best steeds gewassen voor het eerste gebruik, en plastic verpakkingen van voedsel worden best zoveel mogelijk vermeden. Ook goed verluchten is belangrijk. Daarnaast is het aan te raden om minstens 1X per week te poetsen met water zodat huisstof effectief verwijderd kan worden.

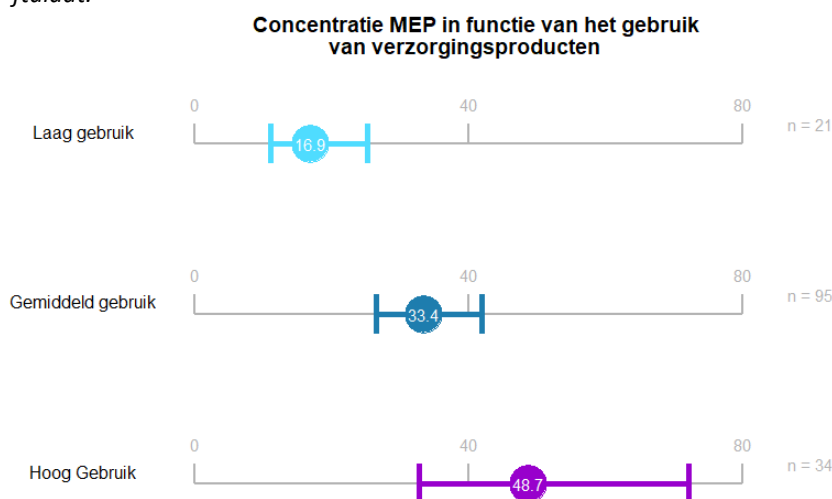
Op basis van de gegevens uit de 3xG-studie hebben we eveneens onderzocht welke mogelijke bronnen geassocieerd zijn aan de gemeten gehalten van de ftalaat-metabolieten (zie Tabel 2). Het gehalte van verschillende ftalaat-metabolieten bij de deelnemers was vaak geassocieerd met factoren die de kwaliteit van de binnenlucht bepalen. Zo is de concentratie MnBP geassocieerd met roken, verbouwingen in het jaar voor de geboorte van het kind, behangen muren of kunstofpanelen plafond in de woning. Ook MiBP is geassocieerd met roken, en het hebben van geschilderde binnenmuren. Metaboliet MMP komt significant minder voor bij mensen die mechanisch ventileren dan bij mensen die geen ventilatiesysteem hebben (meer bepaald een systeem met mechanische luchtaanvoer en afvoer, systeem D; zie Figuur 2). MMP is enkel gemeten bij de 2^e groep van 151 deelnemers (zie hoger).



Concentraties in µg/L

Figuur 2: Impact van mechanisch ventileren op het gehalte MMP in urine (µg/l)

De gekleurde lijnen geven het interval aan waarbinnen, op basis van de statistische analyse, de werkelijke (geometrische) gemiddeldes zich met 95% waarschijnlijkheid bevinden. n=aantal stalen MMP: mono-methyl ftalaat.



Concentraties in µg/L

Figuur 3: Impact van gebruik verzorgingsproducten op het gehalte MEP in urine (µg/l)

De gekleurde lijnen geven het interval aan waarbinnen, op basis van de statistische analyse, de werkelijke (geometrische) gemiddeldes zich met 95% waarschijnlijkheid bevinden. n=aantal stalen MEP: mono-ethyl ftalaat.

Zoals reeds gerapporteerd in 2013, stelden we ook vast dat deelnemers die een hoger gebruik van verzorgingsproducten aangeven, hogere gehalten aan MEP in de urine hebben, een metaboliet van een ftalaat die in deze producten gebruikt wordt (zie Figuur 3). De score van het gebruik van verzorgingsproducten werd berekend op basis van de verschillende types producten die gebruikt werden (gaande van shampoo, deo, ... tot make-up) en de frequentie (gaande van nooit tot elke dag). Ook blootstelling aan uitlaatgassen de voorbije 3 dagen, was geassocieerd aan dit gehalte. De resultaten voor MEP zijn enkel beschikbaar voor de eerste groep van 150 deelnemers (zie hoger).

Bij bovenstaande berekeningen werd steeds rekening gehouden met de dichtheid van de urine.

Andere risicofactoren zoals het wassen van kleding voor gebruik en consumptie van in plastic verpakt voedsel of van producten met of zonder label zijn niet bevraagd en konden bijgevolg niet onderzocht worden in de 3xG-studie.

Tabel 2: Levensstijlvariabelen met een impact op het ftalaat-metaboliet gehalte in de urine van de 3xG-deelnemers tijdens de zwangerschap

Risicofactoren	Ftalaat-metaboliet	Schatter (β)	95% BI	p-waarde
Hoog tov laag gebruik verzorgingsproducten	MEP, mono-ethyl ftalaat (1 ^e groep deelnemers, n=146)	3,74	2,32-6,05	<0,001
Blootstelling uitlaatgassen voorbije 3 dagen		2,32	1,22-4,44	0,04
Roken voorbije 3 dagen		1,49	1,19-1,90	0,006
Verbouwingen in het jaar voor de geboorte van het kind	MnBP, mono-n-butyl ftalaat (233 deelnemers)	1,25	1,11-1,42	0,004
Behangen muren		1,19	1,04-1,84	0,03
Kunstofpanelen plafond		1,46	1,16-1,84	0,008
Roken voorbije 3 dagen	MiBP, mono-isobutyl ftalaat (233 deelnemers)	2,18	1,35-3,53	0,008
Geschilderde muren		1,49	1,22-1,82	0,002
Mechanisch ventileren (systeem D) tov geen ventilatiesysteem	MMP, mono-methyl ftalaat (2 ^e groep deelnemers, n=113)	0,64	0,48-0,86	0,016

Schatter: de ratio van de geometrisch gemiddelden van het ftalaat-gehalte in de vergeleken categoriën

BI: Betrouwbaarheidsinterval: het interval waarbinnen, op basis van de statistische analyse, de werkelijke gemiddeldes zich met 95% waarschijnlijkheid bevinden

De resultaten uit de 3xG-studie versterken bijgevolg de evidentie dat het bewuste gebruik van verzorgingsproducten en de kwaliteit van de lucht binnenhuis zeer belangrijk is om blootstelling aan hormoonverstoorders te verminderen. Niet alleen is beter ventileren geassocieerd met lagere gehalten aan ftalaat-metabolieten, ook waren verschillende (ver)bouw-activiteiten, de aanwezigheid van PVC-materialen en roken gekoppeld aan hogere gehalten. De 3xG-resultaten laten bijgevolg toe om gerichte adviezen te formuleren om blootstelling aan ftalaten en bij uitbreiding verschillende hormoonverstorende stoffen te beperken.

WIST JE DAT¹:

Last van keuzestress in de winkel? Deze 10 labels garanderen je een gezonde koop, zonder hormoonverstorende stoffen

Minder hormoonverstoorders kopen is moeilijk: het zit zowat in alle producten. Je beschermen tegen deze endocriene verstoorders is dan ook niet simpel, maar je kan de blootstelling wel verminderen. Alles start bij de producten die je in huis haalt. Hoe zorg je ervoor dat de koopwaar in je kar zo veel mogelijk is vrij is van hormoonverstorende stoffen? Verpakkingen en ingrediëntenlijsten interpreteren lijkt wel specialistenwerk!

Gelukkig bestaan er enkele labels die het kiezen makkelijker maken. Als je producten koopt met deze 10 labels ben je zeker dat je aan minder hormoonverstoorders bent blootgesteld.

1. Ecogarantie



Ecogarantie is een Belgisch keurmerk voor cosmetica en verzorgingsproducten, wasmiddelen en zeezout. Het label stimuleert het gebruik van streek- en seizoensproducten, is milieuvriendelijk, eerlijk en heeft een groen karakter. Alle bestanddelen en het productieproces moeten natuurlijk zijn, behalve wanneer er geen alternatieven zijn. Ecogarantie sluit een maximaal aantal hormoonverstoorders uit.

2. Ecocert



Dit Franse keurmerk voor cosmetica is gelijkaardig aan het Cosmébio-keurmerk (zie volgende). Het sluit hormoonverstoorders zoals parabenen uit en eist dat het grootste deel van de bestanddelen afkomstig zijn uit de biologische landbouw. Synthetische- en chemische producten kunnen dit keurmerk niet gebruiken. Ecocert focust sterk op een duurzame productie met respect voor het milieu. Parabenen, nanodeeltjes, kleurstoffen, chemische aroma's en andere chemische producten zijn verboden. Je vindt het label ook op onderhoudsproducten en verfproducten.

3. Cosmébio



Cosmébio is een betrouwbaar en alom bekend keurmerk in de cosmetische wereld. Het garandeert producten zonder de belangrijkste hormoonverstoorders of chemische producten. Ook de productie, verpakking en transparantie van informatie moeten aan strenge eisen voldoen.

Het label telt drie varianten: Cosmébio eco, Cosmos Natural en Cosmos Organique. Alle drie garanderen ze cosmetica met minimaal 95% bestanddelen van natuurlijke oorsprong (water en natuurlijke mineralen) en minimaal 10% bestanddelen van biologische oorsprong.

4. Gots



Dit biologisch textielkeurmerk is een van de meest strenge labels op de markt. Je vindt het vooral in gespecialiseerde winkels. Het richt zich enkel op natuurlijke weefsels: wol, dons, katoen, zijde, linnen. Je vindt het op garen en weefsels, watten en tampon, beddengoed, kleding, speelgoed en ondergoed met minimaal 70 procent biologisch weefsel.

Het gebruik van hormoonverstoorders en andere schadelijke stoffen zoals brandvertragers, zware metalen, ftalaten en bisfenol A is verboden.

5. Biogarantie



Dit Belgisch keurmerk is te vinden op voedingsmiddelen en cosmetische producten afkomstig van biologische productie. Ook bio-winkels en restaurants kunnen het label dragen. Naast duurzame ontwikkeling heeft het Biogarantie-label ook oog voor eerlijk werk.

6. EU Biolabel



Het EU Biolabel vormt de basis voor de regelgeving rond bio-landbouw. Hoewel het label op sommige punten wat (te) flexibel is en geen absolute afwezigheid van schadelijke stoffen in voedingsmiddelen garandeert (het gebruik van pesticiden is soms toegestaan) biedt het een goede basis.

7. EU Ecolabel



Schoonmaakmiddelen, ontsmettingsmiddelen, zeep, papier, textiel, kleding, reizen, tv's, huishoudelijke apparatuur, computers, vloerbedekking, verf en vernis, lampen, beddengoed, meubels, loodgieterswerk en zelfs smeeroilie: allemaal kunnen ze het Eco-label dragen.

Het Ecolabel is niet altijd even streng en sluit niet alle hormoonverstoorders uit, maar is een mooi begin.

8. Der Blaue Engel



Dit keurmerk is te vinden op papier, elektrische apparaten, producten voor de bouwsector en verwarming (vloerbedekking, gips, verf, thermische isolatie) en alledaagse spullen waar papier in zit (toilet papier, keukenrol, zakdoekjes, enz.....).

Het is strenger dan het EU-Ecolabel en vermijdt alle stoffen die bekend staan als giftig, kankerverwekkend of vervuilend.

9. Nordic Swan



Dit Scandinavisch keurmerk voor schoonmaakmiddelen (detergentia), verf, papier, computers, multimedia en zelfs op milieuvriendelijke toeristische voorzieningen staat voor kwaliteit en focust meer op milieu dan op gezondheid. Het is in België nog maar weinig verkrijgbaar.

10. OEKO-TEX



Dit keurmerk garandeert producten gemaakt van weefsels vrij van giftige stoffen. Het is een van de weinige textiellabels dat ook aandacht heeft voor synthetische stoffen. Bestrijdingsmiddelen en zware metalen zijn verboden. Het gebruik van ftalaten, UV-filters en vlamvertragers wordt sterk beperkt. Het keurmerk past zijn eisen aan al naar gelang het gebruik van het product: hoe belangrijker contact met het textiel is (baby's, onderkleding), hoe strenger de eisen.

EFFECTEN VAN HORMOONVERSTOORDERS OP DE GEZONDHEID

De term spreekt voor zich: ftalaten zijn hormoonverstoorders, dit wil zeggen dat ze normale hormoonhuishouding verstoren. Hierdoor verhogen ze kans op hormoongerelateerde ziekten en stoornissen, zoals vervroegde pubertijd, hormonale kankers zoals borst- en prostaatkanker, vruchtbaarheidsproblemen, maar ook obesitas en leerstoornissen. De Europese Commissie heeft berekend wat de gezondheidskosten van hormoonverstoorders zijn in Europa. De schade wordt geraamd op 157 miljard euro per jaar¹².

Het moment van blootstelling aan hormoonverstoorders is bepalend voor de gevolgen. De zwangerschap is een extra gevoelige periode omdat organen en weefsels in deze periode worden gevormd. Sommige weefsels ontwikkelen zich verder na de geboorte, zoals de hersenen of het voortplantingssysteem, de kwetsbare periode voor deze weefsels is dus langer, soms decennia na de geboorte. Dat maakt zwangere vrouwen en hun ongeboren kind, maar ook kinderen en tieners extra gevoelig. Bovendien kunnen hormoonverstoorders zelfs in een hele kleine dosis het hormonale systeem uit evenwicht brengen en zo tot schadelijke gevolgen voor de gezondheid leiden in het latere leven en zelfs in volgende generaties. Langer gezond blijven op oudere leeftijd wordt vaak reeds in je kinderjaren bepaald. Lage gehalten aan hormoonverstoorders zijn soms relatief gevaarlijker dan hogere gehalten, zodat het moeilijk is om een veilige dosis te bepalen: blootstelling, hoe gering ook, kan al risico's met zich kan meebrengen (Focusrapport Gezinsbond).

¹² Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP, DiGangi J, Bellanger M, Hauser R, Legler J, Skakkebaek NE, Heindel JJ. Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European union. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Apr;100(4):1245-55..

In de 3xG-studie werd het effect onderzocht van ftalaten op vroege signalen voor celschade, namelijk oxidatieve schade aan het DNA-schade gemeten als de concentratie 8-hydroxydeoxy-guanosine (8OHdG) in urine. Deze stof ontstaat door herstel van oxidatieve schade aan het DNA en wordt daarna via de urine uit het lichaam verwijderd. De concentratie van 8-OHdG geeft dus een maat voor de hoeveelheid herstel van recente schade, en indirect is het dus ook een maat voor de hoeveelheid oxidatieve DNA-schade.

We stelden vast dat het gehalte van ftalaat-metabolieten Σ DEHP, MnBP en MBzP ($\mu\text{g/l}$ gestandaardiseerd voor SG) een significant positief verband vertoont met het gehalte 8-OHdG ($\mu\text{g/l}$ gestandaardiseerd voor SG) (zie Tabel 3), beiden gemeten in hetzelfde urinestaal van de deelnemers. Deze bevinding werd in 2017 ook gedaan bij 400 Vlaamse jongeren die deelnamen aan de biomonitoringscampagne van het Steunpunt Milieu en Gezondheid¹³¹⁴.

De berekeningen van dit resultaat zijn tot stand gekomen als een enkelvoudig regressiemodel. Er konden geen andere invloedsfactoren voor oxidatieve DNA-schade geïdentificeerd worden in de 3xG-studie.

Tabel 3: Verband tussen ftalaat-metabolieten en oxidatieve DNA-schade (8OHdG)

Ftalaat-metabooliet	Effect (%)	95% BI	p-waarde
Σ DEHP (263 deelnemers)	10	5-15	<0,001
MnBP (299 deelnemers)	8,2	2-15	0,01
MBzP (299 deelnemers)	12	5-20	0,001

Effect: geschatte verandering van de oxidatieve stress of DNA-schade voor een stijging in concentratie van 25^e naar 75^e percentiel; BI: Betrouwbaarheidsinterval: het interval waarbinnen, op basis van de statistische analyse, de werkelijke effectverandering zich met 95% waarschijnlijkheid bevinden

Er werd ook onderzocht of de ftalaat-gehalten geassocieerd waren met vruchtbaarheidsproblemen bij de 3xG-deelnemers. Er werd gekeken naar de tijd die de deelnemers nodig hadden om zwanger te geraken, of ze ooit een miskraam gehad hadden en of ze ooit een vruchtbaarheidsbehandeling ondergaan hadden om zwanger te geraken. 'Tijd nodig om zwanger te worden' werd niet bevraagd maar geschat door het tijdsverschil te berekenen tussen 'stoppen met anticonceptie' en 'de startdatum van de zwangerschap' (verschil tussen bevallingsdatum en duur zwangerschap).

In de 3xG-populatie had de mediaan (de middelste deelnemer) 115 dagen nodig om zwanger te geraken. 21% geeft aan ooit een miskraam gehad te hebben en 16% geeft aan ooit een fertiliteitsbehandeling ondergaan te hebben. Onder fertiliteitsbehandeling verstaan we hormonale stimulatie, *in vitro* fertilisatie (IVF) of Intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI). De statistieken voor deze vruchtbaarheidsproblemen weken niet af van de Vlaamse gemiddelden en er werden geen significante verbanden gevonden met de blootstelling aan de onderzochte hormoonverstoorders. Meting van ftalaat-metabolieten in urine wordt omwille van de alomtegenwoordige blootstelling vaak als een substituuut voor langere termijn blootstelling beschouwd¹⁵. Nochtans weerspiegelt de meting een momentopname die ook beïnvloed kan worden door eenmalige blootstellingen. Bijgevolg is de associatie tussen deze blootstelling en chronische gezondheidseffecten zoals vruchtbaarheid niet gemakkelijk te staven in deze studie-opzet.

¹³ Vlaams Humaan Biomonitoringsprogramma 2012-2015, Resultatenrapport Jongeren, januari 2015, <http://www.milieu-en-gezondheid.be/nl/steunpunt-iii-2011-2015>

¹⁴ Franken C, Lambrechts N, Govarts E, Koppen G, Den Hond E, Ooms D, Voorspoels S, Bruckers L, Loots I, Nelen V, Sioen I, Nawrot TS, Baeyens W, Van Larebeke N, Schoeters G. Phthalate-induced oxidative stress and association with asthma-related airway inflammation in adolescents. *Int J Hyg Environ Health*. 2017 Apr;220: 468-477.

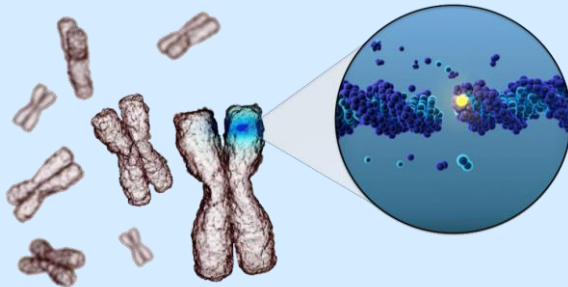
¹⁵ Aylward LL, Kirman CR, Adgate JL, McKenzie LM, Hays SM (2012) Interpreting variability in population biomonitoring data: role of elimination kinetics. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 22: 398–408.

Bij deze berekeningen werd ook rekening gehouden met andere factoren die in verband staan met vruchtbaarheidsproblemen zoals roken, leeftijd en BMI van de moeder. Voor 'tijd nodig om zwanger te worden' werd ook het opleidingsniveau van de moeder mee in rekening gebracht.

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

Meting oxidatieve 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.



*Structuur van DNA opgerold in chromosomen, waaraan schade kan optreden;
bron: <https://exogenbio.com/dna-damage/>*

CONCLUSIE

Op basis van de resultaten verzameld in de 3xG-studie besluiten we dat hormoonverstorende ftalaten ondanks de verstrengde wetgeving nog steeds meetbaar zijn in alle deelnemers. Bij uitbreiding kunnen we dus vermoeden dat dit ook in de gehele bevolking het geval is. We stellen wel vast dat het beleid een impact heeft aangezien het gehalte afneemt in de tijd, en zien dit ook terug in de nationale verschillen. We hebben risicofactoren kunnen identificeren voor blootstelling wat ons toelaat om preventieve adviezen te formuleren, voor wie dat wil. Naast bewust gebruik van verzorgingsproducten, staat verluchting van de woning opnieuw centraal in de 3xG-resultaten, net zoals we eerder ook al aantoonde dat dit belangrijk is om blootstelling aan schadelijke polyaromatische koolwaterstoffen (PAK's) te vermijden (2016). We stellen tenslotte een subtiel verband vast tussen ftalaat-blootstelling en oxidatieve schade aan het DNA van de cel, een resultaat vergelijkbaar met dat van de Vlaamse jongeren (Steunpunt Milieu en Gezondheid 2015¹¹). Effecten op vruchtbaarheid konden niet worden vastgesteld in het opzet van de 3xG-studie.

VERWERKING EN INTERPRETATIE VAN DE GEGEVENS

De gegevens weergegeven in dit rapport werden verwerkt op groepsniveau. De ftalaat-metabolieten werden gesommeerd voor DEHP en DINCH. De som van de DEHP- en DINCH-metabolieten werd berekend door elke metaboliet-concentratie te delen door zijn molecuulair gewicht en ze vervolgens op te tellen. De gehalten werden uitgedrukt in $\mu\text{g/l}$ en werden ook omgezet in $\mu\text{g/g}$ creatinine in urine en gestandaardiseerd voor het soortelijke gewicht.

In onderstaande analyses werden de waarden onder de kwantificatie-limiet en buiten het bereik van de calibratiecurve niet meegenomen. Via een sensitiviteitsanalyse werd bevestigd dat dit geen effect op de resultaten had.

Het gemiddeld gehalte aan ftalaat-metabolieten tussen de 2 groepen van 150 deelnemers werd vergeleken d.m.v. een Welch Two Sample t-test.

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

Biomerkers 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 effectmerker en een blootstellingsmerker weer. Voor de effectmerkers worden dezelfde statistische modellen gehanteerd als bij het bepalen van de determinanten van blootstelling. Voor de continue effectmerkers (biomerkers 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 Scheidings- en ConversieTechnologie van VITO en het Algemeen Medische Laboratorium (AML) voor de logistieke steun, de analyses en het stalentransport; An Kestens voor administratieve hulp, de leden van de stuurgroep van 3xG, de leden van de 3xG adviesraden; de leden van het wetenschappelijk begeleidingscomité van 3xG.

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

Bijlage

Metaboliet	Aantal deelnemers	Concentraties (µg/g crt)					
		Geometrisch gemiddelde	Mediaan	p25	p75	p90	% > LOQ
Som DEHP	264	26,04	24,39	17,18	34,84	56,45	88,00
MEHP	265	2,96	2,71	1,89	4,66	6,36	88,33
5-OH MEHP	300	8,59	8,20	5,48	12,42	18,99	100,00
5-oxo MEHP	299	6,27	6,03	4,02	9,05	13,41	99,67
Som DEHP incl. 5cx MEPP	119	28,11	26,19	19,91	38,33	52,39	89,67
5-cx MEPP	150	4,24	4,30	3,00	5,71	7,85	100,00
Som DINCH	145	1,33	0,94	0,60	1,89	8,16	98,67
OHMINCH	147	0,51	0,37	0,22	0,74	3,08	99,33
oxoMINCH	145	0,46	0,34	0,20	0,66	2,82	98,67
MBzP	299	6,22	5,95	3,27	11,03	17,63	100,00
MEP*	150	41,52	40,45	20,10	82,78	176,62	99,00
MiBP	294	46,27	44,32	30,23	71,40	112,44	100,00
MMP	138	4,03	4,10	2,18	6,30	10,56	99,67
MnBP	300	28,95	28,42	20,17	42,05	62,16	100,00

Metaboliet	Aantal deelnemers	Concentraties (µg/l)				
		Geometrisch gemiddelde	Mediaan	p25	p75	p90
Som DEHP	264	22,19	20,63	14,17	32,25	49,85
MEHP	265	2,52	2,40	1,44	3,99	6,37
5-OH MEHP	300	7,15	6,77	4,43	11,37	17,77
5-oxo MEHP	299	5,22	4,90	3,30	8,40	13,00
Som DEHP incl. 5cx MEPP	119	25,83	24,50	17,21	35,88	50,85
5-cx MEPP	150	3,68	3,73	2,51	5,78	7,87
Som DINCH	145	1,17	0,93	0,56	1,81	7,24
OHMINCH	147	0,44	0,32	0,21	0,73	2,67
oxoMINCH	145	0,40	0,31	0,18	0,62	2,51
MBzP	299	5,17	5,17	2,65	9,77	18,83
MEP*	150	33,08	34,50	12,00	78,50	162,20
MiBP	294	38,09	37,03	24,33	54,75	95,62
MMP	138	3,49	3,63	1,81	6,41	10,19
MnBP	300	24,09	23,00	14,00	38,04	59,00

De kwantificatie limieten (LOQ; concentraties waaronder juiste kwantificatie niet gegarandeerd kan worden) zijn de volgende: MEHP: 0,5 µg/l voor reeks 1 (1^e 150 deelnemers) en 1,0 µg/l voor reeks 2 (2^e reeks 150 deelnemers); 5-OH MEHP: 0,1 µg/l voor beide reeksen; 5-oxo MEHP: 0,1 µg/l voor beide reeksen; MnBP: 0,5 µg/l voor reeks 1 en 1,0 µg/l voor reeks 2; MBzP: 0,2 µg/l voor beide reeksen; MEP: : 0,5 µg/l voor reeks 1*; MiBP: 0,5 µg/l voor reeks 1 en 1,0 µg/l voor reeks 2; MMP: 0,2 µg/l voor reeks 2; 5-cx MEPP: 0,1 µg/l voor reeks 2; OHMINCH: 0,05 µg/l voor reeks 2; oxoMINCH: 0,05 µg/l voor reeks 2.

*Metaboliet MEP kon niet met voldoende kwaliteit gemeten worden in reeks 2, bijgevolg werd beslist deze resultaten niet verder te verwerken en te communiceren. Resultaten voor deze metaboliet zijn bijgevolg enkel gebaseerd op deze van de eerste 150 zwangere 3xG-vrouwen.