



Identificatie van indicatoren voor impact van endocrien versturende stoffen /hormonale stoorstoffen (in het Engels)

## UITGEBREIDE SAMENVATTING

Studie uitgevoerd door Universiteit Gent en Katholieke Universiteit Leuven

Mahmoud A., Comhaire F., Van Larebeke N. (University Ghent)  
Van Kersschaever G. (Catholic University Leuven)

In opdracht van

AMINAL  
(Administratie Milieu,- Natuur-, Land- en Waterbeheer)

Project nummer DTG/OL200300064/3185/M&G

## Afkortingen

CLBs: Centra voor Leerlingenbegeleiding  
COS: Centra voor Ontwikkelingsstoornissen  
DDT: dichlorodifenyiltrichloroethaan  
DG: directoraat general (algemeen bestuur)  
ERSPC: European randomized screening for prostate cancer  
EUROCAT: European concerted action on congenital anomalies and twins / *Europees samenwerkingsverband inzake congenitale afwijkingen en tweelingen*.  
FOD: Federale Overheidsdienst  
FOD Mineco: FOD economie, KMO, middenstand en energie  
ICSI: Intra-cytoplasmische Sperma-injectie  
ID nummer: identificatie nummer  
IMA: Inter-Mutualistisch Agentschap  
MKG: Minimale Klinische Gegevens  
NICO: een project voor de computerisering van CLB data (netoverstijgend ICT-project voor CLB gegevens in samenwerking met het departement onderwijs)  
PCBs: polygechloreerde bifenylen  
PFOA: perfluorooctaan zuur  
PFOS: perfluorooctyl sulfonzuur  
RIZIV: Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekeringen  
SPE: Studiecentrum voor Perinatale Epidemiologie  
VLK: Vlaamse Liga tegen Kanker  
VMM: Vlaamse Milieu Maatschappij

## 1 Inleiding

Volgens de definitie van de Europese Werkgroep over de impact van endocrien versturende stoffen op menselijke gezondheid en ecosystemen is een endocriene verstoorder een exogene stof die de gezondheid van een onaangetast organisme, of zijn nageslacht, negatief schaadt doordat het de endocriene functie modificeert (European commission environment DG, 2001). Talrijke studies hebben effecten geëvalueerd van endocriene versturende stoffen in natuurlijke levensgemeenschappen, laboratoriumdieren en in *in-vitro* laboratorium experimenten. Veel van die studies zijn samengevat in een verslag van de Vlaamse milieumaatschappij (VMM, 2003). Toch is veel minder bekend over de invloed van in het milieu aanwezige endocriene verstoorders op de gezondheid van blootgestelde mensen. Dit werk heeft niet als bedoeling een verband te leggen tussen endocriene verstoring en menselijke gezondheid; het wenst echter een overzicht te geven van potentiële effecten van endocriene verstoring op de mens. Wanneer hierover gegevens beschikbaar waren, werd de prioriteit gegeven aan de bewijzen van de effecten van blootstelling in het milieu eerder dan in een werkomgeving. Ons baserend op de verzamelde bewijzen van de mogelijke impact van endocrien versturende stoffen op de gezondheid, hebben we naar de beschikbaarheid gepeild van medische gegevens over de relevante aandoeningen in Vlaanderen via contacten met een aantal organisaties en deskundigen. We hebben vervolgens een strategie ontwikkeld om die gegevens te verzamelen en ze aan gegevens over milieuvervuiling te kunnen koppelen.

Additionele details over de effecten van vlamvertragers (De Bont & van Larebeke, 2004), van perfluorooctyl sulfoonzuur (PFOS), van perfluorooctaan zuur (PFOA) (De Bont et al., 2004) en over de neurotoxische actie van milieufactoren (Viaene, 2000) evenals over de hoeveelheid pollutanten aanwezig in paling in Vlaamse wateren (Goemans et al., 2003; Roose et al., 2003) werden nagegaan in recente verslagen van Vlaamse instellingen. Naast endocriene verstoring, is het evident dat andere etiologische factoren zoals bij voorbeeld levensstijl, genetische factoren, voedingsgewoontes, en de niet-hormonale effecten van vervuilende stoffen hun aandeel hebben in de pathogenese van de ziektes. Een grondige beschrijving van die factoren valt echter buiten het bestek van dit werk. Een bepaalde stof kan bovendien zijn effecten uitoefenen, beide via endocrien-versturende mechanismen, en via andere mechanismen zoals, bijvoorbeeld genetische schade. Het onderscheid tussen deze effecten valt niet altijd duidelijk te onderscheiden.

## 2 Materiaal en methoden

Voor het literatuuronderzoek werd de Pubmed zoekmotor gebruikt. De gebruikte sleutelwoorden waren '*endocrine disruptors*' en '*health*'. De combinatie van een individuele aandoening met een individuele endocriene verstoorder (b.v. dioxine EN borstkanker) werd ook gebruikt in de literatuurstudie. Een internetstudie voor niet in Pubmed opgenomen artikels werd uitgevoerd met de Google zoekmotor, met behulp van gelijkaardige sleutelwoorden. Voor heel recente publicaties die nog niet in Pubmed te vinden zijn werd een 'handonderzoek' in de relevante wetenschappelijke tijdschriften uitgevoerd (b.v. *Environmental Health Perspectives* en de 'Belgische' archieven van de publieke gezondheid). Wanneer mogelijk werd een beroep gedaan op meta-analyses, reviews, goed geconcipeerde studies die een groot aantal deelnemers bevatten en op recente artikelen (vanaf het jaar 2000). Bovendien

werden gegevens over potentiële medische informatiebronnen verkregen bij verscheidene Belgische instellingen zoals de RIZIV, de mutualiteiten, Minimale Klinische Gegevens en veel andere.

## **3 Resultaten**

### **3.1 Relevante stoffen**

Uit literatuurreviews en uit gegevens over de verspreiding van endocriene verstoorders in Vlaanderen werd geconcludeerd dat de meest relevante endocrien verstorende stoffen voor Vlaanderen DDT (en zijn metabolieten), cyclodiënen (drinen), hexachloorbenzeen, dimethoaat, stikstofhoudende organische pesticiden (vooral atrazine), organotin -verbindingen, PCBs, dioxines, styreen, nonylfenolen, bisfenol A, ftalaten en ethinylestradiol zijn.

Verdere studies zijn echter nodig om de mogelijk schadelijke gevolgen op milieuvlak van een blootstelling aan carbamaten, parabenen, polygebromeerde vlamvertragers, PFOS, en PFOA aangezien we heel weinig weten over hun hormoonverstorende eigenschappen. Hoewel de schadelijke effecten van zware metalen op de gezondheid goed bekend zijn, zijn aanwijzingen over hun mogelijk endocrien verstorende eigenschappen nog beperkt, vooral wat cadmium betreft. Een risicoanalyse voor de Vlaamse bevolking is beschikbaar voor dioxine, bisfenol A, atrazine, en ethinyloestradiol (VMM, 2003). Een recente studie suggereert dat sommige geneesmiddelen (enteric-coated tabletten) een mogelijke bron van blootstelling aan hoge concentraties ftalaten zouden kunnen zijn. Verder onderzoek is nodig om het aandeel van geneesmiddelen, en van verzorgings- en verbruiksproducten (zoals cosmetica) in de totale belasting – in termen van ftalaten en mogelijk ook andere stoffen – van een individu, te bepalen.

### **3.2 Relevante aandoeningen in Vlaanderen en voorstel van een strategie voor het verzamelen van gegevens**

Op basis van de literatuurstudie werd een tabel opgemaakt met relevante aandoeningen voor het bestuderen van mogelijke effecten van endocriene verstoring. Dit zijn o.a.: intra-uteriene groeiachterstand, congenitale afwijkingen, ontwikkeling tijdens kindertijd en puberteit, infertiliteit, sex-ratio, endometriose, kanker (borst-, prostaat-, testis-kanker), aandoeningen aan de schildklier en pancreas, aandoeningen aan het immuunsysteem e.a.

Vele van deze aandoeningen zoals kankers zijn echter asymptomatisch in hun beginstadium. In het uitgebreide document worden per aandoening volgende parameters beschreven: definitie, symptomen, onderzoek, behandeling en mogelijke interferenties.

Een volgende stap is nagaan of informatie betreffende de besproken aandoeningen beschikbaar is voor de Vlaamse situatie.

#### **3.2.1 Kankeraandoeningen**

Voor kankeraandoeningen tonen onze evaluaties en onze contacten aan dat het Vlaamse kankerregister tegenwoordig de meest betrouwbare informatiebron is. Vooral gegevens uit de Limburgse en de Antwerpse kankerregisters zijn van zeer goede kwaliteit. Bijkomende gegevens over prostaatkanker zijn te vinden in de aan de gang zijnde Europese gerandomiseerde screening voor prostaatkanker (ERSPC).

Het gebruik van gegevens uit MKG (minimale klinische gegevens) zou als weinig betrouwbaar kunnen worden beschouwd ten gevolge van dubbele registratie.

### **3.2.2 Niet-kanker aandoeningen**

Een gedetailleerde strategie is beschreven voor het verzamelen van informatie over de hierboven opgesomde niet-kanker aandoeningen, inclusief RIZIV-nomenclatuur, medicatienummers, MKG gegevens en andere informatiebronnen. Mogelijke zwakten en interferenties (biases) en de verwachte graad van volledigheid van de opgehaalde gegevens zijn ook beschreven in het uitgebreid verslag dat bij deze tekst hoort.

#### **3.2.2.1 Het Intermutualistisch Agentschap (IMA)**

Het IMA, een agentschap waarvan zeven medische mutualiteiten leden zijn (Spoorwegen, Christelijke Landsbond, Verbond Socialistische Mutualiteiten, Onafhankelijke, Liberale, Neutrale, Hulpkas) kan al de gegevens van de zeven mutualiteiten samenbrengen.

Uit persoonlijk contact met het IMA bleek dat gegevens (met begin in 1996) over individuele patiënten zouden kunnen samengebracht worden uit verschillende mutualiteiten op projectbasis. De dataset omvat leeftijd (geboortejaar), sociaal statuut en woonplaats volgens NIS (Nationaal Instituut voor Statistiek) -sector. De adressen van patiënten in een statistische sector omzetten is technisch mogelijk. Informatie is ook beschikbaar over diagnose en therapiemethodes evenals over geneesmiddelen die door mutualiteiten terugbetaald worden. De Christelijke Mutualiteit heeft gegevens op band opgenomen, die eventueel heropgeladen kunnen worden, en dit vanaf het jaar 1989.

Momenteel werkt het IMA op projectbasis (Fig. 1). Een aanvraag wordt aan het IMA gedaan. Als die goedgekeurd is, worden gegevens verzameld bij de zeven mutualiteiten, en elke patiënt krijgt een uniek ID-nummer (identiteitsnummer), via een coderingsproces dat versleuteling wordt genoemd. Dit is niet hetzelfde als de codering waarbij 'hashing' wordt gebruikt. 'Hashing' maakt het namelijk onmogelijk dat een persoon met 100 procent zekerheid geïdentificeerd kan worden. De verzamelde gegevens worden overgedragen aan een tussenorganisatie die voor een tweede codering zorgt (versleuteling). Daarna wordt een databank opgebouwd die voor analyse kan gebruikt worden. Het ID-nummer decoderen is technisch mogelijk maar het contract tussen IMA en de intermediaire organisatie stipuleert dat dit verboden is.

IMA vraagt ongeveer 5000 euro per goedgekeurde aanvraag. We verwachten dat de kosten lager zouden kunnen liggen indien de gevraagde informatie door meer dan één organisatie zou kunnen worden gebruikt, zoals, b.v. gegevens over kanker (ontwikkeld voor VLK door de mutualiteiten).

Op basis van de hierboven gegeven informatie, werd gesuggereerd RIZIV-nummers te gebruiken om klinische gegevens over aandoeningen die mogelijk een verband hebben met hormoonverstorende stoffen, te verzamelen. Die aandoeningen (bijvoorbeeld borstkanker) moeten in verband worden gebracht met hormonale stoffen en milieu informatie (bijvoorbeeld dioxinespiegel in grond, water, enz.). De voorgestelde werkwijze is in figuur 2 geïllustreerd.

#### **3.2.2.2 Ophalen van gegevens uit het IMA**

Voor elke aandoening wordt een lijst van de relevante medische prestaties en van de door de mutualiteit terugbetaalde geneesmiddelen opgesteld (tenminste, als de nodige gegevens beschikbaar waren) op basis van literatuurstudies en van

gesprekken met medische deskundigen. Daarna worden volgende stappen ondernomen (zie figuur 2):

1. Deze lijst wordt aan het IMA voorgesteld. Na goedkeuring van de studieprotocol door het IMA en na betaling van een vergoeding (+/- 5000 euro per aanvraag), zal het IMA de gevraagde gegevens ophalen uit de databanken van de zeven mutualiteiten (databank X).

2. De gegevens worden dan twee keer gecodeerd (eerst door het IMA, en daarna door de intermediaire organisatie (IO)) om de identiteit van de patiënt te verbergen. Ze worden vervolgens aan wetenschappers doorgegeven. Die medische gegevens, gecodeerd volgens een NIS-code, of, indien toegelaten, volgens statistische sector zullen opgenomen worden in databanken die informatie bevatten over milieukwantiteiten van, b.v. dioxine (databank Y), die ook volgens een NIS code, of indien mogelijk, volgens statistische sector gecodeerd worden. Dit zal de wetenschappers in staat stellen mogelijke verbanden te bestuderen tussen, zoals in dit voorbeeld, borstkanker en dioxinegehalten volgens NIS-code of statistische sector.

3. Als voor het onderzoek meer informatie nodig is, over, b.v., eetgewoontes, of als er gewenst wordt dat een patiënt actief aan een studie zou deelnemen, is het technisch mogelijk, maar zeker niet toegelaten volgens het contract tussen het IMA en de intermediaire organisatie, om aan de intermediaire organisatie een aanvraag te richten om het ID-nummer van de patiënt te decoderen.

4. Na een tweede decodering kan het IMA de patiënt via zijn huisarts contacteren om hem te vragen een formulier in te vullen over zijn eetgewoontes, of om hem te vragen aan een wetenschappelijke studie deel te nemen.

5. De verkregen informatie kan overhandigd worden aan de wetenschappers nadat die opnieuw twee keer is gecodeerd (door het IMA, en door de tussenorganisatie) en zo in databank Y weer worden opgenomen.

### **3.2.2.3 Per aandoening beschikbare informatiebronnen**

De databanken van het SPE en die van de EUROCAT zijn de meest complete informatiebronnen over congenitale afwijkingen voor respectievelijk Vlaanderen en Antwerpen. De twee organisaties zijn tegenwoordig hun gegevensbestanden aan het vergelijken.

Verwacht wordt dat het gebruik van de RIZIV nomenclatuur en geneesmiddelennummers, betrouwbare informatie zal leveren over hypospadias en cryptorchisme. Bijkomende gegevens over hypospadias zijn beschikbaar bij Eurocat voor de provincie Antwerpen. Een oude publicatie van Steeno, in 1967, over de incidentie van cryptorchisme bij schoolgaande kinderen in Brussel werd in Pubmed gevonden. De studie van Steeno opnieuw uitvoeren, gebruik makend van het protocol dat we hierboven hebben beschreven, zou zeer nuttig zijn, o.a. bij het opsporen van mogelijke tijdtrends. Aan SPE werd aangeraden cryptorchisme en hypospadias, elk als een aparte eenheid in hun verslagformulier te registreren. Baby's bij wie cryptorchisme bij de geboorte vastgesteld is, zouden, op éénjarige leeftijd, medisch gecontroleerd worden, dit omdat in de meeste gevallen niet neergedaalde testes in het scrotum neerdalen vóór het kind één jaar is.

SPE is de enige betrouwbare informatiebron over prematuriteit en intra-uteriene groeivertraging die we hebben kunnen vinden.

Geen enkele van de geëvalueerde bronnen zal betrouwbare gegevens produceren over psychomotorische ontwikkeling, of vertraagde puberteit. Een 42-maanden follow-up van de neuropsychologische ontwikkeling van 200 jonge kinderen in Vlaanderen werd georganiseerd door de Vlaamse Steunpunt Milieu en Gezondheid. Een deel van de resultaten wordt verwacht in 2006. Contacten met centra voor ontwikkelingsstoornissen (COS) hebben aangetoond dat alleen gevallen met gevorderde en klinisch vastgestelde stoornissen van de psychomotorische ontwikkeling zijn opgenomen. Hiervoor gebruiken alle centra in Vlaanderen dezelfde software. Er bestaat, verder, geen systematische registratie van de psychomotorische ontwikkeling van Vlaamse kinderen (Mr. L. Goossens, Directeur COS Gent, persoonlijke mededeling).

Verwacht wordt dat het gebruik van de RIZIV-nomenclatuur en geneesmiddelennummers redelijk betrouwbare gegevens over vroegtijdige puberteit zal leveren.

Gegevens over normale groei en puberteit bij de twee geslachten zijn beschikbaar bij de afdelingen anthropogenetica van de VUB, en bij de Europese kankerpreventie organisatie, in Hasselt (de gegevens betreffen wel uitsluitend vrouwen). Omdat het in de toekomst een mogelijke bron van gegevens over puberteit en andere gezondheidsparameters bij kinderen en pubers zou kunnen zijn, dient de ontwikkeling van het NICO-project op de voet te worden gevolgd. Tegenwoordig schiet het NICO-project weinig op omdat het nog altijd in een ontwikkelingsfase (experimentele) verkeert. De huidige stand van zaken laat de systematische registratie van medische gegevens voor het ogenblik niet toe. We hebben één Belgische studie gevonden, die de mentale en psychomotorische ontwikkeling vergeleek tussen kinderen verwekt met behulp van intracytoplasmische sperminjectie (ICSI) en na spontane bevruchting geboren kinderen.

We beschikken over voldoende gegevens over vrouwelijke tot mannelijke sex-ratio bij de geboorte voor baby's geboren in Vlaamse ziekenhuizen (SPE), evenals voor de algemene populatie (FOD Mineco). Via een gedetailleerde follow-up van de sex-ratio per gemeente, of, bij voorkeur, per statistische sector codering zou de impact van milieuproblemen kunnen worden onderzocht.

Wat vrouwelijke onvruchtbaarheid betreft, zijn enkel gegevens over hormonaal geïnduceerde ovulatie, en behandeling met *in-vitro* bevruchting (SPE) beschikbaar, of af te leiden (RIZIV). Alleen de meest ernstige vormen van endometriose, een kwaal die vaak bij niet vruchtbare vrouwen voorkomt, kunnen opgespoord worden als we van de RIZIV-gegevens gebruik maken. Met uitzondering van een lange termijn follow-up van kandidaten spermadonors (Prof. Comhaire, Universitair Ziekenhuis, Gent) bestaan er nog geen omvangrijke studies over spermakwaliteit in Vlaanderen. Het aantal per jaar uitgevoerde zaadanalyses in Vlaanderen kan berekend worden met behulp van de RIZIV-gegevens. Dit zou een ruwe schatting kunnen geven van de omvang van onvruchtbaarheid in de algemene bevolking, hoewel sperma geanalyseerd kan worden voor indicaties die niet in verband staan met vruchtbaarheidsbeoordeling, maar wel met prostaatkanker en spermacryopreservatie vóór kankerbehandeling. Voor al die redenen is er een grote behoefte aan studies op het gebied van onvruchtbaarheid.

Tijd vóór zwangerschap (Time To Pregnancy) is een van de parameters die de vruchtbaarheid van paren (man en vrouw) kan evalueren. Twee studies zijn

gevonden die TTP bij Belgische vrouwen bestuderen. Eén na het wegnemen van een spiraaltje, en één controlegroep om te meten hoe mannelijke blootstelling aan anorganisch lood de TTP van de partner beïnvloedt. Het Steunpunt Milieu en Gezondheid is tegenwoordig bezig met gegevens over TTP te verzamelen (deelstudie pasgeborenen/ moeders). Aangezien er heel weinig gegevens bestaan over TTP in de Vlaamse bevolking, zou het nuttig kunnen zijn een vragenlijst omtrent TTP bij de volgende gezondheidsenquête toe te voegen.

De RIZIV nomenclatuur en medicijnnummers zullen het opsporen van de meeste gevallen van schildklierproblemen mogelijk maken. Gegevens over schildklierkanker, verschaft door de adviserende geneesheren van het IMA, kunnen dan gebruikt worden om kanker en niet- kanker schildklieraandoeningen, uit elkaar te houden. Een meer gedetailleerde classificatie van schildklierziektes aan de hand van de beschikbare gegevens is niet mogelijk, vooral omdat een unieke behandelingsmodaliteit wordt gebruikt voor verschillende aandoeningen. Gegevens over spiegels van schildklierstimulerende hormonen in (vrouwelijke en mannelijke) gezonde individu's (gering aantal) zijn beschikbaar in een bevolkingsstudie in Vlaanderen (Project Milieu en Gezondheid). Er is ook gepland schildklierhormonen te meten bij 1600 adolescenten (800 jongens en 800 meisjes); dit zou deel uitmaken van het biomonitoringproject van het Steunpunt Milieu en Gezondheid. Hoewel gevallen van schildklierproblemen spontaan in de gezondheidsenquêtes van 2001 zijn gemeld, is waarschijnlijk te weinig aangifte gedaan over schildklieraandoeningen.

We beschikken over geen enkele betrouwbare informatiebron over ziektes van het immuunsysteem bij kinderen. In de toekomst zouden de beschikbare gegevens vanuit het NICO project geëvalueerd kunnen worden met betrekking deze parameter. Gegevens over immunologische merkers (met inbegrip van gammaglobulines, lymfocieten en complementen) bij gezonde vrouwen (klein aantal) zijn beschikbaar in een bevolkingsstudie in Vlaanderen (Project Milieu en Gezondheid).

Het dient genoteerd te worden dat de huidige aanpak de evaluatie niet toelaat de invloed van andere etiologische factoren (b.v., rookgewoontes en genetische factoren), die bij de pathogenese van de relevante aandoeningen betrokken zijn te evalueren.

### **3.2.3 Gebruik van laboratoriumresultaten voor biomonitoring**

Laboratoriumresultaten van personen met onbekend klinisch statuut zijn voor biomonitoring moeilijk te gebruiken. De reden daarvoor is dat we niet weten waarom een test is gevraagd (screening, diagnose, of follow-up).

Om te vermijden dat een persoon in behandeling met, b.v. schildklierhormoonsubstitutie, opgenomen zou worden, zou men enkel de eerste testresultaten van de patiënten moeten gebruiken. Buitengewoon lage of hoge waarden voor de geëvalueerde parameters zouden evenmin gebruikt moeten worden bij biomonitoring. Anderzijds, zou het aandeel van abnormaal hoge of lage waarden per gemeten parameter een aanwijzing kunnen geven over het overwegen van een aandoening.

Een ander probleem is dat de gebruikte testmethodologie steeds beter wordt. Een voorbeeld hiervan is het meten van testosteron. Recent op punt gestelde kits voor testosteronmetingen zijn meer specifiek, en vertonen minder kruisreactie met

dihydrosterone. Als men die kits gebruikt, liggen de gemeten testosteronespiegels 14% lager dan de met oudere methodes verkregen resultaten. Voor deze reden zouden de resultaten altijd uitgedrukt worden in verhouding tot de normale spreiding van de gebruikte testmethode (Professor F. Comhaire, Endocrinologie, Universiteit van Gent, persoonlijke mededeling).

### **3.2.4 Ethische aspecten van de voorgestelde werkwijze**

Noch de personen, noch de organisaties die we contacteerden hadden ethische bezwaren bij het gebruiken van sectorcodering voor de identificatie van de patiënt. Een uitzondering betreft gevallen waarvoor de zeldzaamheid van de aandoeningen het opsporen van een bepaalde persoon mogelijk zou maken, aangezien de aandoening zo zelden voorkomt. Voorbeelden op onze lijst includeren testiskanker, en bepaalde aangeboren afwijkingen met een klein absoluut aantal gevallen per jaar. Dit probleem kan mogelijk opgelost worden door de patiënten te groeperen volgens leeftijd, in plaats van geboortedatum; door gelijkaardige ziektes te combineren (b.v. aangeboren hartafwijkingen), of de statistieken van een aantal jaren over een zeldzame ziekte te combineren (Prof. B. Rubens, hoofd van het ethische comité, Faculteit Geneeskunde, Gent en Dr. R. Mertens, Christelijke Mutualiteit; persoonlijke mededelingen).

## **4 Ranking van de relevante aandoeningen**

De criteria om prioriteiten vast te stellen voor de monitoring van een aandoening waren de volgende:

### 1. Belang voor het Vlaams-Belgisch milieu

Het belang voor het Vlaams-Belgisch milieu werd als 'hoog' beschouwd wanneer een van de volgende voorwaarden aanwezig was:

- a. Een Vlaamse/ Belgische studie heeft aangetoond dat er een relatie bestond tussen de aandoening en het milieuagens
- b. Hoge concentraties van een relevante pollutant in het Vlaamse milieu; hoge (of toenemende) prevalentie van de ziekte in Vlaanderen en studies die een verhoogd risico vaststellen (high-odds ratio) voor wie in contact met de stof komt. Wanneer geen Belgische studies beschikbaar waren, werden per voorkeur onderzoeksresultaten gebruikt die een hoog risico hadden vastgesteld in naburige Europese landen, met inbegrip van de Nederlanden, Duitsland en Frankrijk (geografische en bevolkingsfactoren). Voorrang werd gegeven aan een verhoogd risico voor de hele (algemene) bevolking eerder dan voor een welbepaalde deel van de populatie (b.v. blootstelling op het werk, en mensen die in de nabijheid van een stortplaats voor gevaarlijk afval leven).

### 2. Beschikbaarheid van gegevens en gemak voor de opvolging ervan, gebruik makend van de huidige infrastructuur (databanken, enz.).

### 3. Aandoeningen/Ziektes die met grote nauwkeurigheid en met zo weinig mogelijk onzekerheid, gediagnosticeerd kunnen worden kregen een hogere prioriteit.

### 4. Belangstelling bij het publiek /Belang voor het publiek?

### 5. Wetenschappelijke interesse.

Op basis van de hierboven beschreven criteria, werden de aandoeningen die in mogelijk verband staan met endocriene verstoorders als volgt gerangschikt (in volgorde van prioriteit):

1. borstkanker bij de vrouw
2. vrouwelijke onvruchtbaarheid.
3. mannelijke onvruchtbaarheid en kwaliteit van het sperma,
4. non-Hodgkin lymfoom
5. prostaatkanker
6. vertraagde puberteit,
7. mannelijke op vrouwelijke verhouding bij de geboorte (sex ratio),
8. congenitale afwijkingen,
9. intra-uteriene groeiachterstand,
10. prematuriteit,
11. testiskanker,
12. mentale en psychomotorische ontwikkeling,
13. cryptorchisme,
14. hypospadias,
15. vroegtijdige puberteit,
16. schildklierziekten,
17. ziekten van het immuunsysteem (immunosuppressie),
18. endometriose en
19. tijd tot zwangerschap.

Wetenschappelijk bekeken, zijn non-Hodgkin lymfomen en testiskanker bijzonder interessante kankers. Over non-Hodgkin lymfomen in verband met milieublootstelling werd onlangs ontdekt dat ze met een chromosomale translocatiemerker geassocieerd waren, wat screening mogelijk zou maken in de toekomst. In tegenstelling tot andere aandoeningen (b.v. prostaatkanker), kan de vastgestelde verhoogde incidentie van testiskanker tijdens de laatste decennia niet uitgelegd worden door levensduur of door een betere opsporing. Testiskanker is een ziekte die bij jonge mannen voorkomt, en is gemakkelijk op te sporen. Verder onderzoek is nodig (of aan de gang) over het verband tussen endocriene verstoring en diabetes mellitus, zwaarlijvigheid, pancreaskanker en de ziekte van Parkinson.

Voor elke relevante aandoening werden de mogelijke zwaktes of interferenties (*biases*) – van de gekozen strategie omlijnd, dit, op basis van literatuurstudies en van gesprekken met deskundigen. Voor veel uit Belgische/ Vlaamse bronnen van medische informatie (terug te vinden in het compleet verslag dat bij dit document hoort) afkomstige gegevens, ontbreekt een externe kwaliteitsvalidatie. Om die reden dient de betrouwbaarheid van de volgens onderhavige strategie verzamelde documenten aan een nieuwe evaluatie te worden onderworpen.

## **5 Aanbevelingen**

### **5.1 Statistische sector codes**

Om een mogelijke toename van de ziekte-incidenties (disease cluster), die aan een vervuilingsbron verbonden zouden zijn (environment exposure cluster), te onderzoeken dienen de blootgestelde populaties vergeleken te worden met een index, of niet blootgestelde populatie. Omdat én het aantal gevallen met ziekte én de

geografische zone waarin een cluster wordt vermoed gewoonlijk klein zijn, is het gebruik van cumulatieve gegevens over demografie en ziekte-incidentie aanbevelenswaardig voor de betrokken zones. Het systeem van ziekteregistratie dat tegenwoordig in Vlaanderen wordt toegepast, en dat op post- of NIS-nummer is gebaseerd is niet nauwkeurig genoeg om kleinere zones te analyseren omdat sommige codezones tot 450.000 inwoners kunnen omvatten. De gemeenten worden onderverdeeld in statistische eenheden. Elke eenheid, of sector, heeft een statistische code. In theorie omvat één eenheid minstens 200 inwoners. Het maximum aantal inwoners per sector ligt niet vast en hangt van de bevolkingsdichtheid af. Het is de kleinste geografische eenheid waarover demografische gegevens beschikbaar zijn en het aantal inwoners is veel kleiner dan wat een selectie volgens NIS- of postnummer zou leveren. Omwille van die reden lijkt het meest geschikte registratieniveau voor de clusterstudie de statistische sectorcode. Dit respecteert een evenwicht tussen bekommernissen inzake gezondheid en bescherming tegen levensbedreigende ziektes enerzijds en bescherming van privacy en autonomie anderzijds (reviewed in Van Herbruggen et al., 2000). Onze contacten hebben erop gewezen dat het gebruik van de statistische sectorcode ethisch verantwoord is, behalve dan voor zelden voorkomende aandoeningen. Daar zou het gebruik ervan tegenstrijdig kunnen zijn met de privacy van de personen. Voor die reden is het gebruik van de statistische sectorcode voor elke patiënt geregistreerd in ziekenhuizen, kankerregisters, en andere organisaties in de gezondheidssector, evenals zijn gebruik voor de registratie van milieugegevens de sleutel tot een betere evaluatie van de mogelijke invloed van milieufactoren op de gezondheid van de mens.

## **5.2 Unieke persoonlijke identificatiecode**

Verschillende gezondheidsinstanties gebruiken verschillende coderingsystemen om de identiteit van de patiënt te verbergen. Hierdoor wordt het combineren van gegevens uit verschillende bronnen onmogelijk gemaakt. Het coderen van de identiteit van een patiënt op verschillende plaatsen zou op een uniek identificatienummer gebaseerd moeten zijn. Een mogelijke oplossing zou kunnen zijn dat de regering een uniek coderingsstelsel ( of software) zou invoeren voor algemeen gebruik in heel Vlaanderen (of op federaal niveau). Om dit waar te maken wordt eenzelfde software gebruikt door alle mutualiteiten die lid zijn van het IMA. Het Vlaams kankerregistratienetwerk richt eveneens een programma naar de centra die aan het genereren van een unieke code meewerken. Het IMA vraagt een bijkomende codering aan (door een tussenorganisatie uitgevoerd) voor de gegevens die aan een gebruiker buiten het IMA geleverd worden.

## **5.3 Harmonisering van gegevens en registratiecriteria**

Het is raadzaam dat verschillende bronnen die gelijkaardige informatie verschaffen, met elkaar zouden worden vergeleken, en dat de registratiecriteria geharmoniseerd zouden zijn dankzij een betere samenwerking. Zoals een Europese werkgroep (European Commission Environment DG, 2004) het recent heeft aanbevolen, zou de histopatologische karakterisatie van een tumor in kankerregisters moeten worden opgenomen. In het bijzonder omdat recente studies aantonen dat het effect van hormonale stoffen op borstkanker bij vrouwen beïnvloed kan worden door de receptorstatus van de tumor, is het aanbevolen dat de receptorstatus van borstkanker zou worden toegevoegd aan de door de Vlaamse instellingen verzamelde gegevens. Een van de grootste problemen bij het ontwikkelen van de strategie was dat, in veel gevallen, geen RIZIV-nummers aanwezig waren, die informatie gaven over de relevante aandoening (o. a. kanker en endometriose). Daarom is aanbevolen dat RIZIV-nummers geëvalueerd zouden worden, en veranderd zodat ze een betere

bron van medische informatie zouden worden over, o.a. ziektes die mogelijk in verband staan met endocriene verstoring.

#### **5.4 Toegang tot gegevens**

De auteurs wensen te vermelden dat de toegang tot medische gegevens niet altijd gemakkelijk is in Vlaanderen. We zijn erg dankbaar voor organisaties die een beleid van openheid voeren, en die hun gegevens interactief beschikbaar maken, via websites zoals EUROCAT en FOD Mineco. Dit maakt het herrekenen van gegevens makkelijker voor wetenschappers. We hopen dat, in de toekomst, andere organisaties een gelijkaardig beleid zullen voeren. Het is ook aan te raden dat informatie over aan de gang zijnde Vlaamse projecten toegankelijker zou worden gemaakt, zoals, b.v., het aantal gevallen dat moet ingezameld worden en het soort metingen dat gepland is.

Wat de toegankelijkheid betreft van de IMA gegevens, wordt verwacht dat de 5000 euro die per aanvraag worden aangerekend een verlamdend effect zullen hebben op de toekomstige onderzoek- en managementprojecten in dit verband. Daarom wordt voorgesteld dat zulke essentiële informatie toegankelijk wordt gemaakt voor wetenschappers en gezondheidsautoriteiten in ruil voor een bescheidener prijs, of, op zijn meest, voor een vastgestelde jaarlijks bedrag. De gezondheid van de Vlaamse bevolking zou er beter bij varen, moesten essentiële informatie beter toegankelijk worden gemaakt voor wetenschappers en gezondheidsautoriteiten. De hier behandelde problematiek transcendeert alle mogelijke claims tot eigendom vanwege de mutualiteiten. Het is dus belangrijk dat de overheid zo spoedig mogelijk over de toegankelijkheid van mutualiteitsgegevens zou beginnen onderhandelen, ook op hoger politiek niveau, indien dit nodig zou blijken.

#### **5.5 Bronnen van gegevens combineren**

Gezien het multifactorieel karakter van ziektes, zou het aan te raden zijn dat milieu, 'wildlife', en menselijke gegevens uit verscheidene bronnen afkomstig, in één databank gecombineerd zouden worden. Het zou tot solider conclusies kunnen leiden over het 'mogelijk' verband tussen gezondheid en milieu. In dit opzicht vormt de databank van de Steunpunt Milieu en Gezondheid een stap in de goede richting. Er dient genoteerd te worden dat het gebruik van de Milieupath databank nog altijd in zijn testfase verkeert, en dat de toegang tot de databank beperkt wordt tot de Vlaamse administratie en tot de deelnemers aan het Steunpunt Milieu en Gezondheid. Veel bijkomende databronnen zouden in de databanken opgenomen moeten worden. We zouden adviseren dat de gegevens over aangeboren afwijkingen bij in ziekenhuizen geboren kinderen in de provincie Antwerpen (EUROCAT) opgenomen zouden zijn in de databank van het Steunpunt Milieu en Gezondheid. Dit zou een vergelijking mogelijk maken tussen drie informatiebronnen over aangeboren afwijkingen (EUROCAT, SPE, MKG).

Ook de inclusie van gegevens over de aanwezigheid en effecten van endocrien verstorende stoffen in het wild levende dieren in de Kruisdatabank van het Steunpunt Milieu en Gezondheid kan een substantiële bijdrage leveren. Dankzij zijn fysiologische eigenschappen, zijn sedentaire leven, en zijn bijzondere eetgewoontes leent de Europese paling (*Anguilla anguilla*) zich uitstekend tot de biomonitoring van milieuvervuiling. Daarom zouden de uitgebreide gegevens over de aanwezigheid van vervuilende stoffen in palingen (palingpolluentenmeetnet) een nuttige toevoeging zijn bij de databank.

Ten gevolge van beperkingen inzake tijd en budget, werd niet voorzien, in het kader van deze studie, gedetailleerde gegevens over gezondheidsparameters bij arbeiders die, beroepshalve aan hormonale verstoorders blootgesteld waren, op te nemen.

Er wordt hoe dan ook aanbevolen dat een gelijkaardige strategie voor het verzamelen van gegevens over blootstelling op het werk in een nabije toekomst zou worden aangenomen. De resulterende datasets zouden dan allebei in eenzelfde databank terechtkomen.

## **5.6 Communicatie van risico's naar het publiek toe**

Hoewel het meedelen van risico's niet de hoofdbedoeling van dit werk is, zouden we aanraden dat de volgende boodschappen aan het algemene publiek overgebracht zouden worden.

### **5.6.1 Aan pesticiden verbonden risico's**

De auteurs wensen te benadrukken dat beroeps- en milieublootstelling aan verschillende pesticiden, alleen, of in combinatie met anderen, gepaard gaat met een verhoogd risico van verschillende soorten kanker, en niet-kanker aandoeningen die besproken worden in de literatuurréview. Dit staat los van het feit dat in de tuin werken *in se* gezond is. Er bestaan onrechtstreekse bewijzen dat blootstelling aan pesticiden in Vlaanderen gepaard gaat met een vermindering van de spermakwaliteit, maar verdere studies zijn nodig om dit te bevestigen. Daarom is blootstelling aan die chemicaliën zoveel mogelijk te vermijden en moet men de beschermende maatregelen nauwkeurig naleven.

### **5.6.2 Borstvoeding: goed of slecht?**

Over borstvoeding van lange duur werd gevonden dat het bevorderlijk was voor de neurologische ontwikkeling. Dit zou het negatieve effect van de blootstelling aan de in moedermelk aanwezige chemicaliën potentieel tegenwerken (Jacobson & Jacobson, 2003; Ribas-Fito et al., 2003), al heeft een vroegere studie een klein negatief effect van PCBs in moedermelk aangetoond op de neuropsychische ontwikkeling gemeten volgens sommige maar niet alle daartoe gebruikte schalen (Walkowiak et al., 2001). De meeste studies zijn het erover eens dat de blootstelling van het nakomelingschap aan endocriene verstorende stoffen en ander chemicaliën vooral doorheen de placenta gebeurt (Jacobson & Jacobson, 2003; Pronczuk et al., 2004; Ribas-Fito et al., 2003; Walkowiak et al., 2001). Een onlangs verschenen artikel van de World Health Organization (WHO) vat zijn eigen en andere veiligheidsstudies op moedermelk samen (Pronczuk et al., 2003). Zich baserend op die veiligheidsstudies, en op de positieve effecten van borstvoeding, inclusief immunologische, ontwikkelingsgebonden, en psychologische voordelen, evenals de mogelijke preventie van suikerziekte, hartkwalen en andere aandoeningen op volwassen leeftijd, en de positieve effecten voor de moeder, moedigt de WHO borstvoeding aan overal in de wereld (Pronczuk et al., 2004). Wat moet verminderd worden, aldus de WHO, zijn de hoeveelheden besmettende stoffen in het milieu, niet de duur van borstvoeding. Hetzelfde artikel duidt aan dat tabak roken een bijzondere aandacht waard is omdat het moeders en baby's aan een groot aantal toxische stoffen, inclusief resten van pesticiden en bekende carcinogenen blootstelt (Pronczuk et al., 2004). Vrouwen die roken zouden hun consumptie van tabak moeten stopzetten, of minstens, verminderen tijdens hun zwangerschap en zolang ze borstvoeding geven. De WHO beveelt aan dat baby's exclusief aan de borst gevoed zouden gedurende de eerste zes maanden van hun bestaan, en daarna bijkomende voeding zouden toegediend worden terwijl ze moedermelk blijven krijgen tot ze 24 maand of ouder zijn (Pronczuk et al., 2004).

Figuur 1: Intermutualistisch agentschap (IMA) werkt op projectbasis (5000 euro/aanvraag)

