

**Evaluatie proefschrift getiteld “Why foetal development of male reproductive structures sometimes fails” van mevrouw dr. M.M. Brouwer, UMC St. Radboud Nijmegen; door RIVM i.o.m Ctgb**

**29-04-2011**

### **Beschrijving van het onderzoek**

Het UMC St. Radboud weet dat circa één op de honderd jongens geboren worden met niet-ingedaalde teelballen en ongeveer één op de honderdachtendertig jongens met een aandoening waarbij de plasbuis niet goed is aangelegd (hypospadie). De oorzaken van deze afwijkingen zijn onbekend. In het epidemiologisch proefschrift dat onderliggend is aan bovenstaand bericht op AGD.nl, is getracht meer inzicht te krijgen in mogelijke risicofactoren voor het ontstaan van deze afwijkingen. Naast familiale achtergronden is onder andere aandacht besteed aan geneesmiddelgebruik en aan blootstelling aan chemische stoffen, waaronder pesticiden, tijdens de zwangerschap. In de studie naar hypospadie namen ouders van in totaal 1940 kinderen deel en in de studie naar niet-ingedaalde teelballen de ouders van 970 kinderen. Het onderzoek vond plaats circa tien jaar na de geboorte van de kinderen.

De onderzoekers bestudeerden in eerste instantie de relatie tussen het vóórkomen van genoemde aandoeningen en zelf-gerapporteerd gebruik van cq. blootstelling aan chemische stoffen waaronder pesticiden. De data werden verzameld met behulp van schriftelijke vragen aan ouders van patiënten en een controle groep. Er is in deze studies dus geen sprake van een rechtstreeks blootstellingonderzoek door middel van metingen. Daarom is het onbekend om welke stoffen het zou kunnen gaan en om welke mate van blootstelling. De data uit deze studie laten zien dat er geen verband van statistische betekenis is tussen het vóórkomen van de afwijking en de gerapporteerde blootstelling chemische stoffen.

In het vervolgonderzoek werd ook gebruik gemaakt van de zogenaamde ‘Job Exposure Matrix’ (JEM). Bij gebruik van een JEM is sprake van de aanname dat bij het uitoefenen van bepaalde beroepen blootstelling aan bepaalde chemicaliën te verwachten is.

Op basis van de door respondenten in de studie aangegeven beroepsindicatie is een aanname gedaan voor de blootstelling van individuen aan chemische stoffen. Vervolgens is gekeken of er een verband is tussen de aangenomen blootstelling en het vóórkomen van genoemde afwijkingen. Dit deel van het onderzoek laat zien dat er mogelijk een zwak verband bestaat tussen blootstelling aan pesticiden van moeders die op een land- of tuinbouwbedrijf werkten en het vóórkomen van afwijkingen aan het geslachtsorgaan bij zonen van deze moeders. Ook het werken met cosmetica (bijvoorbeeld haarsprays in

kapsalons) lijkt de kans op het krijgen van een jongen met deze aandoeningen iets te verhogen. De betekenis van deze resultaten is vooralsnog onduidelijk en zij mogen niet worden beschouwd als bewijs of zelfs maar aanwijzing voor een oorzaak-gevolg relatie.

Tot slot werden metingen verricht aan bloedmonsters van 108 vaders uit de studie. Hierbij werd gekeken naar schommelingen in hormoonactiviteit in deze monsters.

In het algemeen moet gesteld worden dat mogelijke effecten van chemicaliën met hormoonverstorende eigenschappen zich niet laten aflezen uit metingen van de hormoonbalans aangezien die van nature erg variabel is en overheerst wordt door schommelingen in de lichaamseigen hormonen.

Daarom is ook niet uit te sluiten dat in het tijdsbestek waarin bloedmonsters zijn genomen van individuen in de studie, zijnde 12 uur, al aanzienlijke natuurlijk schommelingen zullen hebben plaatsgevonden die verschillen tussen die individuen verklaren. Ook de auteur benadrukt de beperkingen van deze methode en merkt op dat deze exploratieve studie met name gezien moet worden als basis voor verder onderzoek.

De belangrijkste risicofactoren voor de twee genoemde afwijkingen aan het geslachtsorgaan die naar voren komen uit deze studie zijn die van genetische predispositie, laag geboortegewicht, geboorte als meerling en lage vruchtbaarheid bij de ouders. Verder is er een associatie met het gebruik van geneesmiddel DES door de moeder met het vóórkomen van hypospadie.

De auteur van het proefschrift merkt op dat het lastig is om de blootstelling aan industriële chemicaliën zoals pesticiden, dioxines, ftalaten maar ook de blootstelling aan plantaardige fyto-oestrogenen goed in kaart te brengen.

De auteur van het proefschrift benadrukt verder dat de resultaten met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden en dat de bevindingen nog door andere studies bevestigd moeten worden. De bevindingen worden naar voren gebracht als mogelijk aandachtsgebied voor vervolgonderzoek en niet als een conclusie die vraagt om een aanpassing van de huidige praktijk van beoordeling van gewasbeschermingsmiddelen (pesticiden).

### **Regelgeving m.b.t. gewasbeschermingsmiddelen (pesticiden)**

Voor de huidige risicobeoordeling van gewasbeschermingsmiddelen wordt door het Ctgb een uitgebreid toxicologisch dossier bestudeerd. Negatieve effecten als gevolg van effecten op hormoonhuishouding worden voor toelating van een gewasbeschermingsmiddel meegenomen in de beoordeling. Tevens worden zgn. ‘realistic worst case’ blootstellingmodellen gebruikt voor het al of niet toelaten van gewasbeschermingsmiddelen conform de zgn

besluitvormingscriteria van de Uniforme Beginselen in de gewasbeschermingsmiddelenrichtlijn 91/414/EEG.

Het toxicologisch dossier van de werkzame stof van een gewasbeschermingsmiddel bevat standaard gecontroleerde laboratorium studies naar effecten van stoffen in met name ratten, muizen, konijnen, en honden. De resultaten van deze dierstudies kunnen met inachtnaam van een veiligheidsmarge worden geëxtrapoleerd naar de mens. In deze studies wordt onder andere gekeken naar carcinogeniteit, effecten op diverse (reproductie)-organen, effecten op de integriteit en werking van de mannelijk en vrouwelijke reproductie en effecten van blootstelling van zwangere vrouwen op de ontwikkeling van het nageslacht. Deze studies detecteren de negatieve effecten die door hormoonverstoring veroorzaakt zouden kunnen worden. Derhalve moet geconstateerd worden dat in de huidige wetgeving het risico van het gebruik van chemische stoffen die een effect op de hormoonhuishouding hebben is verdisconteerd.

Resultaten uit genoemde dossierstudies kunnen aanleiding zijn voor vervolgstudies, zoals mechanistische studies, waarbij specifieke werkingsmechanismen van stoffen zoals bijvoorbeeld hormoonverstorende werking in kaart kunnen worden gebracht.

In de nieuwe gewasbeschermingsmiddelen verordening (EG) nr. 1107/2009, die op 14 juni 2011 van kracht wordt, is een zgn cut-off criterium voor werkzame stoffen met hormoonverstorende eigenschappen opgenomen:

*“Een werkzame stof wordt slechts goedgekeurd wanneer zij/het overeenkomstig de beoordeling op grond van communautaire of internationale richtsnoeren voor het uitvoeren van proeven of andere beschikbare gegevens en informatie, met inbegrip van een overzicht van de wetenschappelijke literatuur, beoordeeld door EFSA, niet wordt geacht hormoonontregelende eigenschappen te hebben die schadelijk kunnen zijn voor de mens, tenzij de blootstelling van mensen aan die werkzame stof, in een gewasbeschermingsmiddel in realistische voorgestelde gebruiksomstandigheden te verwaarlozen is, dat wil zeggen dat het middel wordt gebruikt in gesloten systemen of in andere omstandigheden die contact met mensen uitsluiten en waarbij residuen van de werkzame stof in kwestie in levensmiddelen en diervoeders de overeenkomstig artikel 18, lid 1, onder b), van de Residu Verordening (EG) nr. 396/2005 vastgestelde standaardwaarde niet overschrijden.”*

Uiterlijk op 14 december 2013 legt de Commissie het Permanent Comité voor de voedselketen en de diergezondheid een ontwerp voor van de maatregelen met betrekking tot specifieke wetenschappelijke criteria voor de vaststelling van hormoonontregelende eigenschappen, die volgens regelgevingsprocedure met toetsing moeten worden vastgesteld. In afwachting van de vaststelling van deze criteria worden stoffen die overeenkomstig het bepaalde in Verordening (EG)

nr. 1272/2008 als kankerverwekkend, categorie 2, en toxisch voor de voortplanting, categorie 2, zijn of moeten worden ingedeeld, beschouwd als stoffen met hormoonontregelende eigenschappen. Stoffen zoals die welke overeenkomstig het bepaalde in Verordening (EG) nr. 1272/2008 als toxisch voor de voortplanting, categorie 2, zijn of moeten worden ingedeeld en toxische effecten hebben op de endocriene organen, kunnen bovendien als stoffen met hormoonontregelende eigenschappen worden beschouwd. Stoffen die aan deze criteria voldoen zullen niet worden toegelaten na het in werking treden van verordening (EG)

nr. 1107/2009.

### **Conclusie**

Het RIVM heeft het proefschrift van mevr. dr. M.M. Brouwers bestudeerd en is evenals de auteur tot de conclusie gekomen dat de bevindingen in dit onderzoek aanleiding zouden kunnen geven tot verder onderzoek maar onvoldoende basis vormen voor preventieve ingrepen. Retrospectieve studies zoals aan de orde in dit proefschrift geven hoogstens ruwe, indicatieve informatie over werkelijke blootstelling aan chemicaliën.

In lijn daarmee, specifiek met betrekking tot de rol van gewasbeschermingsmiddelen in het ontstaan van de beschreven afwijkingen, concluderen het RIVM en het Ctgb dat het zwakke verband wat gevonden wordt op basis van de 'job exposure matrix' geen aanleiding vormt voor aanpassing van de huidige praktijk van beoordeling van gewasbeschermingsmiddelen.