

# Dioxines

## een complexe problematiek

Prof. Dr. Jan Willems

ex Vakgroep Maatschappelijke Gezondheidskunde  
Universiteit Gent

Maart 2009

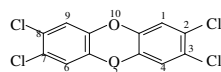
## Dioxines

- Wat zijn ze?
- Wat doen ze?
- Wat met de dagelijkse blootstelling?
- Arbeidsmilieu?
- Wat met supplementaire, punctuele blootstellingen?

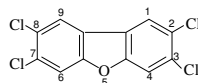
## Wat zijn ze?

- Scheikundig: drie families
  - Polygechloreerde dibenzodioxines (PCDD)
  - Polygechloreerde dibenzofuranen (PCDF)
  - Polygechloreerde bifenylen (PCB)
- Reeks andere stoffen met gelijkaardige eigenschappen

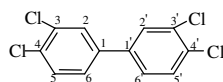
## dibenzo-*p*-dioxins, dibenzofurans and biphenyls



2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) (75 congeners)



2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran (136 congeners)



3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl (PCB 77) (209 congeners)

## Dioxines en Furanen

- Geen gerichte synthese
- Bijproduct reeks chemische processen
- Ontstaan vooral bij verbranding
  - Huisvuilverbrandingsovens
  - Bosbranden
  - Tuinvuurtjes
  - sigaretten

## PCB's

gerichte synthese (1930-1970)

- Transformatoren, condensatoren
- Hydraulische en smeerstoffen
- Plasticizers
- Verven, kleefstoffen
- Vlamvertragers
- Inkten en carbonpapier
- Vrij bij verbranding (olie, hout, metaal)

## (Andere stoffen)

(gelijkaardige problemen, niet verder behandeld)

- PBB's
  - Polygebromeerde Vlamvertragers
- Gechloreerde aromatische pesticiden
  - DDT
- Gehalogeneerde polyaromatische koolwaterstoffen (PAKs)

## Wat doen ze?

- Observaties bij de mens
  - Acute toxiciteit
  - Chronische toxiciteit
- Observaties bij het dier
  - Chronische toxiciteit
  - Toxiciteit uitgedrukt in cijfers

## De mens: industrieel incident

acute gevolgen

- **Seveso** (1976, Italië):
- Sterfte van huisdieren
- Gelijktijdig, ernstige acne bij kinderen
- Incident, 5 dagen voordien, in een scheikundige synthese fabriek (trichlorophenol, exotherm)
- Detectie van 2,3,7,8-TCDD in omgevingsmonsters
- Afbakenen van zone A: evacuatie van 800 personen
- Afbakenen van zone B: evacuatie van 1300 kinderen

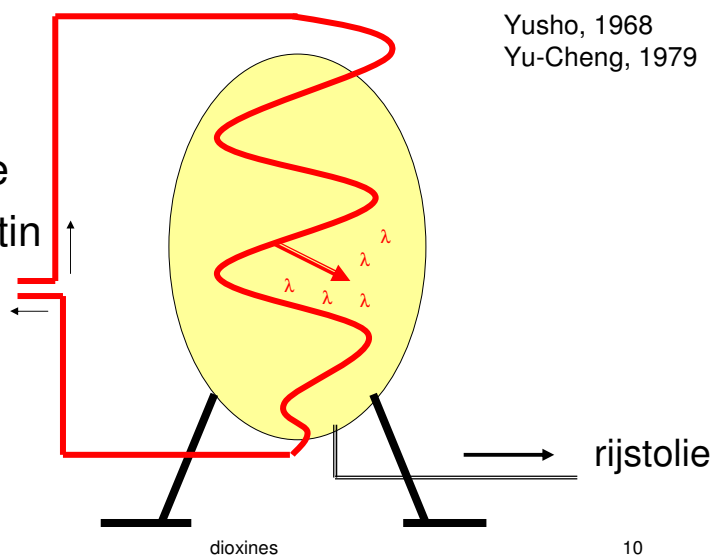
maart 2009

dioxines

9

## De mens: voedselintoxicaties

- Vat
- Rijstolie
- Serpentin
- **PCB's**
- verlies



maart 2009

dioxines

10

## Yusho en Yu-Cheng 1968 Japan en 1979 Taiwan

- 1.860 geregistreerde gevallen (acuut → chronisch)
  - chlooracne, hyperkeratose, pigmentatie huid en tandvlees, hypertrofie klier van Meibomius)
  - onregelmatige menstruele cyclus, meer infectieziekten, schildklierstoornissen
  - kinderen van blootgestelde moeders: kleiner, donkere pigmentatie, tandvlees hyperplasie, tandafwijkingen, lager cognitief functioneren, vertraagde seksuele ontwikkeling (jongens)
  - extra sterfte lever- en longkanker (mannen)
- 2.061 geregistreerde gevallen

## De mens: chronische toxiciteit gericht onderzoek

- Opvolging Seveso: complexe waarnemingen
  - Kanker, ontwikkelingstoornis, verhouding m/f daalt
- Grootschalig bevolkingsonderzoek: Nederland, Groningen versus Rotterdam
  - Ontwikkeling van de peuter omgekeerd evenredig met de hoeveelheid PCB's in de moedermelk
  - Verschillen zijn klein, geen van de kinderen wordt als "abnormaal" beschouwd

## Het dier: gericht onderzoek

- Toxisch voor:
  - Huid, lever, metabole processen, hormonale systeem
  - Ontwikkeling zenuwstelsel
  - Voortplanting, fertiliteit en afwijkingen
  - Immunologische systeem
  - Kanker
- Chronische toxiciteit op lange termijn

## Toxiciteit uitgedrukt in cijfers

- “alles is giftig ... alleen de dosis maakt dat iets niet giftig is”
- “Alle Ding sind Gifft ... allein die Dosis macht das ein Ding kein Gifft is”
  - *Paracelsus (1493-1541)*
- Dierexperiment
- Extrapoleren naar de mens

## Dioxines, furanen, PCB's een mengsel

- Grote groep moleculen (congeneren): dosis?
- Dioxines worden gekenmerkt door een TEF waarde: toxicologische equivalentiefactor
- TEF graad van toxiciteit in verhouding met het TCDD (Seveso)

## PCDDs, PCDFs, dioxin-like PCBs

Congeners	TEF value	Congeners	TEF value
<b>Dibenzo-p-dioxins</b>		<b>Non-ortho PCBs</b>	
2,3,7,8-TCDD	1	PCB 77	0.0001
1,2,3,7,8-PnCDD	1	PCB 81	0.0001
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.1	3,3',4,4',5-PnPCB (126)	0.1
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.1	PCB 169	0.01
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.1		
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.01	<b>Mono-ortho PCBs</b>	
OCDD	0.0001	PCB 105	0.0001
		PCB 114	0.0005
		PCB 118*	0.0001
		PCB 123	0.0001
		PCB 156	0.0005
		PCB 157	0.0005
		PCB 167	0.00001
		PCB 189	0.0001
<b>Dibenzofurans</b>		<b>Non-dioxin-like PCBs</b>	
2,3,7,8-TCDF	0.1	markers 28, 52, 101, 118*, 138, 153, 180	
1,2,3,7,8-PnCDF	0.05		
2,3,4,7,8-PnCDF	0.5		
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.1		
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.1		
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0.1		
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.1		
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.01		
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0.01		
OCDF	0.0001		

## Toxiciteit van een mengsel aan dioxines

$$\text{TEQ} = \sum (\text{PCDD}_i \times \text{TEF}_i) + \sum (\text{PCDF}_i \times \text{TEF}_i) + \sum (\text{PCB}_i \times \text{TEF}_i)$$

De totale toxiciteit wordt uitgedrukt in termen van  
Toxische equivalenten (TEQ) met  
2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-*p*-dioxine (TCDD)

“dioxines” gebruikt als verzamelnaam

## Van dagelijkse dosis naar lichaamsbelasting

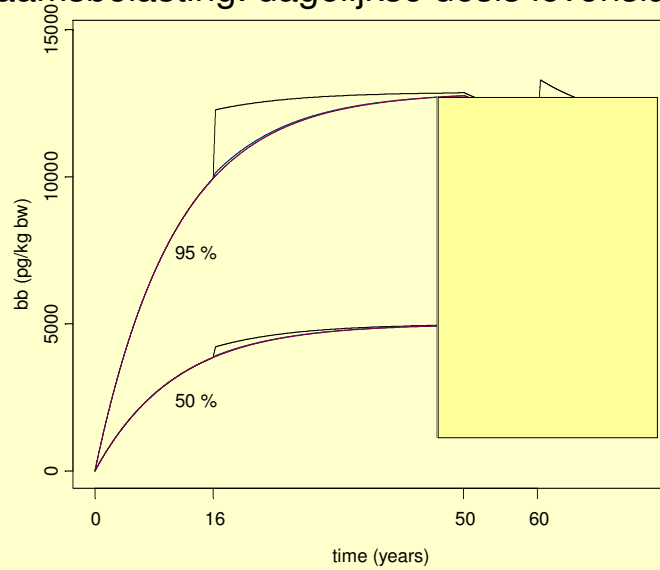
- Dioxines worden zeer traag uitgescheiden
- Zij stapelen op in vetweefsel, bepalingen gebeuren in de “vetfractie” van het lichaam
- Toxiciteit is functie van de lichaamsbelasting
- Lichaamsbelasting is functie van de dagelijkse dosis

## Dosis versus lichaamsbelasting (Body Burden)

$$BB = \frac{f \cdot D \cdot t_{1/2}}{\ln 2}$$

- f : fractie oraal geabsorbeerd
- D : dagelijkse dosis
- t<sub>1/2</sub> : halfwaarde tijd

## Lichaamsbelasting: dagelijkse dosis levenslang



## LOAEL and BB animal selected endpoints

Effect TCDD	LOAEL	BB
	pg/kg bw/d	ng/kg bw
– Cognitive disturbances Rhesus	150	40
– Endometriosis Rhesus	150	40
– Immunotoxicity Marmoset 135		35
– Reprotox rat	1000	29
– Teratogenicity rat	200000*	73*
– <i>Carcinogenicity (EU threshold)</i>	100000	290
– <i>Enzyme induction</i>	100	2.9

\* single administration

## Extrapolatie naar de mens (drempelwaarde)

- EDI<sub>L</sub> (*lowest toxic estimated daily intake*) TCDD
 

Effect	BB	EDI <sub>L</sub>
	ng/kg bw	pg/kg bw/d
– Cognitieve stoornissen	40	20
– Endometriose	40	20
– Immunotoxiciteit	35	18
– Reprotoxiciteit	29	14
– Teratogeniteit	73	37
– <i>Enzyme induction</i>	2.9	1.5
- WHO TDI (*tolerated daily intake*) (UF: LOAEL,  $t_{1/2}$ )
  - EDI<sub>L</sub> van 14      UF 10      TDI: 1 pg TEQ/kg bw/d
  - EDI<sub>L</sub> van 37      UF 10      TDI: 4 pg TEQ/kg bw/d
- SCF TWI (*weekly*): 14 pg TEQ/kg bw/d (expliciet D/F/diox-like PCB)
- TMI (*monthly*):

## Toegelaten dagelijkse dosis TWI : tolerated weekly intake

- TWI “dioxines”: 14 pg TEQ/kg lichaamsgewicht/dag
- Bij een levenslange blootstelling beneden de TDI is de kans op nadelige gezondheidseffecten verwaarloosbaar
- ... boven de TDI is de kans op nadelige gezondheidseffecten niet verwaarloosbaar
- De kans en de ernst van het gezondheidseffect stijgt met stijgende dosis

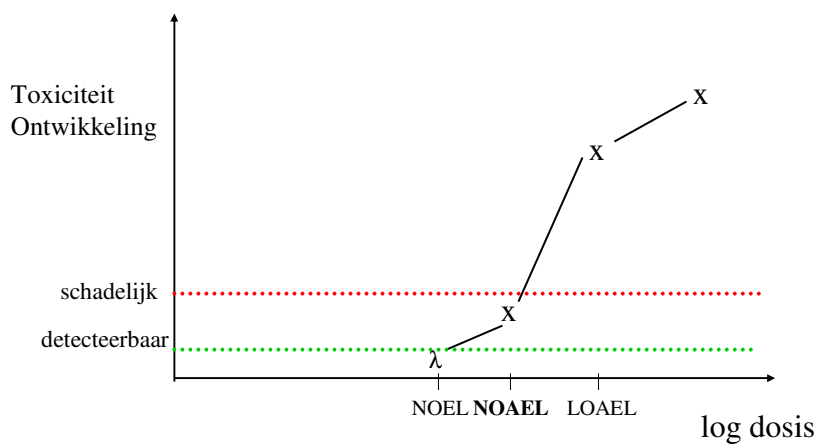
maart 2009

dioxines

23

## Alternatieve benadering

Dier: toxisch voor de ontwikkeling  
NOEL: dosis zonder toxiciteit

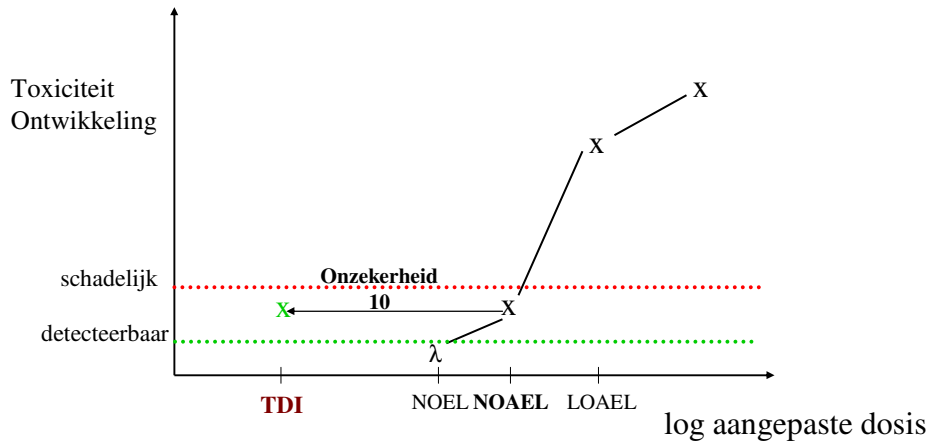


maart 2009

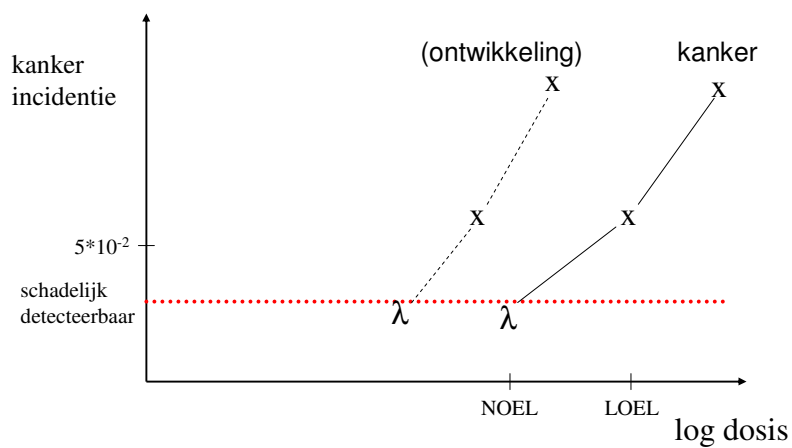
dioxines

24

## Verband tussen dosis en effect extrapolatie naar de mens: onzekerheidsfactoren TDI: toegelaten dagelijkse dosis



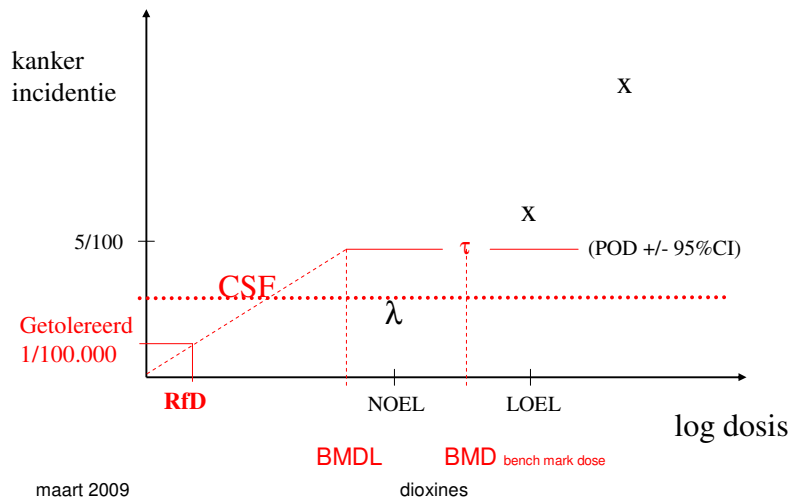
## Verband tussen dosis en effect dier: aandacht focussen op kanker (Verenigde Staten)



## Verband tussen dosis en effect

lineaire extrapolatie naar getolereerd effect (1 op 100.000)

*low dose extrapolation*: referentiedosis voor de mens



## RfD : reference dose

- RfD dioxines: 0,06 pg TEQ/kg lichgew/dag
- Aan deze dosis is de kans dat men kanker krijgt bij levenslange blootstelling 1 op 100.000
- De kans en de ernst van het gezondheidseffect boven en onder deze dosis is functie van de ingenomen dosis

## TDI en RfD

- TDI Europa  
0,000000000002 g TEQ/kg lichaamsgew/dag
- RfD VS  
0,0000000000006 g TEQ/kg lichaamsgew/dag

## Wat met de dagelijkse blootstelling? algemeen

- Steunpunt Milieu en Gezondheid  
Vlaanderen
- Schatting van de blootstelling via de  
voeding
- adolescenten, zwangere vrouwen,  
volwassenen
- Deelonderzoek Mevr. M. Bilau

## Onderzochte groepen

- 1.636 adolescenten (14 – 15 j)  
*2002-2003*
- 1.186 zwangeren (18 – 44 j)  
*2003-2004*
- 1.586 volwassenen (50 – 65 j)  
*2004-2005*
- *minimum 5 jaar in de gemeente*

## Wat eten zij? voedselconsumptiepeilingen

- Dubbele bereiding
  - Kleine groep, intensief, analyse, duur
- Dagelijkse notitie in een boekje
  - Grotere groep, intensief, meerdere dagen
- **Vragenlijst naar voedingsfrequenties**
  - Grote groepen, idee over algemene voedingsgewoonten
  - Aantal keren, gemiddelde porties

**BROODMAALTIJDEN: 2. Brood**

Hoe vaak eet u gewoonlijk brood, beschuit en dergelijke bij het ontbijt of een andere broodmaaltijd?

	nooit of minder dan 1 dag per maand	1 dag per maand	2-3 dagen per maand	1 dag per week	2-3 dagen per week	4-5 dagen per week	6-7 dagen per week	Hoeveel op zo'n dag?
wit, bruin volkorenbrood niet besmeerd met vetstof	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> snede(n)
wel besmeerd met vetstof	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> snede(n)
rozijnen-, suikerbrood niet besmeerd met vetstof	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> snede(n)
wel besmeerd met vetstof	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> snede(n)

maart 2009

dioxines

33

## Besmetting met dioxines?

- FAVV
  - Routinecontroles 2003-2006
  - Aantal cijfers staan ter beschikking
- Gemiddelde concentraties in TEQ
  - Voor alle voedingswaren gedefinieerd in de voedselconsumptiepeiling

maart 2009

dioxines

34

## Wat eten zij? gram/dag (mediaan)

Voedsel	adolescent	vrouw	volwassene
Vlees	102	96	84
Vis	14	16	23
Melk en ..	216	233	204
Eieren	8	8	8
Totaal vet	68	68	51

maart 2009

dioxines

35

## (Specifieke voedingsgewoonten) (voorlopig niet in rekening gebracht)

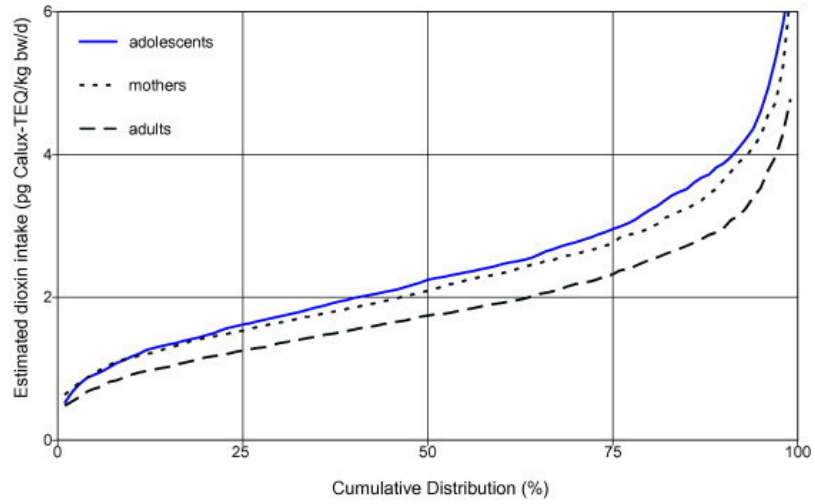
- Eieren
  - Normale circuit
  - Kweker, vrije loop
  - Particulier, vrije loop (20%)
- Paling (meeneemverbod)

maart 2009

dioxines

36

## dioxineinnameverdeling

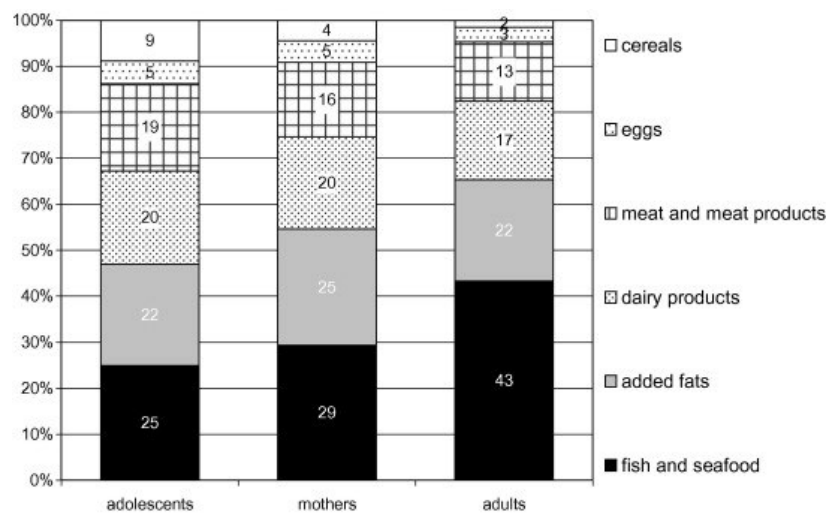


maart 2009

dioxines

37

## Welke voedingsmiddelen?



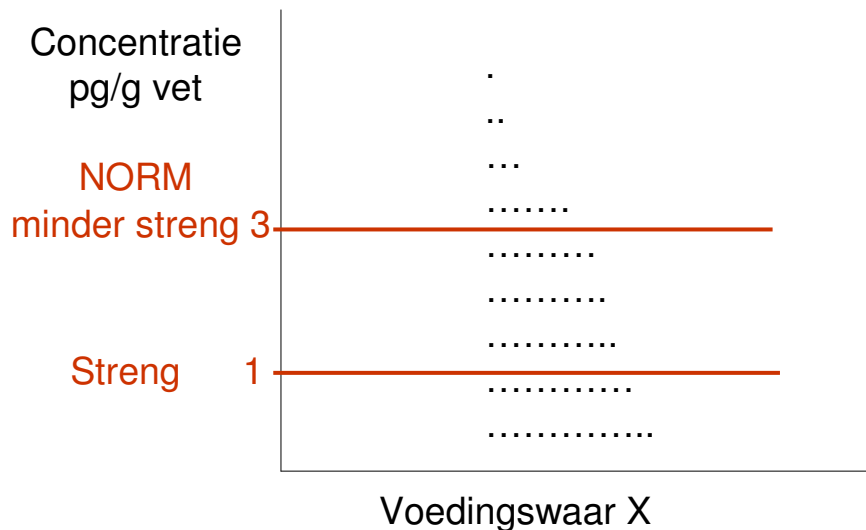
maart 2009

dioxines

38

## *Toegelaten concentraties in voedingswaren*

- Doelstelling is de inname zo laag mogelijk te houden
- Toegelaten concentratie moet een haalbare concentratie zijn
- Kleine, tijdelijke overschrijdingen van de toegelaten concentratie hebben weinig effect op de dagelijkse inname
- Beperkte verhoging van de dagelijkse inname heeft slechts een beperkt effect op de lichaamsbelasting



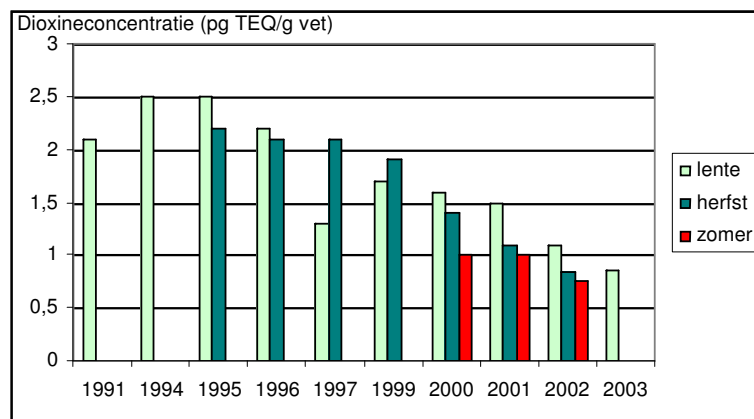
## Europese normen verordening (EG) 2375/2001

voedingswaar	pg TEQ PCDD/F /g vet
Vlees en vleesproducten	1 - 3
Vis	4
Melk	3
Eieren	3
Vetten dier en vis	1 – 3
Plantaardige vetten	0,75

maart 2009

dioxines

41



*Figuur 5: Evolutie van de gemiddelde dioxineconcentratie  
in het vet van koemelk (Vlaanderen, 1991- 2003)*

maart 2009

dioxines

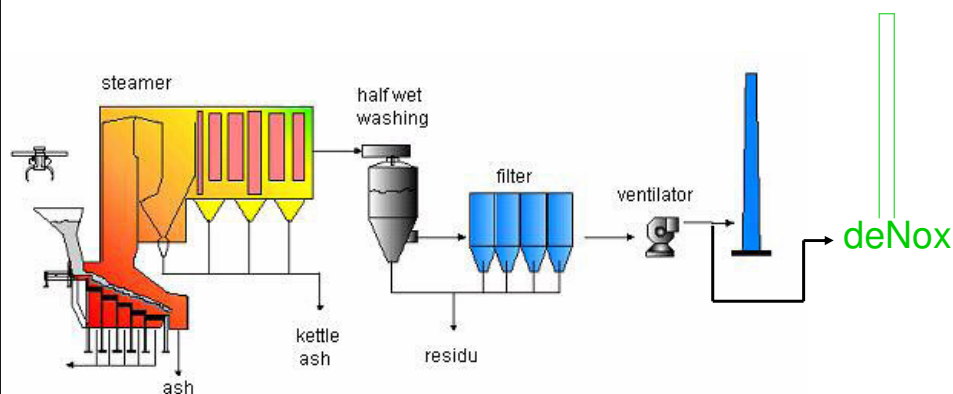
42

## Arbeidsmilieu?

- Verbrandingsoven
- Onderhoudspersoneel
  - Interne supervisie
  - Externe aannemer
- *Exposure to dioxin-like contaminants of maintenance workers during the temporary shut-down of a municipal domestic solid waste incinerator: a case series.*

Raemdonck A, Koppen G, Bilau M, Willems JL  
*Arch Environ Occup Health* 2006;61:115-21

## Algemene structuur



Tabel 5: verschil in CALUX-TEQ vóór en na de onderhoudswerken

Werknemer	CALUX-TEQ (pg /g plasmavet)		
	Voor	Na	Verskil ***
1 **	27	23	-4
2	12	30	8
3	22	35	13
4	20	31	11
5	15	18	3
Gemiddelde ****	17	29	11
standaardafwijking (SD)	4.6	7.3	6.2
standaardfout (SE)	2.3	3.7	3.1
95% confidentie interval	10-25	17-40	1.3-21.2

\*\* werknemer 1 heeft uiteindelijk niet deelgenomen aan de onderhoudswerken

\*\*\* een normale te verwachten variatie van CALUX-analyse resultaten bij herhaalde meting van eenzelfde persoon ligt rond 25%.

\*\*\*\*gemiddelde en confidentie interval voor de 4 werknemers die in de verbrandingsinstallatie zijn gegaan

## Wat met supplementaire, punctuele blootstellingen?

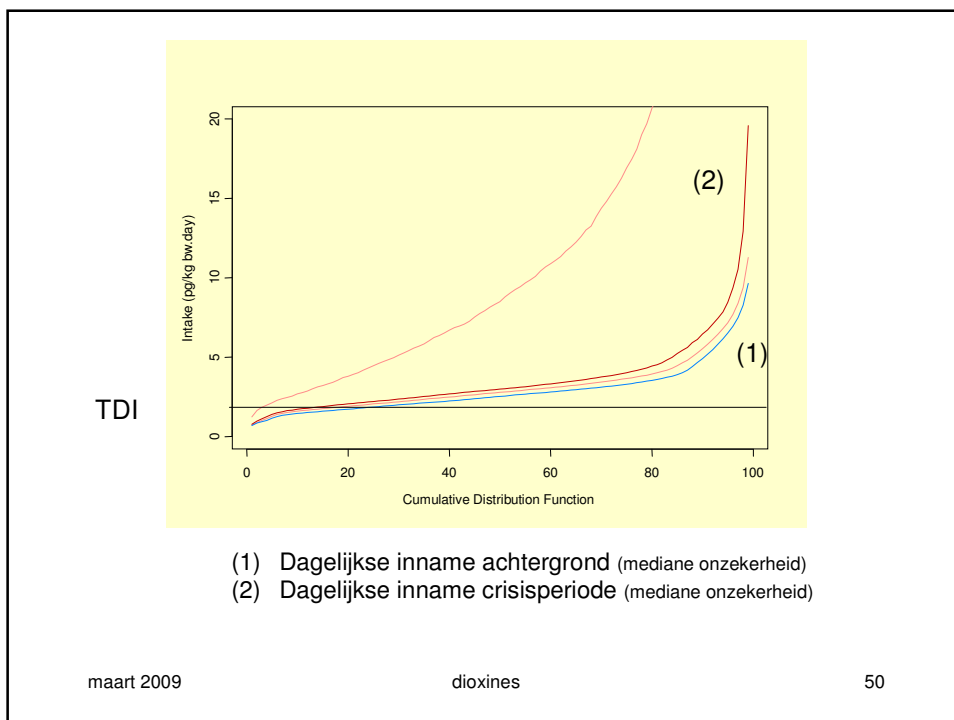
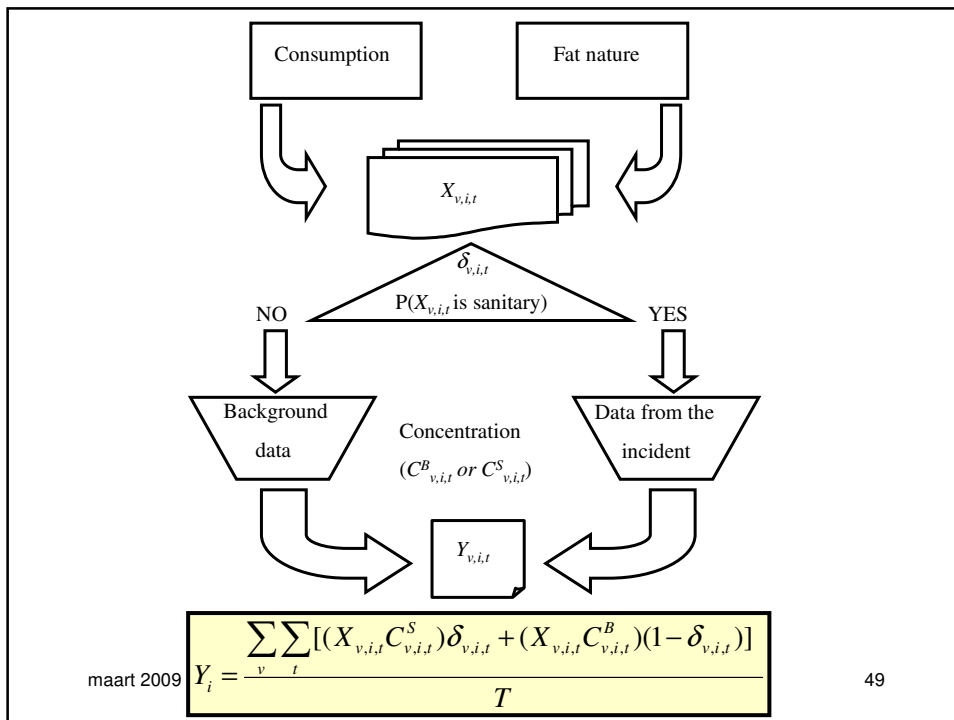
- Januari 19-26: gecontamineerd vet, kippenvoer
- Februari 4: toxiciteit bij de kip
- Maart 18: na uitsluiting andere oorzaken, dioxines?
- April 26: resultaten, sterk positief, waarschuwen van de administratie, opstarten "risicobeheer"
- Einde Mei: publiek gemaakt, incident wordt crisis. Grootschalige blokkeren van bedrijven, voedsel uit de rekken

## Vragen

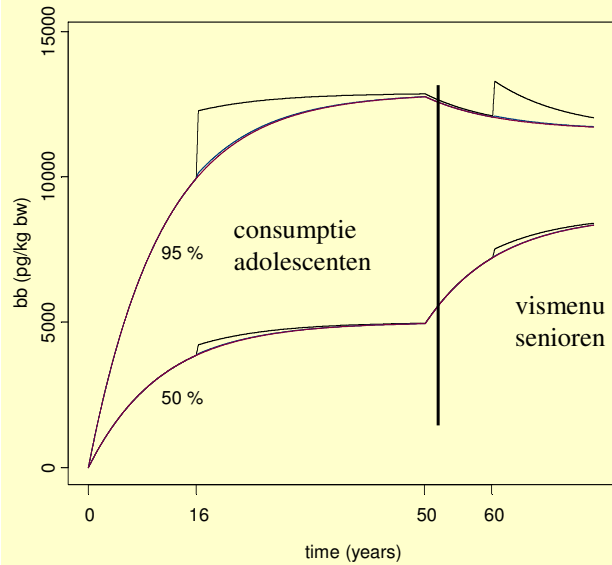
- Hoe groot was de inname in vergelijking met de achtergrond inname?
- Heeft dit de lichaamsbelasting doen toenemen?
- Heeft dit een effect gehad op de volksgezondheid?

## Hoe groot was de blootstelling?

- Vorig onderzoek: deterministische bepaling:
  - Werken met gemiddelde concentraties
- Hier probabilistische combinatie (Monte Carlo analyse)
  - Gebruik van alle individuele data
  - Gedetailleerde voedselconsumptie gegevens, 7 dagen, 745 voedingswaren, vetgehalte en oorsprong (341 adolescenten)
  - Inbouwen van variabiliteit en onzekerheid



## Gewijzigde lichaamsbelasting



maart 2009

51

## Cijfermatig,

Oorsprong	ng TEQ/kg lichaamsgew
Vlaanderen, op basis meting	5 – 9,2 (gemiddelden)
Vlaanderen, op basis model	3,9 - 7,2 (medianen)
Seveso, zone A	90 (mediaan)
Seveso, zone B	25 (mediaan)
Yusho	45 - 3000 (individueel)

maart 2009

dioxines

52

## Algemene conclusies (1)

- Dioxines zijn wijd verspreid in de natuur, de blootstelling er aan gebeurt in hoofdzaak via de voeding
- Vet en vethoudende voedingswaren zijn de voornaamste bron
- Op dit ogenblik is de dagelijkse inname voor meer dan de helft van de bevolking gelijk of hoger dan de getolereerde dagelijkse inname

## Algemene conclusies (2)

- Heeft het incident van 1999 een invloed gehad op de volksgezondheid?
- Op basis van modelmatig onderzoek: waarschijnlijk beperkt.
- Correct antwoord vereiste gedetailleerd, uitgebreid epidemiologisch onderzoek
- Voorstellen werden geformuleerd
- Overheid weigerde
  
- Latere incidenten veel beperkter