

Actueel rapport over reproductietoxische stoffen

Literatuuronderzoek

Europese Waarnemingspost voor risico's

Samenvatting

Auteurs:

Dit rapport is opgesteld door de volgende onderzoekers:

Klaus Kuhl, Kooperationsstelle Hamburg IFE, Duitsland

Het hoofd rapport is opgesteld door onderzoekers van drie instellingen:

- Dr. Ellen Schmitz-Felten en Klaus Kuhl (taakleider), Kooperationsstelle Hamburg IFE, Duitsland;
- Dr. Karin Sørig Hougaard, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, Denemarken;
- Dr. Katarzyna Miranowicz-Dzierżawska, Centralny Instytut Ochrony Pracy: Państwowy Instytut Badawczy, Polen

Dit rapport is getoetst door:

- Professor Dr. György Ungváry, National Labour Office, Hongarije;
- Dr. Ferenc Kudász, National Labour Office, Hongarije

Projectmanagement Dr. Elke Schneider - Europees Agentschap voor veiligheid en gezondheid op het werk (EU-OSHA)

Dit rapport is opgesteld in opdracht van het Europees Agentschap voor veiligheid en gezondheid op het werk (EU-OSHA). De inhoud ervan, inclusief alle meningen en/of conclusies, zijn uitsluitend van de auteurs en komen niet noodzakelijkerwijs overeen met de opvattingen van EU-OSHA.

**Europe Direct is een dienst die u helpt
antwoorden te vinden op al uw vragen over de
Europese Unie.**

Gratis nummer (*):

00 800 6 7 8 9 10 11

(*). Sommige providers van mobiele-telefoniediensten geven geen toegang tot 00 800-nummers of brengen hier kosten voor in rekening.

Meer informatie over de Europese Unie vindt u op internet (<http://europa.eu>). Bibliografische gegevens zijn te vinden aan het einde van deze publicatie.

Luxemburg: Bureau voor publicaties van de Europese Unie, 2016

ISBN: 978-92-9496-224-9

doi:10.2802/87916

© Europees Agentschap voor veiligheid en gezondheid op het werk, 2016

Overneming met bronvermelding toegestaan.

Inhoudsopgave

Lijst van tabellen	5
1 Inleiding.....	6
2 Algemeen overzicht	6
2.1 Reikwijdte van het rapport	6
2.2 Definities	7
3 Wettelijke situatie.....	10
3.1 Basisinformatie	10
3.2 Specifieke wetgeving is schaars.....	11
3.3 Kwetsbare werknemers	11
3.4 Richtlijn betreffende zwangere werkneemsters, werkneemsters die onlangs zijn bevallen en vrouwen die borstvoeding geven	11
4 Reproductietoxische stoffen	12
4.1 Registratie en beoordeling van en autorisatie en beperkingen ten aanzien van chemische stoffen (REACH)	12
4.2 Grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling voor reproductietoxische stoffen?.....	14
4.3 Metalen	16
4.4 Organische oplosmiddelen	17
4.5 Epoxyharsen	19
4.6 Pesticiden	19
4.7 Polychloorbifenylen, polychloordibenzo-p-dioxinen en polychloordibenzofuranen	20
4.8 Farmaceutische stoffen.....	21
4.9 Stofdeeltjes	23
4.10 Hormoonontregelaars	26
4.11 Discussie	29
5 Reproductietoxische risico's: niet-chemische factoren.....	35
5.1 Biologische agentia.....	35
5.2 Fysieke factoren.....	37
5.3 Psychosociale factoren	42
6 Gecombineerde blootstelling	43
6.1 Mengsels van oplosmiddelen	43
6.2 Stress en chemische stoffen.....	44
6.3 Chemische stoffen en langdurig zitten.....	44
6.4 Beheer en preventie.....	44
7 Preventie.....	44
7.1 Voorbeelden uit lidstaten	44
8 Conclusies en aanbevelingen.....	47

8.1 Wettelijk kader	48
8.2 Beperkte kennis over blootstellingen en effecten	50
8.3 Beroepsziekten	51
8.4 Langetermijneffecten	52
8.5 Niet-chemische reproductietoxische stoffen	54
8.6 Preventie	55
8.7 Slotopmerkingen	59
9 Literatuur	60
10 Aanvullende informatie	66
11 Bijlagen	67
11.1 Begrippenlijst	67
11.2 Lijst van afkortingen	68
11.3 Aanvullend verstrekt materiaal in de bijlage van het rapport	69

Lijst van tabellen

Tabel 1: Processen en effecten/eindpunten	8
Tabel 2: Biologische agentia die voortplantingsgevaar opleveren voor werknemers	35
Tabel 3: Grenswaarden voor blootstelling aan elektromagnetische velden	38
Tabel 4: Samenvatting van conclusies over het testen en evalueren van schadelijke voortplantings- en ontwikkelingseffecten	52
Tabel 5: Aanbevelingen voor preventie	57

1 Inleiding

Dit document is de samenvatting van een uitgebreid rapport dat in opdracht van het Europees Agentschap voor veiligheid en gezondheid op het werk (EU-OSHA) werd opgesteld over effecten op de voortplantings- en ontwikkelingsgezondheid en blootstelling op het werk om een empirische basis te leggen voor toekomstige activiteiten op dit gebied, met inbegrip van aanbevelingen voor beleid, onderzoek, monitoring en de praktijk. De identificatie van kennishiaten moet bijdragen aan het focussen van toekomstig onderzoek en het ontwikkelen van verbeterde preventiemethoden, en tegelijkertijd de resultaten toegankelijker maken voor het midden- en kleinbedrijf (MKB). Het bewustzijn, de kennis en het begrip van reproductietoxische risico's is vrij gering, vooral op bedrijfsniveau.

De belangrijkste doelgroep van het rapport zijn onderzoekers en beleidsmakers op het gebied van veiligheid en gezondheid op het werk (OSH), terwijl de paragrafen over preventieve maatregelen van bijzonder belang zullen zijn voor OSH-specialisten binnen bedrijven.

De voorlopige resultaten zijn besproken tijdens een workshop in Parijs die werd georganiseerd door EU-OSHA in samenwerking met het Franse Agentschap voor voedsel, milieu en veiligheid en gezondheid op het werk (ANSES) ter stimulering van het debat over risico's op de werkplek voor de voortplanting, en ter ondersteuning van een constructieve dialoog tussen de belanghebbenden over de aanpak van preventie. De workshop werd bijgewoond door ongeveer 60 deelnemers uit verschillende EU-lidstaten. De presentaties en discussies zijn beschikbaar op de website van EU-OSHA en zijn opgenomen in het hoofdrapport (EU-OSHA, 2014).

Het vermogen tot voortplanting van werknemers kan worden beïnvloed door gevaarlijke chemische stoffen, pesticiden en farmaceutische stoffen, evenals door biologische, fysieke en psychosociale factoren. Deze risicofactoren kunnen ervoor zorgen dat werknemers in het geheel geen kinderen kunnen krijgen, of ze kunnen effect hebben op het nageslacht van werknemers en zo de toekomst van onze samenleving in gevaar brengen. Het probleem van risico's op de werkplek voor de voortplanting verdient daarom meer aandacht dan het momenteel krijgt.

Gegevens over de blootstelling van werknemers aan risico's zijn schaars en onvolledig. Uit gegevens van de SUMER-enquête uit 2003 blijkt dat 180.000 van de 29,5 miljoen werknemers in Frankrijk werden blootgesteld aan drie reproductietoxische stoffen die waren opgenomen in het onderzoek: lood (en derivaten), dimethylformamide en cadmium (en derivaten) (Guignon en Sandret, 2005). Volgens een vakbondsenquête die in 2005 in Madrid werd uitgevoerd in vier sectoren (chemicaliën, niet-metallische minerale producten, metaalbewerking, en levensmiddelen en drank), werden werknemers blootgesteld aan tot wel 31 producten die giftig zijn voor de ontwikkeling van het embryo, 23 producten die giftig zijn voor de voortplanting en 40 mogelijke hormoonontregelaars (Rubio *et al.*, 2005; Vogel, 2009).

Een significant deel van het werknemersbestand wordt derhalve blootgesteld aan reproductietoxische stoffen en in het bijzonder aan stoffen waarvan vermoed wordt dat ze een hormoonontregelende werking hebben. Effecten op de voortplanting verdienen speciale aandacht van alle belanghebbenden om het algehele welzijn van iedereen die betrokken is bij beroepsactiviteiten in stand te houden, niet alleen voor de huidige generatie, maar ook voor toekomstige generaties.

2 Algemeen overzicht

2.1 Reikwijdte van het rapport

Veel gevaren op de werkplek hebben invloed op de voortplanting, waaronder organische en anorganische chemische stoffen (bijv. oplosmiddelen, pesticiden, zware metalen en farmaceutische stoffen), evenals biologische, fysieke, ergonomische en psychosociale factoren. Het hoofdrapport onderzoekt deze factoren en hun effecten vanuit een OSH-perspectief, grotendeels op basis van overzichtsartikelen.

Het rapport kijkt niet alleen naar chemische stoffen, hoewel men hier vaak als eerste aan denkt in verband met gevaren op de werkplek die de voortplanting beïnvloeden. Ook blootstelling op de werkplek aan biologische, fysieke, ergonomische en psychosociale factoren komt aan bod. Sommige opkomende risico's, zoals risico's die worden veroorzaakt door synthetische nanomaterialen en

hormoonontregelaars (EDC's), worden ook behandeld, evenals gecombineerde effecten. Het hoofdrapport bevat een overzichtstabel met voorbeelden van de verschillende groepen stoffen, factoren, omstandigheden en de daarmee samenhangende effecten en eindpunten.

De identificatie van alle mogelijke risicofactoren in de werkomgeving die samenhangen met de voortplantings- en ontwikkelingsgezondheid, viel echter buiten de reikwijdte van het rapport. In plaats daarvan worden voorbeelden van kenmerkende typen chemische stoffen en andere relevante factoren beschreven, en worden typische kwesties gepresenteerd die de aandacht verdienen van degenen die betrokken zijn bij het verbeteren van de werkomgeving.

In de afgelopen 20 jaar is het ziekteverzuim onder zwangere werkende vrouwen in veel landen toegenomen. Er is sprake van een toename van zwangerschapscomplicaties en ontwikkelingsproblemen. Een groeiend aantal aspirant-ouders kan geen kinderen krijgen en laat zich behandelen voor onvruchtbaarheid. Er wordt bijvoorbeeld geschat dat in Denemarken 10-15% van de paren met een kinderwens niet binnen een jaar zwanger weet te raken. Hoewel de trend dat paren wachten tot ze ouder zijn voordat ze een gezin starten een factor is, kunnen sommige van deze problemen worden toegeschreven aan gevaren op de werkplek.

In OSH-wetgeving wordt bijzondere aandacht besteed aan zwangerschap en de effecten op het ongeboren kind. Hoewel de focus van preventie op de werkplek grotendeels op vrouwen heeft gelegen, en dan met name op zwangere vrouwen, is er sprake van toenemende zorgen en onderzoeksinspanningen met betrekking tot de mannelijke vruchtbaarheid. Sinds 1993 zijn er aanwijzingen van een toename van bepaalde misvormingen van mannelijke geslachtsdelen en zaadbalkanker. In een onderzoek onder jonge Finse mannen ontdekten Jørgensen en collega's bijvoorbeeld dat het aantal zaadcellen bij jonge Finnen laag en dalende was. Bovendien hadden jongere Finnen die rond 1980 waren geboren een 8-10 maal hogere incidentie van zaadbalkanker dan mannen die rond 1950 waren geboren (Jørgensen *et al.*, 2011). Een van de meest waarschijnlijke verklaringen is dat hormoonachtige stoffen, waarvan sommige in de werkomgeving voorkomen, van invloed zijn op de voortplantingsgezondheid voor en na de geboorte (Storgaard en Bonde, 2003).

Er zijn ook andere meer recent ontdekte factoren met betrekking tot vrouwen, zoals een gewijzigde aanvang van de overgang, die door Lawson en collega's worden geïdentificeerd als een opkomend probleem (Lawson *et al.*, 2006).

Naast de klassieke genmutaties die tot misvormingen leiden, vereisen sommige recent beschreven overervingsmechanismen geen veranderingen in het DNA, maar kunnen zij de expressie van DNA veranderen en leiden tot erfelijke veranderingen die aan de volgende generaties kunnen worden doorgegeven. De term 'epigenetica' verwijst naar dergelijke erfelijke veranderingen in de genexpressie. Zo heeft transgenerationale epigenetische overerving zich ontwikkeld tot een nieuw terrein voor onderzoek naar voortplantingstoxiciteit op de werkplek. De focus ligt momenteel vooral op EDC's als de omgevingsstoffen die transgenerationale erfelijke modificaties veroorzaken (Rissman en Adli, 2014).

Het rapport bevat daarom een hoofdstuk over hormoonontregelaars.

2.2 Definities

Voortplanting is een meerstapsproces dat bestaat uit de productie van kiemcellen (gametogenese), bevruchting, innesteling van de bevruchte eicel (zygote), ontwikkeling van het embryo en de foetus, bevalling en postnatale ontwikkeling tot aan de puberteit. Dit proces kan worden verstoord door verschillende endogene (interne) en exogene (externe) factoren. Een aantal agentia en factoren kan op vele manieren de normale voortplantings- en ontwikkelingsprocessen beïnvloeden, waaronder:

- direct letsel aan de mannelijke en vrouwelijke voortplantingscellen, waardoor onvruchtbaarheid of verminderde vruchtbaarheid wordt veroorzaakt;
- inductie van stofwisselingsstoornissen in het lichaam van de moeder, waardoor veranderingen in de interne homeostase en verminderde rijping van het embryo worden veroorzaakt;

- abnormale perioden van embryogenese¹ en organogenese²;
- een direct toxisch effect op de foetus³;
- factoren die invloed hebben op de bevalling (weeën en geboorte);
- factoren die invloed hebben op de vroege stadia van de postnatale ontwikkeling van een baby;
- factoren die invloed hebben op de latere postnatale ontwikkeling van het nageslacht;
- transgenerationale factoren.

Technische termen worden uitgelegd in de Begrippenlijst in bijlage 9.1 van het hoofdrapport.

Deze factoren kunnen leiden tot letsel aan of het afsterven van voortplantingscellen, het overlijden van de embryo of foetus in de baarmoeder, ontwikkelingsstoornissen, zoals abnormale ossificatie (botvorming), verminderde lichamelijke ontwikkeling, functionele beperkingen van systemen en organen, of enzymatische deficiënties (Tabel 1).

Tabel 1: Processen en effecten/eindpunten

Beïnvloede processen	Effecten/eindpunten	Voorbeelden
Productie van kiemcellen (gametogenese)	Direct letsel aan de mannelijke en vrouwelijke voortplantingscellen, waardoor onvruchtbaarheid of verminderde vruchtbaarheid wordt veroorzaakt	<ul style="list-style-type: none"> • Menstruele disfunctie: onregelmatige menstruatie en het stoppen van menstruatiecycli • Vertraagde conceptie • Erectiestoornissen en ejaculatieproblemen
Libido	Premature reproductieve senescentie (biologische veroudering)	<ul style="list-style-type: none"> • Verminderde spermakwaliteit, laag aantal beweeglijke zaadcellen
Bevruchting, innesteling van de bevruchte eicel	Inductie van stofwisselingsstoornissen in het lichaam van de moeder, waardoor veranderingen in de interne homeostase en verminderde rijping van het embryo worden veroorzaakt	<ul style="list-style-type: none"> • Spontane abortussen • Miskramen bij partners van blootgestelde mannen of gerelateerde geboortefwijkingen • Masculinisering van vrouwelijke foetussen en feminisering van mannelijke foetussen
Embryonale en foetale ontwikkeling	Een direct toxisch effect op de foetus Abnormale periode van embryogenese en organogenese	<ul style="list-style-type: none"> • Aangeboren cryptorchisme (afwezigheid van één of beide testes van het scrotum bij geboorte) • Laag geboortegewicht
Bevalling en borstvoeding	Initiatie van premature baarmoedercontracties door verhoogde cortisolniveaus ten	<ul style="list-style-type: none"> • Vroeggeboorte • Blootstelling via de moedermelk

¹ De menselijke embryogenese is een complex proces dat plaatsvindt gedurende de eerste acht weken na de bevruchting. Week 1 tot week 8 worden gezien als de embryonale ontwikkelingsperiode.

² Organogenese is de vorming van organen en orgaansystemen; aan het einde van de embryonale periode zijn alle orgaansystemen herkenbaar.

³ Week 9 tot week 37 van een zwangerschap worden gezien als de foetale ontwikkelingsperiode. Het zich ontwikkelende kind staat bekend als een foetus.

Beïnvloede processen	Effecten/eindpunten	Voorbeelden
	gevolge van fysieke of psychologische stressoren Toxische effecten van stoffen, met inbegrip van stoffen die vrijkomen uit vetweefsel	
Postnatale ontwikkeling Ontwikkeling tot de puberteit	Effecten op de latere postnatale ontwikkeling van het nageslacht	<ul style="list-style-type: none"> • Verhoogd risico op kanker gedurende de kindertijd • Verhoogde kans op het ontwikkelen van allergieën • Hartmisvormingen, hart- en vaatziekten • Zaadbalkanker
Transgenerationale effecten	Genetisch bepaalde erfelijke effecten	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes, obesitas • Effecten op de neurologische ontwikkeling

Bron: samengesteld door de auteurs van het rapport en de projectmanager.

De meest gedetailleerde definities van deze effecten worden uiteengezet voor chemische stoffen (zie ook paragraaf 4.2.).

Bij het instellen van grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling (OEL's) gebruikt het betreffende comité op Europees niveau (Wetenschappelijk Comité inzake grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling (SCOEL)) de volgende definities:

- Vruchtbaarheid omvat de processen die ten grondslag liggen aan het mannelijke en vrouwelijke vermogen om zwangerschap te doen ontstaan. Bij de beoordeling van effecten op de vruchtbaarheid houdt het SCOEL rekening met

"nadelige effecten op libido, seksueel gedrag, spermatogenese/oögenese, elke verstoring van de hormonale activiteit of fysiologische parameters die het vermogen om te bevruchten beïnvloedt, evenals schadelijke effecten op de vruchtbaarheid zelf en op de ontwikkeling van de bevruchte eicel tot en met de innesteling".

(SCOEL, 2013, p. 24)

- In de ruimste betekenis heeft ontwikkelingstoxiciteit betrekking op elk effect dat de zwangerschap en een normale ontwikkeling verstoort, zowel voor als na de geboorte. Het omvat embryotoxische/foetotoxische effecten (zoals een verlaagd lichaamsgewicht, vertraagde groei en ontwikkeling, orgaantoxiciteit, dood, abortus), structurele defecten (teratogene effecten), functionele defecten, peri- en postnatale defecten en een verstoorde postnatale geestelijke of fysieke ontwikkeling tot en met de normale puberale ontwikkeling.

(SCOEL, 2013, p.24)

Definities die sterk vergelijkbaar zijn met degene die door het SCOEL worden gehanteerd, worden gebruikt in het wereldwijd geharmoniseerd systeem voor de indeling en etikettering zoals toegepast in de recente EU-verordening betreffende de indeling, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels (CLP) (Europees Agentschap voor chemische stoffen, 2013). Dit behandelt bijvoorbeeld premature reproductieve senescentie, hetgeen niet specifiek wordt vermeld in de SCOEL-definities, maar waarschijnlijk valt onder de omschrijving "elke verstoring van de hormonale activiteit of fysiologische parameters die het vermogen om te bevruchten beïnvloedt" (SCOEL, 2013).

Teratogene effecten (die geboortefwijkingen bij mensen veroorzaken) vormen een gevaar voor de gezondheid waarvoor niet langer een afzonderlijke indeling bestaat in de recente indelingswetgeving van de EU (CLP-verordening 2008). In plaats daarvan worden ze gezien als ontwikkelingstoxische stoffen, waarbij ontwikkelingstoxiciteit binnen de gevarenklasse van de voortplantingstoxiciteit valt. Teratogene stoffen worden ingedeeld voor voortplantingstoxiciteit in het algemeen en voor ontwikkelingstoxiciteit in het bijzonder.

Er is een afzonderlijke paragraaf aan lactatie gewijd. Hoewel schadelijke effecten op of via lactatie zijn opgenomen onder voortplantingstoxiciteit, is er sprake van een afzonderlijke indeling. Op deze wijze kan een specifieke gevarenaanduiding over dit effect worden verstrekt voor moeders die borstvoeding geven.

De bekende inductie van genetisch bepaalde erfelijke effecten bij het nageslacht wordt behandeld in de gevarenklasse van mutageniteit voor kiemcellen. Deze gevarenklasse betreft vooral stoffen die mutaties in de ei- of zaadcellen (kiemcellen) van vrouwen en mannen kunnen veroorzaken, dan wel aan het nageslacht kunnen worden doorgegeven.

3 Wettelijke situatie

3.1 Basisinformatie

Het regelgevend kader van de EU dekt, in principe, alle soorten risico's op de werkplek voor de voortplanting, waaronder fysieke, chemische, biologische en organisatorische risico's, door middel van algemene dan wel specifieke bepalingen (bijv. richtlijnen voor zwangere of zogende vrouwen of jonge werknemers). Zelfs richtlijnen die niet direct aan OSH gerelateerd zijn, zoals de richtlijn betreffende de arbeidstijd, kan bijdragen aan het voorkomen van risico's voor voortplantingsfuncties.

Er is ook sprake van EU-beleid en -wetgeving die niet specifiek op werksituaties gericht is, maar die van invloed kan zijn op de blootstelling van werknemers aan toxische stoffen, zoals wetgeving voor chemische stoffen (bijv. REACH) of milieubescherming.

De Europese kaderrichtlijn inzake veiligheid en gezondheid op het werk (Richtlijn 89/391 EEG) bevat de verplichting voor de werkgever om de veiligheid en gezondheid van werknemers voor elk werkgerelateerd aspect te waarborgen en om risicobeoordelingen uit te voeren en preventieve maatregelen te nemen (Europese Raad, 1989) waarbij een bepaalde hiërarchie moet worden gevolgd:

1. uitsluiting (met inbegrip van vervanging): de verwijdering van gevaren van de werkplek of de aanzienlijke vermindering ervan;
2. technische maatregelen: betere ontwerpen of wijzigingen aan installaties, apparatuur, ventilatiesystemen en processen die blootstelling verminderen;
3. administratieve maatregelen: maatregelen die de manier waarop het werk wordt gedaan veranderen, met inbegrip van de timing van het werk, beleid en andere regels, en werkmethoden zoals standaarden en bedieningsprocedures (met inbegrip van training, beheer, onderhoud van apparatuur en persoonlijke hygiëne);
4. persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM): middelen die worden gedragen door individuen ter vermindering van de blootstelling, zoals het contact met chemische stoffen of de blootstelling aan lawaai.

In situaties waarin er geen duidelijke methode bestaat om een gevaar te beheersen, of indien de wetgeving niet specifiek is, moeten bedrijven advies inwinnen bij arboprofessionals, zoals arbeidshygiënisten of veiligheidsprofessionals. In ieder geval zijn de kaderrichtlijn en haar belangrijkste vereisten nog steeds van toepassing, dat wil zeggen risicobeoordeling, de toepassing van beheersmaatregelen in een bepaalde hiërarchie, de verzorging van preventieve diensten, voorlichting en opleiding van werknemers, raadpleging van werknemers of hun vertegenwoordigers, en toezicht op de gezondheid.

3.2 Specifieke wetgeving is schaars

Hoewel de kaderrichtlijn zeer strenge eisen aan de veiligheid en gezondheid van werknemers stelt, worden schadelijke factoren voor de voortplanting en ontwikkeling niet specifiek genoemd. De Europese wetgevers hebben echter ingezien dat er behoefte is aan meer specifieke richtlijnen ter aanvulling van de algemene bepalingen, met inbegrip van richtlijnen die betrekking hebben op:

- chemische en biologische agentia;
- fysieke factoren;
- psychosociale problemen;
- kwetsbare groepen.

Het hoofdrapport besteedt aandacht aan stoffenwetgeving met een focus op OSH (waaronder de OEL-instelling), wetgeving met relevantie voor OSH, zoals REACH (waaronder een vergelijking tussen OEL's en afgeleide doses zonder effect (DNEL's)), en de geharmoniseerde indeling (CLP). Het rapport bespreekt ook wetgeving inzake oplosmiddelen, biociden, pesticiden en regelgeving met betrekking tot EDC's.

Er is echter nauwelijks specifieke regelgeving die van toepassing is op risico's op de werkplek voor de voortplantingsfunctie, het voortplantingsstelsel en die effecten op de ontwikkeling veroorzaken. Hieronder vatten we die onderdelen van de wetgeving samen die specifieke bepalingen bevatten en bespreken we welke onderwerpen ze wel behandelen en welke hiaten hierin zijn aangetroffen.

3.3 Kwetsbare werknemers

Een belangrijk deel van de specifieke wetgeving heeft betrekking op kwetsbare werknemers. De conventies en richtlijnen van de Internationale Arbeidsorganisatie (IAO) betreffende jonge werknemers, zwangere werknemers, werknemers die onlangs zijn bevallen en vrouwen die borstvoeding geven, worden beschreven in het rapport.

3.4 Richtlijn betreffende zwangere werknemers, werknemers die onlangs zijn bevallen en vrouwen die borstvoeding geven

De EU-richtlijn betreffende de bescherming van werknemers tijdens de zwangerschap, na de bevalling en tijdens de lactatie (Richtlijn 92/85/EEG) onderkent een breed scala aan omstandigheden die een risico kunnen vormen voor nieuwe en aanstaande moeders. De richtlijn biedt niet alleen leidraden voor de beoordeling van risico's met betrekking tot chemische stoffen, maar ook met betrekking tot fysieke en biologische agentia en ergonomische, fysieke en psychosociale factoren. De richtlijn bevat specifieke bepalingen inzake nachtarbeid, zwangerschapsverlof, prenatale onderzoeken, arbeidsrechten en bescherming tegen discriminerend ontslag.

De betreffende werknemers mogen in geen enkel geval worden verplicht werkzaamheden te verrichten waarbij zij volgens de beoordeling het risico lopen op blootstelling aan factoren die hun veiligheid of gezondheid, of de veiligheid of gezondheid van hun nageslacht, in gevaar brengen. Deze agentia, factoren en arbeidsomstandigheden worden gedefinieerd in bijlage II van de richtlijn. Zo moeten de lidstaten ervoor zorgen dat zwangere werknemers niet verplicht worden om nachtdiensten te werken in geval van een medische indicatie (mits een medisch attest wordt overlegd).

De richtlijn moet als basis dienen voor een risicobeoordeling van alle activiteiten die werknemers tijdens de zwangerschap of lactatie kunnen ondernemen, en daarmee samenhangende maatregelen moeten worden vastgesteld om deze risico's te vermijden. Werknemers moeten op de hoogte worden gesteld van de resultaten van de risicobeoordeling en van de maatregelen die moeten worden genomen (bijv. aanpassing van de arbeidsomstandigheden, overplaatsing naar een andere baan of het verlenen van verlof).

De Europese Gemeenschap heeft een richtsnoer ter ondersteuning van de uitvoering van de richtlijn gepubliceerd (Europese Commissie, 2000). Er is gesuggereerd dat de richtlijn en het bijbehorende richtsnoer mogelijk moeten worden aangepast om veranderingen in de blootstelling op de werkplek en werkpraktijken te weerspiegelen. De risico's van het lassen hebben bijvoorbeeld uitsluitend betrekking op niet-ioniserende elektromagnetische straling en niet op lasdeeltjes.

4 Reproductietoxische stoffen

Risico's voor de voortplanting en ontwikkeling kunnen uitsluitend als zodanig worden herkend indien zij goed zijn onderzocht. Wat betreft chemische stoffen bestaat er op dit moment een grote discrepantie tussen het aantal chemische stoffen dat wordt gebruikt en het aantal chemische stoffen waarvan de voortplantingstoxiciteit is beoordeeld (Lawson *et al.*, 2003). Dit verklaart wellicht ook het feit dat op actuele lijsten van reproductietoxische stoffen, die juridisch bindend zijn binnen de Europese Unie, slechts ongeveer 150 chemische stoffen zijn opgenomen (met inbegrip van pesticiden) die zijn ingedeeld als reproductietoxische stoffen (categorie 1A: stoffen waarvan bekend is dat ze effecten op de voortplanting veroorzaken bij de mens, en categorie 1B: stoffen waarvan verondersteld wordt dat zij toxisch zijn voor de menselijke voortplanting) onder de duizenden chemische stoffen die voorkomen op de lijsten met ingedeelde stoffen⁴ (Milieu en RPA, 2013). Een lijst van reproductietoxische stoffen en stoffen die toxisch zijn voor de ontwikkeling is opgenomen in het hoofdrapport. Deze omvat een grote verscheidenheid aan stoffen die aanwezig zijn in vele industriële producten, zoals verf, kleefmiddelen of schoonmaakmiddelen, maar ook in producten die worden gebruikt in dienstverlenende sectoren zoals de gezondheidszorg of kapperszaken, waar het bewustzijn van de daaraan verbonden risico's laag kan zijn.

In de volgende paragrafen leggen we uit hoe de reproductietoxische eigenschappen en ontwikkelingseffecten van chemische stoffen worden beoordeeld, en hoe deze beoordeling is opgenomen in specifieke wetgeving, zoals de regelgeving voor chemische stoffen. Ter illustratie van deze eigenschappen presenteren we een aantal geselecteerde voorbeelden van stoffen waarvoor deze effecten zijn beoordeeld en het bewijs dat er beschikbaar is. Aan het eind van dit hoofdstuk worden conclusies getrokken over de stand van de kennis en worden de hiaten geïdentificeerd.

In het volledige rapport worden meer chemische stoffen besproken, maar in deze samenvatting worden enkele voorbeelduitkomsten gepresenteerd die het brede scala van chemische factoren illustreren dat voortplantingsstoornissen en problemen met de ontwikkelingsgezondheid kan veroorzaken.

4.1 Registratie en beoordeling van en autorisatie en beperkingen ten aanzien van chemische stoffen (REACH)

De REACH-verordening biedt een kader voor het doorgeven van informatie over gevaarlijke chemische stoffen tussen de verschillende schakels van de toeleveringsketen. Onder REACH moeten fabrikanten en degenen die chemische stoffen in de handel brengen in een hoeveelheid boven een bepaald minimum de stoffen registreren. De wetgeving volgt een gefaseerde aanpak: hoe groter de hoeveelheid van een chemische stof die door één enkele registrant in de handel wordt gebracht of geproduceerd, des te eerder de uiterste registratiedatum is en des te strenger de eisen zijn.

⁴ Bijlage VI bij Verordening 1272/2008 (CLP-verordening) bevat overzichten van de geharmoniseerde indeling en etikettering voor reproductietoxische stoffen en bepaalde andere stoffen of groepen van stoffen die juridisch bindend zijn binnen de EU. De geharmoniseerde indeling en etikettering van gevaarlijke stoffen wordt jaarlijks geactualiseerd door middel van een "aanpassing aan de technische vooruitgang (ATP)" door de Europese Commissie. Een Excel-tabel met alle actualiseringen van de geharmoniseerde indeling en etikettering van gevaarlijke stoffen is beschikbaar op de website van het Europees Agentschap voor chemische stoffen.

4.1.1 Testvereisten voor chemische stoffen

Voor chemische stoffen die in hoeveelheden van 10 ton per jaar of meer in de handel worden gebracht, zijn standaard dierproeven vereist met betrekking tot de voorplanting, mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid, en pre- en postnatale ontwikkeling van het nageslacht, mogelijk ook met inbegrip van testen op ontwikkelingsimmunotoxiciteit en neurotoxiciteit. Die testen kunnen echter worden aangepast ('weggelaten') door gebruik te maken van een bewijskrachtbenadering, of van tests die werden uitgevoerd met chemisch verwante stoffen, of van aanpassingen op basis van blootstelling.

Vereisten voor testmethoden worden ook gereguleerd op basis van hoeveelheid, d.w.z. de jaarlijks geproduceerde of geïmporteerde hoeveelheid van elke chemische stof. De hoeveelheidsklasse wordt geacht de verwachte blootstelling te weerspiegelen. In deze regels op basis van hoeveelheid worden geen rigoureuze tests op voortplantingstoxiciteit vereist totdat behoorlijk hoge niveaus worden bereikt. De minimale testvereisten voor elke hoeveelheidsklasse kunnen echter voor afzonderlijke gevallen worden verscherpt als andere verplichte testen reden tot zorg geven (Piersma, 2013). Meer informatie hierover is te vinden in een meer recente publicatie over teratologische testen in het kader van REACH (Barton, 2013) en in ECHA-richtsnoeren (ECHA, 2015). De testvereisten worden gedetailleerd uiteengezet in het hoofdrapport, met inbegrip van de testvereisten van de Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (OESO) en hun toepassing op de hoeveelheidsklasse in REACH. Het hoofdrapport bespreekt ook de implicaties van nieuwe ontdekkingen zoals het transgeneratie-effect en het gebrek aan gegevens over blootstelling. Met betrekking tot de reproductietoxische effecten van chemische stoffen zijn echter maar zeer weinig eindpunten opgenomen in de testvereisten.

Zeer zorgwekkende stoffen

Onder REACH kan een lidstaat of het Europees Agentschap voor chemische stoffen ook voorstellen om een stof te identificeren als een zeer zorgwekkende stof. Tot op heden is een aantal stoffen voorgesteld door lidstaten vanwege reproductieve eindpunten. De vermelding van een stof als een zeer zorgwekkende stof (SVHC) door het Europees Agentschap voor chemische stoffen (ECHA) is de eerste stap in de procedure voor de beperking van een of alle toepassingen van een chemische stof. In deze gevallen mogen de stoffen niet langer gebruikt worden, behalve indien zij het autorisatieproces met goed gevolg doorlopen, hetgeen inhoudt dat de risico's afdoende kunnen worden beheerst (artikel 60.2). Autorisatie kan echter uitsluitend worden verleend voor dergelijke stoffen als wordt aangetoond dat de sociaaleconomische voordelen zwaarder wegen dan de risico's en er geen geschikte alternatieve stoffen of technieken zijn (artikel 60.4) (Europese Commissie, 2011). De eerste lijst van SVHC's werd gepubliceerd op 28 oktober 2008 en de lijst is vele malen bijgewerkt (na de actualisering op 20 juni 2016 bevat de lijst in totaal 169 SVHC's), terwijl er ook een lijst van SVHC's in voorwerpen bestaat. Wanneer een stof in de lijst wordt opgenomen, geeft ECHA opdracht tot een technisch rapport waarin de beschikbare informatie over de productie, invoer, het gebruik en vrijkomen van de stof, alsmede mogelijke alternatieven worden geanalyseerd. Op basis van dit rapport beslist ECHA om al dan niet over te gaan tot prioriteitstelling van de stof, wat in feite inhoudt om al dan niet aan te bevelen aan de Europese Commissie om de stof toe te voegen aan bijlage XIV van de REACH-verordening, waardoor voor het gebruik ervan autorisatie is vereist.

Een gebrek aan gegevens over en beoordelingen van gezondheidseffecten leidt tot een gebrek aan bescherming

Hoewel de registratie onder REACH naar verwachting de kennis over schadelijke effecten van chemische stoffen en de algehele kwaliteit van de gegevens over gevaarlijke stoffen zal verbeteren, wordt de aanpak op basis van hoeveelheidsklasse als problematisch gezien, omdat deze resulteert in een gebrek aan gegevens over chemische stoffen die in kleine hoeveelheden worden geproduceerd. Daarnaast zijn er met betrekking tot de reproductietoxische effecten van chemische stoffen slechts enkele eindpunten van voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit opgenomen in de testvereisten. Voor veel van de veronderstelde effecten op de voortplanting bestaan er geen evaluatiemethoden (effecten op het mannelijke voortplantingssysteem, veel effecten (met name langetermijneffecten) op het nageslacht, effecten op het immuunsysteem en de stofwisseling, effecten op de menopauze, een vroegere aanvang van de puberteit, transgeneratie-effecten, enz.), hetgeen betekent dat de verplichting voor registranten tot het opstellen van blootstellingsscenario's en eventuele DNEL's (een

dosis zonder effect onder REACH) hierop niet van toepassing is, aangezien er geen systemen zijn om deze effecten te beoordelen. Deze beperkingen zijn niet algemeen bekend, zelfs onder OSH-professionals, waardoor de kans bestaat op wijdverbreide onderschatting van risico's op de werkplek voor de voortplanting.

Fabrikanten en importeurs moeten derhalve het voorzorgsbeginsel⁵ overwegen als hiaten in de gegevens zijn vastgesteld of worden vermoed.

De kandidatenlijst voor autorisatie onder REACH stimuleert inspanningen om de schadelijke effecten van reproductietoxische stoffen te verminderen door het gebruik ervan te beperken, maar het ontwikkelen van de lijst is een traag proces. Na acht jaar bevat de lijst bevat ongeveer 169 vermeldingen, waarvan slechts enkele reproductietoxisch zijn.

4.2 Grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling voor reproductietoxische stoffen?

Grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling (OEL's) voor gevaarlijke stoffen bieden belangrijke informatie voor risicobeoordeling en -beheer. Met betrekking tot reproductietoxische stoffen is er echter sprake van beperkingen en hiaten die in aanmerking moeten worden genomen en moeten worden aangepakt.

Definities en instelling van grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling

Het Wetenschappelijk Comité inzake grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling (SCOEL) van de EU heeft de methoden beschreven die het comité toepast bij het instellen van OEL's en haar overwegingen omvatten ook effecten op het nageslacht. De doelstelling is

"de blootstelling via de ademhaling zodanig te beperken dat zelfs regelmatig terugkerende blootstelling gedurende het hele beroepsleven op geen enkel moment nadelige effecten op de gezondheid van de blootgestelde personen en/of hun nageslacht zal hebben"

(SCOEL, 2013, p. 8).

In principe moeten grenswaarden dan ook een ongeboren kind en toekomstige generaties beschermen. Beschikbare gepubliceerde informatie over schadelijke effecten voor de voortplanting wordt door het SCOEL in aanmerking genomen bij de afleiding van grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling voor chemische stoffen op de werkplek, maar voor veel stoffen zijn dergelijke gegevens ontoereikend of niet aanwezig. Het SCOEL maakt in haar documenten meestal melding van dit gebrek aan gegevens.

Gezondheidskundige OEL's kunnen uitsluitend worden ingesteld in die gevallen waarin een evaluatie van alle beschikbare wetenschappelijke gegevens tot de conclusie leidt dat het mogelijk is om een duidelijke drempelwaarde voor de dosis te identificeren waaronder blootstelling aan de betreffende stof naar verwachting geen schadelijke effecten zal opleveren (Bertazzi, 2010).

Voor stoffen waarvoor geen veilige drempelwaarde bestaat (bijv. kankerverwekkende stoffen) worden in veel landen geen aanbevolen OEL's vastgesteld, maar wordt aanbevolen dat, indien zij niet kunnen worden uitgesloten, de concentratie zo laag mogelijk wordt gehouden. In andere landen, zoals Duitsland en Nederland, worden aanbevolen grenswaarden voor blootstelling ingesteld op basis van het concept

⁵ Het voorzorgsbeginsel is uitgewerkt in artikel 191 van het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie (VWEU). Het betreft een aanpak van risicobeheer waarbij geldt dat als de mogelijkheid bestaat dat een bepaald beleid of een bepaalde handeling schade kan toebrengen aan het publiek of het milieu en er nog geen wetenschappelijke consensus over de kwestie bestaat, het betreffende beleid of de betreffende handeling niet moet worden nagestreefd. Zodra meer wetenschappelijke informatie beschikbaar komt, dient de situatie opnieuw te worden beoordeeld. Het regelgevend kader van de EU voor chemische stoffen (REACH) is gebaseerd op het voorzorgsbeginsel, en hetzelfde geldt voor de algemene EU-verordening inzake de levensmiddelenwetgeving (Verordening (EG) nr. 178/2002). Een mededeling van de Commissie over het voorzorgsbeginsel (COM (2000) 1 definitief van 2 februari 2000) informeert belanghebbenden hoe de Commissie het principe wil toepassen.

In bredere zin stelt het voorzorgsbeginsel (of de voorzorgsaanpak) van risicobeheer dat in geval van een dreiging van schade aan de menselijke gezondheid of het milieu voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen, zelfs als sommige oorzaak-gevolgrelaties wetenschappelijk niet volledig zijn vastgesteld. De bewijslast dat er geen schadelijke gevolgen zijn, ligt bij degenen die een handeling ondernemen die risico's kan veroorzaken.

van een aanvaardbaar risico, gewoonlijk in het bereik van 10^{-2} tot 10^{-5} , al naargelang het risico de frequentie van wijzigingen in de gezondheidstoestand gedurende een jaar of gedurende een heel leven betreft (Czerczak, 2004). Op de workshop van het EU-OSHA in 2014 in Parijs werd geconstateerd dat er een voortgaande discussie gaande is over de vraag of voor reproductietoxische stoffen al dan niet een drempelwaarde moet worden gehanteerd.

Volgens een onderzoek van het EU-OSHA naar OEL's voor kankerverwekkende, mutagene en voor de voortplanting giftige (CMR) stoffen zijn er verschillende benaderingen voor voortplantingsrisico's, OEL's en regelgeving met betrekking tot zwangere werknemers. Met uitzondering van gemeenschappelijke Europese OEL's stelt iedere lidstaat zijn eigen nationale OEL's in (EU-OSHA, 2009a).

Vanwege het ingewikkelde vaststellingsproces zijn slechts voor een beperkt aantal van de stoffen die momenteel op de werkplek worden gebruikt OEL's ingesteld. Veel beschikbare gegevens met betrekking tot de mens ondersteunen geen schatting van dosis-respons- of dosis-effectrelaties voor de beroepsmatige blootstelling aan chemische stoffen.

4.2.1 Gebrek aan gegevens en onzekerheidsfactoren

Beroepsmatige grenswaarden worden voorspeld uitgaande van de huidige stand van de kennis. Dit is logisch, aangezien grenswaarden een deskundige evaluatie op basis van wetenschappelijke gegevens zullen weerspiegelen. De beschikbare gegevens zijn echter vaak onvolledig, en extrapolatie van de resultaten van dierproeven die bedoeld zijn voor het instellen van grenswaarden van concentraties die veilig zijn voor de mens zorgen voor diverse twijfels (Gromiec en Czerczak, 2002). Veel van de hierboven beschreven gezondheidseffecten (ontwikkelings- en voortplantingseffecten), zogenoemde eindpunten, worden niet meegenomen in de overwegingen in het standaardproces voor het instellen van waarden van chemische stoffen omdat er geen test-/evaluatiemethoden bestaan.

Als er geen toxicologisch onderzoek wordt aangevraagd door bijv. REACH, zal de kennis niet toenemen tenzij er actie wordt ondernomen door andere instanties (SCOEL, 2013). Academische instellingen voeren grote, goed opgezette prospectieve epidemiologische onderzoeken uit om te kijken naar effecten bij lage blootstelling (bijv. betaald door nationale onderzoeksfinanciering), maar gewoonlijk duurt het lang voordat de resultaten zijn verwerkt en resulteren in een herbeoordeling van de regelgeving (bijv. van beroepsmatige grenswaarden). Het actualiseren van wetgeving is op zich een langzaam proces en zorgt voor verdere vertraging tussen het moment van vaststelling van nieuwe gegevens en de implementatie van beschermende maatregelen voor werknemers. Dit geldt zelfs wanneer nieuwe bevindingen erop wijzen dat er sprake is van schadelijke effecten bij veel lagere doses dan eerder werd voorzien. Een voorbeeld hiervan is de zeer geringe marge tussen de effectniveaus en biologische grenswaarden voor lood, die slechts twee keer zo hoog zijn als de geschatte numerieke drempelwaarde voor effecten op de mannelijke vruchtbaarheid, hoewel een groot aantal werknemers nog steeds aan lood en loodverbindingen wordt blootgesteld. Er is daarom een meer flexibele aanpak van de herbeoordeling van OEL's nodig, waarmee snel kan worden gereageerd op nieuwe gegevens die wijzen op schadelijke effecten bij lagere blootstellingswaarden dan eerder waargenomen.

Gewoonlijk wordt de aanbevolen grenswaarde voor blootstelling ook afgeleid van slechts één meetbaar toxisch effect, dat als de meest gevoelige van de waargenomen veranderingen wordt gezien en van belang is voor een normale werking van het lichaam (Czerczak, 2004). Het is dus niet zeker dat OEL's daadwerkelijk zijn ingesteld voor reproductieve eindpunten.

De Werkgroep chemische stoffen van het Raadgevend Comité voor veiligheid en gezondheid op het werk kijkt daarom naar mechanismen om het instellen van OEL's voor stoffen zonder drempelwaarde te verbeteren. Het herhaaldelijk vinden van schadelijke effecten bij blootstellingsniveaus dicht bij of onder de ingestelde OEL's in goed opgezette studies zou kunnen resulteren in herbeoordeling of het opstarten van onderzoeken die specifiek zijn opgezet om het betreffende effect te veroorzaken. Dit is vooral belangrijk voor voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit waaraan anders wellicht geen tests worden uitgevoerd.

Onzekerheidsfactoren en zwangerschap, gameten (zaad- en eicellen)

Er worden in het algemeen lagere onzekerheidsfactoren geaccepteerd wanneer gezondheidkundige grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling worden ingesteld vergeleken met grenswaarden die

worden ingesteld voor het milieu en de bevolking als geheel. Dit is gebaseerd op de onderliggende (maar soms in twijfel getrokken) aanname dat de beroepsbevolking minder variatie in leeftijd en gezondheid vertoont dan de algemene bevolking. Daarnaast is er sprake van een onrealistische veronderstelling met betrekking tot de mate waarin bewaking en controle plaatsvindt van de blootstelling aan chemische stoffen op de werkplek (Fairhurst, 1995). Tijdens de zwangerschap stelt een vrouw haar foetus echter bloot aan risico's op de werkplek. Dit zorgt voor een toename van de variatie in leeftijd en mogelijk ook gezondheidstoestand, aangezien foetussen in sommige gevallen gevoeliger zijn voor blootstelling aan chemische stoffen dan volwassenen. In sommige gevallen kan toxisch letsel ook omkeerbaar zijn bij volwassenen, terwijl eenzelfde blootstelling tot blijvende effecten kan leiden wanneer deze plaatsvindt gedurende de foetale ontwikkeling. Eén reden hiervoor is dat er sprake is van intense celdeling en -differentiatie in de zich ontwikkelende foetus, wat een geheel andere omgeving is dan een meer statisch (d.w.z. volwassen) weefsel (Larsen, 2001). Dit geldt in zekere mate ook voor gameten (zaad- en eicellen), aangezien dit de voorlopers van conceptie zijn. Bovendien is er meestal sprake van een grotere blootstelling op de werkplek dan in de algemene samenleving. Er is gesuggereerd dat werknemers soms "de 'kanaries' of 'poortwachters' zijn, die als eersten de gezondheidseffecten vertonen die kunnen worden verwacht bij een bredere blootstelling van de gemeenschap" (McDiarmid en Gehle, 2006).

Er kan worden geconcludeerd dat zelfs als er een OEL geldt voor een reproductietoxische stof, dit niet noodzakelijkerwijs betekent dat deze bescherming biedt tegen de effecten op de voortplanting (EU-OSHA, 2009a). Er moet een groter bewustzijn voor dit feit worden gekweekt onder werknemers, en ook bij het grote publiek.

4.3 Metalen

Metalen en metalloïden behoren tot de chemische stoffen waarvoor de voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit is bestudeerd in epidemiologische onderzoeken en ook bij proefdieren, en diverse metalen zijn ingedeeld als ontwikkelingstoxische stoffen (d.w.z. dat ze een risico vormen voor de ontwikkeling van de foetus). Het valt buiten het bestek van het rapport om de voortplantingstoxiciteit van alle metalen op de werkplek te beschrijven. In plaats hiervan worden lood en loodverbindingen in meer detail besproken als illustratieve voorbeelden van enkele relevante kwesties.

4.3.1 Lood als voorbeeld van een reproductie- en ontwikkelingstoxische stof

Lood is een van de meest bestudeerde en meest ernstige beroepsgevaaren. Lood wordt sinds de Tweede Wereldoorlog in toenemende hoeveelheden gebruikt in diverse Europese landen. Momenteel wordt veruit de grootste hoeveelheid lood verbruikt bij de productie en recycling van batterijen en accu's, maar blootstelling treedt bijvoorbeeld ook op in de bouw en sloop en bij het smelten en de verwerking van schroot. Lood komt voor in verschillende vormen, waaronder organische, en blootstelling vindt meestal plaats door inademing van loodhoudend stof. Na absorptie hoopt lood zich op in het lichaam, waarbij de halfwaardetijden in verschillende weefsels variëren van enkele dagen tot enkele jaren. Onder de algemene bevolking is het bloedloodgehalte ongeveer 2-10 µg/dl, maar bloedloodgehalten van meer dan 60 µg/dl zijn niet ongewoon, in het bijzonder bij blootgestelde mannelijke werknemers. Lood wordt gemakkelijk overgedragen van de moeder naar de foetus.

Bij mannen verandert lood de eigenschappen van zaadcellen en vermindert het de vruchtbaarheid bij gematigd hoge bloedspiegels. Het SCOEL schat dat de drempelwaarde van het bloedloodgehalte voor effecten op de mannelijke vruchtbaarheid in de regio van 40 µg/dl ligt. De resultaten van enkele recente epidemiologische onderzoeken wijzen er echter op dat lood invloed heeft op de mannelijke vruchtbaarheid bij aanzienlijk lagere bloedloodgehalten, maar epidemiologische onderzoeken om deze bevinding nader op te helderen zijn binnen de Europese Unie blijkaar niet in gang gezet.

Er is slechts zeer weinig onderzoek verricht naar de vrouwelijke vruchtbaarheid in relatie tot de blootstelling aan lood. Bij vrouwen zou vastgelegd lood vrij kunnen komen tijdens de zwangerschap en het kind zou hieraan blootgesteld kunnen worden tijdens de foetale ontwikkeling en lactatie. Vooral dit laatste is zorgwekkend, aangezien het zenuwstelsel zeer gevoelig is voor loodtoxiciteit na de geboorte.

Het foetale zenuwstelsel loopt waarschijnlijk het grootste risico wanneer de bloedloodgehalten van de moeder worden verhoogd ten gevolge van beroepsmatige blootstelling. Het SCOEL concludeerde in 2002 dat een vaste drempelwaarde voor effecten op de foetale ontwikkeling van het zenuwstelsel niet kan worden bepaald.

De Europese Commissie heeft een bindende grenswaarde voor beroepsmatige blootstelling van 0,15 mg lood/m³ ingesteld, berekend over een 40-urige werkweek, en een bindende biologische grenswaarde van 70 µg lood/dl. Er is opgemerkt dat er hierdoor geen onzekerheidsmarge is tussen de dosis zonder effect en de grenswaarde (in het bloed) voor beroepsmatige blootstelling en een groot aantal Europese landen legt lagere biologische grenswaarden op. De Duitse MAK-commissie maakt bijvoorbeeld onderscheid tussen werknemers in het algemeen (max. bloedloodgehalten van 40 µg/dl) en vrouwen in de vruchtbare leeftijd (d.w.z. jonger dan 45 jaar) in het bijzonder (max. bloedloodgehalte van 10 µg/dl) om het potentiële risico voor de foetus te minimaliseren.

Zoals werd opgemerkt in de bovengenoemde workshop van het EU-OSHA in Parijs, wordt de OEL voor lood momenteel beoordeeld, en worden ondanks de technologische vooruitgang veel werknemers nog steeds blootgesteld aan lood en loodverbindingen (EU-OSHA, 2014).

4.4 Organische oplosmiddelen

Organische oplosmiddelen omvatten een aantal verbindingen met verschillende chemische structuur die tot verschillende chemische groepen behoren. Tot de aromatische koolwaterstoffen behoren bijvoorbeeld chemische stoffen zoals benzeen, toluen en xylenen; de eerste is een bestanddeel van brandstoffen, de andere twee worden aangetroffen in verf. Trichloorethyleen, koolstoftetrachloride en dichloormethaan zijn gechlorideerde koolwaterstoffen, die steeds minder worden gebruikt vanwege hun toxische eigenschappen. Koolwaterstoffen, glycolethers en aceton worden wel nog steeds op grote schaal gebruikt in de industrie. De fysische eigenschappen van deze verbindingen, zoals hun oplosbaarheid in water en lipiden en hun gewoonlijk lage verdampingstemperatuur, maken het waarschijnlijk dat ze in het lichaam worden opgenomen door inademing en/of via de huid.

Hieronder worden enkele voorbeelden gegeven van effecten die in de literatuur zijn beschreven voor deze stoffen.

Vanwege het wijdverbreide gebruik van oplosmiddelen is het aantal potentieel blootgestelde werknemers relatief groot. Oplosmiddelen worden voornamelijk gebruikt in mengsels; onderzoeken hebben daarom vaak betrekking op mengsels van oplosmiddelen, vooral als het om een epidemiologische benadering op basis van beroep gaat. Hoewel dit het moeilijker maakt om de effecten terug te voeren tot specifieke stoffen, is het meer representatief voor de werkelijke blootstelling op de werkplek.

Hoewel niet altijd volledige gegevens beschikbaar zijn om het verband tussen blootstelling aan specifieke oplosmiddelen en reproductieve afwijkingen te beoordelen, is men het erover eens dat de verbindingen van deze groep chemische stoffen voortplantingsstoornissen bij de mens veroorzaken. Daarom zijn beschermende maatregelen om beroepsmatige blootstelling te verminderen noodzakelijk en **wordt bijzondere bescherming van zwangere vrouwen tegen de effecten van blootstelling aan deze stoffen nodig geacht**.

Het rapport bevat een tabel met aanbevelingen over de indeling van organische oplosmiddelen met betrekking tot effecten op de vruchtbaarheid, ontwikkelingstoxiciteit en lactatie, zoals vastgesteld door de Nederlandse Gezondheidsraad (Nederlandse Gezondheidsraad, zonder datum).

Organische oplosmiddelen kunnen significante effecten op de mannelijke vruchtbaarheid hebben.

De chemische verbinding 2-ethoxyethanol **tast de mannelijke vruchtbaarheid aan** door een vermindering van het aantal zaadcellen in het sperma. Er zijn verschillende onderzoeken waaruit blijkt dat 2-methoxyethanol, methanol, styreen en xyleen verschillende reproductieve afwijkingen bij proefdieren kunnen veroorzaken. Een sterk gonadotoxisch agens is ethyleenglycolmethylether, wat een verlaging van het aantal spermatozyten en testikelatrofie (verschrompelen) veroorzaakt.

Daarnaast werd in deze onderzoeken een significante correlatie waargenomen tussen beroepsmatige blootstelling aan gemengde organische oplosmiddelen en de tijd die het duurt voordat conceptie plaatsvindt (tijd tot zwangerschap (TTP)).

Effecten op de vrouwelijke voortplantingsfuncties

De literatuur geeft aan dat **stoornissen van de menstruatiecyclus** vaker voorkomen in populaties vrouwen die zijn blootgesteld aan toluen, xyleen, styreen en formaldehyde. Deze resultaten moeten echter met voorzichtigheid worden betracht, omdat bij de analyse van de blootstellingseffecten niet altijd is gekeken naar eventuele versturende factoren (bijv. stress, leeftijd, sociaal-economische omstandigheden, algehele gezondheid, voeding, verslavingen, enz.), en evenmin naar de concentraties van deze stoffen op de werkplek.

Bij vrouwen die waren blootgesteld aan benzeen en homologen van benzeen, alsmede aan styreen en trichloorethyleen, werd een verhoogde incidentie van onregelmatige en langere, vaak hevige en pijnlijke, menstruatiebloedingen waargenomen. Onregelmatige menstruatie werd ook waargenomen bij vrouwen die werkzaam zijn in de raffinage- en rubberindustrie. Chronisch alcoholmisbruik wordt ook als giftig voor de voortplanting gezien.

Effecten op de foetus

Uit onderzoek blijkt ook dat ethyleenglycol ethers (2-methoxyethanol en 2-ethoxyethanol) **teratogene effecten bij dieren** hebben. Intra-uteriene groeivertraging wordt veroorzaakt door butaan-2-on, trichloorethyleen, xyleen en toluen.

Een aantal onderzoeken heeft aangetoond dat het risico op een spontane abortus hoger is bij vrouwen die zijn blootgesteld aan organische oplosmiddelen. In deze onderzoeken is echter bijvoorbeeld het soort oplosmiddel of het type industrie waarin de blootgestelde vrouwen werkzaam waren niet geanalyseerd. Ondanks het ontbreken van bepaalde gedetailleerde informatie over de blootstelling van werkneemsters werd in de onderzoeken geconcludeerd dat er een **oorzakelijk verband bestaat tussen blootstelling aan organische oplosmiddelen en een verhoogd risico op spontane abortus bij vrouwen**. Er is ook een **mogelijk verband tussen de blootstelling van mannen en de frequentie van miskramen bij hun partners**.

Sommige onderzoeken laten ook zien dat de frequentie van geboorteafwijkingen bij het nageslacht van vrouwen die waren blootgesteld aan organische oplosmiddelen tijdens de zwangerschap (vooral tijdens het eerste trimester) hoger is dan in de populatie van pasgeboren kinderen van vrouwen die niet aan dergelijke omstandigheden waren blootgesteld. Een **hogere incidentie van geboorteafwijkingen bij pasgeborenen** werd ook gevonden wanneer de vaders beroepshalve waren blootgesteld aan organische oplosmiddelen die werden gebruikt om verf te verdunnen.

Een ander onderzoek liet zien dat er een significante correlatie bestond tussen het optreden van spontane abortussen en beroepsmatige blootstelling aan mengsels van organische oplosmiddelen, en dat deze correlatie toenam met toenemende blootstellingsniveaus aan organische oplosmiddelen.

Vanwege het wijdverbreide gebruik van oplosmiddelen is het aantal potentieel blootgestelde werknemers relatief groot. De fysische eigenschappen van deze verbindingen, zoals hun oplosbaarheid in water en lipiden en de gewoonlijk lage verdampingstemperatuur, maken het waarschijnlijk dat ze in het lichaam worden opgenomen door inademing en/of via de huid.

4.4.1 Glycolethers

Glycolethers zijn een groep oplosmiddelen op basis van alkylethers van ethyleenglycol die vaak gebruikt worden in verf, inkt, lakken en reinigingsmiddelen. Deze oplosmiddelen hebben gewoonlijk een relatief hoog kookpunt, evenals de gunstige oplosmiddelkenmerken van laagmoleculaire ethers en alcoholen. Daarom verdampen ze langzaam, maar kunnen ze de huid vrij gemakkelijk binnendringen.

Sommige glycolethers en hun acetaten hebben schadelijke effecten op de voortplanting en ontwikkeling veroorzaakt in diersoorten die via verschillende toedieningsroutes werden blootgesteld. De verbindingen met de kortste ketenlengte zijn het meest toxisch. Bij werknemers van productiebedrijven is blootstelling

aan ethyleenglycol ethers in verband gebracht met een **verhoogd risico op miskramen, geboortefwijkingen, subfertiliteit en een verlengde menstruatiecyclus** (Chapin en Sloane, 1997).

Verschillende onderzoeken naar diverse glycol ethers suggereren de volgende effecten:

- verminderde vruchtbaarheid en een verhoogd risico op spontane abortus voor vrouwelijke werknemers; daarnaast zijn gevallen van genitale afwijkingen bij jongens in verband gebracht met beroepsmatige blootstelling van de moeder aan 2-methoxyethylacetaat gedurende de zwangerschap;
- een verminderde spermakwaliteit bij schilders in scheepswerven, metaalgieters, werknemers in de chemische industrie en werknemers in de halfgeleiderindustrie; in latere onderzoeken naar minder toxische glycol ethers werd een laag aantal beweeglijke zaadcellen gevonden.

De blootstelling van vrouwelijke werknemers aan deze chemische stoffen kan voorkomen in de halfgeleiderindustrie, maar ook in sectoren waarin verf, inkt, lakken en reinigingsmiddelen worden gebruikt.

4.4.2 N-methyl-2-pyrrolidon

Deze stof is een krachtig oplosmiddel met een brede oplosbaarheid voor harsen en een grote chemische en thermische stabiliteit. De stof is volledig oplosbaar in water bij alle temperaturen en is ook oplosbaar in de meeste organische oplosmiddelen. De stof wordt gebruikt ter vervanging van vele gechlorideerde oplosmiddelen.

Er is gevonden dat N-methyl-2-pyrrolidon **de zich ontwikkelende foetus schaadt** bij proeven aan zwangere dieren en **toxisch is voor het voortplantingssysteem van mannelijke en vrouwelijke proefdieren** (Hazard Evaluation System and Information System, 2006).

De chemische stof wordt gebruikt in een breed scala aan industriële toepassingen, waaronder proceschemicaliën, technische kunststoffen, coatings, landbouwchemicaliën, elektronica, het afbijten en reinigen van verf, kleefstoffen en pigmentdispersies.

4.5 Epoxyharsen

Epoxyharsen zijn een klasse van reactieve prepolymeren die vernet (uitgehard) kunnen worden met zichzelf of met een grote verscheidenheid aan co-reagentia (d.w.z. verharders). De meest voorkomende en belangrijke klassen worden gevormd door een reactie van epichloorhydrine met bisfenol A (BPA) om diglycidylethers van BPA te vormen.

Epoxyharsen hebben veel verschillende toepassingen. Harsen die worden uitgehard door blootstelling aan ultraviolet licht worden bijvoorbeeld veel gebruikt in vezeloptica, opto-elektronica en tandheelkunde. In industriële toepassingen worden epoxyharsen gebruikt als lijm en voor het maken van laminaten, gietstukken, bevestigingen en mallen. In de elektronica-industrie kunnen epoxyharsen worden gebruikt voor het maken van isolatoren, transformatoren, generatoren en schakelapparatuur.

Onderzoeken suggereren de volgende effecten:

- **testiculaire afwijkingen;**
- **erectiestoornissen en ejaculatieproblemen;**
- **onregelmatige menstruatie en het stoppen van menstruatiecycli.**

Specifieke effecten op vrouwen kunnen mogelijk ook worden toegeschreven aan BPA (zie paragraaf 4.10).

Werknemers worden blootgesteld tijdens de voorbereiding van de productie en verwerking van harsen.

4.6 Pesticiden

Pesticiden fungeren als herbiciden, insecticiden, fungiciden en fumiganten. De meest voorkomende chemische groepen zijn organofosfaten, carbamaten en fenoxherbiciden.

Voor sommige pesticiden (bijv. carbaryl, benomyl, ethyleenthioureum, maneb, zineb en thiram) is voortplantings- en/of ontwikkelingstoxiciteit bij proefdieren aangetoond. **Van veel pesticiden wordt vermoed dat het EDC's zijn**, dat wil zeggen chemische stoffen die kunnen leiden tot een toename van geboortefwijkingen, seksuele afwijkingen en onvruchtbaarheid (zie paragraaf 4.10 voor meer informatie over EDC's). Er is gevonden dat een mengsel van organofosforpesticiden de mannelijke vruchtbaarheid en ontwikkeling van het nageslacht kan schaden. Dit onderzoek liet zien dat het chromatine in menselijk sperma gevoelig is voor blootstelling aan organofosforpesticiden en dat een dergelijke blootstelling kan bijdragen aan ongunstige effecten op de voortplanting (Sánchez-Peña *et al.*, 2004).

Lawson en collega's noemen een onderzoek (Cardinale en Pope, 2003) waarin additieve schadelijke effecten op de voortplanting door anti-androgene fungiciden worden aangetoond (Lawson *et al.*, 2006).

Hoewel in de meeste onderzoeken risicofactoren niet konden worden toegeschreven aan afzonderlijke pesticiden, werden de volgende effecten gesuggereerd:

- **verstoring van mannelijke voortplantingsfuncties;**
- negatieve effecten op de voortplanting bij vrouwen, zoals **spontane abortussen, aangeboren afwijkingen en vroeggeboorte, evenals onvruchtbaarheid en een vertraagde conceptie;**
- **verhoogd risico op een miskraam of geboortefwijkingen bij partners van blootgestelde mannen;**
- **verminderde vruchtbaarheid** ten gevolge van een verminderde spermakwaliteit en een mogelijk lagere testosteronspiegel bij blootgestelde mannen;
- **verminderde foetale groei en ontwikkeling, miskramen;**
- beroepsmatige blootstelling van de moeder aan pesticiden lijkt **het risico op leukemie bij kinderen te verhogen**. Blootstelling aan pesticiden is ook **in verband gebracht met andere soorten kanker** (bijv. lymfomen, kanker van de hersenen en het zenuwstelsel, wilmstumor en Ewing-sarcoom), maar het verhoogde risico kan ook te maken hebben met blootstelling gedurende de kindertijd. Bevindingen voor blootstelling van de vader zijn niet eenduidig.

De volgende sectoren en beroepen kunnen effecten ondervinden: landbouw, kaswerkers, ongediertebestrijders, chemische industrie, pesticideproductie en bloemisten. In het algemeen kunnen mannen en vrouwen die in of in de nabijheid van boerderijen werken of wonen ook effecten ondervinden.

4.7 Polychloorbifenylen, polychloordibenzo-p-dioxinen en polychloordibenzofuranen

Polychloorbifenylen (PCB's) zijn verbindingen met een zeer breed scala van toepassingen die worden gebruikt in vele industrieën vanwege hun gunstige fysisch-chemische eigenschappen; ze worden ook gevormd door de thermische ontleding van industrieel afval in verbrandingsovens. Gesloten systemen worden gebruikt bij warmtewisselingsprocessen, als bestanddeel van smeermiddelen, hydraulische vloeistoffen, en voor de productie van condensatoren en transformatoren in de elektrotechnische industrie. Blootstelling in open systemen kan plaatsvinden wanneer zij worden gebruikt als bestanddeel van weekmakers, drukinkten, andere inkten, kleefmiddelen, kleurstoffen en pesticiden.

Organische chloorverbindingen zijn veel voorkomende verontreinigende stoffen. De bezorgdheid over de schadelijke effecten op de voortplanting van deze verbindingen is gebaseerd op de accidentele blootstelling van mensen en op experimentele onderzoeken. Een aantal onderzoeken aan blootgestelde populaties wijst erop dat **hoge concentraties van persistente organische chloorverbindingen bij mannen een nadelig effect kunnen hebben op de spermakwaliteit en zaadbalkanker kunnen veroorzaken, bij vrouwen afwijkingen in de menstruatiecyclus en spontane abortussen kunnen induceren, en kunnen leiden tot een verlengde conceptietijd (tijd tot zwangerschap), een**

verlaagd geboortegewicht, een scheve geslachtsverhouding⁶, en een gewijzigde leeftijd van seksuele ontwikkeling. Er is echter aanvullend onderzoek nodig om de mogelijke schadelijke effecten van organische chloorverbindingen op de voortplantingsgezondheid van de mens volledig op te helderen.

Ontwikkelingseffecten van langdurige blootstelling werden geëvalueerd in Oost-Slowakije in een regio waar PCB's van een chemische fabriek het omliggende gebied verontreinigden: er werd aangetoond dat er sprake was van een **dosis-responsrelatie tussen blootstelling aan PCB's en defecten in de ontwikkeling van glazuur in het blijvende gebit bij kinderen** (Jan *et al.*, 2007).

4.8 Farmaceutische stoffen

Van sommige geneesmiddelen is bekend dat zij een schadelijk effect hebben op de ontwikkeling van de foetus. Gegevens over de effecten van beroepsmatige blootstelling zijn echter beperkt. Fabrieksmedewerkers in de farmaceutische industrie kunnen worden blootgesteld aan geneesmiddelen, en verpleegkundigen bijvoorbeeld aan pentamidine of ribavirine (antibiotica) wanneer deze aan patiënten worden toegediend als aerosol.

Diethylstilbestrol, een synthetisch oestrogeen dat vroeger werd gebruikt als medicijn om de kans op zwangerschapscomplicaties te verminderen, is een bekend gevaar voor de menselijke voortplanting. In dierproeven hebben sommige geslachtshormonen masculinisering van vrouwelijke foetussen en feminisering van mannelijke foetussen geïnduceerd. Azathioprine, cyclosporine A en een aantal antivirale middelen, zoals acyclovir, ganciclovir en zidovudine, hebben ook schadelijke effecten op de voortplanting (niet gespecificeerd) geïnduceerd in dierproeven. Hieronder worden geselecteerde gegevens gepresenteerd over veel gebruikte farmaceutische stoffen waaraan metingen op de werkplek zijn uitgevoerd.

4.8.1 Anesthesiegassen

Anesthetica zijn geneesmiddelen die worden gebruikt voor het blokkeren of onderdrukken van het pijngevoel bij patiënten die een operatie ondergaan.

In de werkomgeving hebben zorgen met name betrekking op inhalatie-anesthetica. Tot de hedendaagse anesthesiegassen behoren isofluraan, sevofluraan en desfluraan, en distikstofmonoxide. Deze worden aan de (menselijke of dierlijke) patiënt toegediend door inademing en kunnen vrijkomen in de werkatmosfeer. Dit zorgt voor een risico op blootstelling van het personeel, met name in ruimtes zonder ventilatie of apparatuur voor het afvoeren ('afvangen') van anesthesiegassen, tijdens maskeranesthesie en bij het loskoppelen van de gasvoorziening van de patiënten.

Blootstelling vindt vooral plaats in de gezondheidssector, in tandheelkundige klinieken en dierenklinieken. Werknemers worden aan veel lagere gasconcentraties blootgesteld dan de patiënten. Blootstelling kan echter gedurende het hele werkende leven plaatsvinden.

Anesthesiegassen zijn farmaceutische stoffen, maar blootstelling in de werkomgeving wordt gereguleerd door OSH-wetgeving. De specifieke regelgeving en informatievereisten (bijvoorbeeld in de vorm van blootstellingsscenario's en veiligheidsinformatiebladen) voor chemische stoffen gelden niet voor farmaceutische stoffen, en de risico's zijn daardoor mogelijk niet gemakkelijk herkenbaar voor werknemers. Ook hanteren de meeste EU-lidstaten geen OEL's voor anesthetica in de lucht.

In diverse epidemiologische onderzoeken is gekeken naar de mogelijke schadelijke effecten van anesthetica op de voortplanting. In sommige onderzoeken wordt beroepsmatige blootstelling in verband gebracht met bijvoorbeeld een verhoogde kans op spontane abortus, misvormingen en een langere tijd om zwanger te raken. Het is echter moeilijk om afzonderlijke middelen als ontwikkelingstoxische stoffen aan te wijzen, omdat werknemers gewoonlijk worden blootgesteld aan diverse anesthesiegassen. Om de effecten van specifieke anesthesiegassen op de voortplanting en ontwikkeling te beoordelen, is het

⁶ Het aantal geboren jongens ten opzichte van het aantal geboren meisjes.

noodzakelijk om informatie die is verkregen uit dieronderzoeken te evalueren. In veel dieronderzoeken was echter sprake van langdurige blootstelling aan zeer hoge doses gassen, waardoor deze wellicht meer relevant zijn voor patiënten dan voor degenen die zijn blootgesteld op het werk.

In de volgende paragrafen worden isofluraan, sevofluraan en desfluraan, en distikstofmonoxide beschreven als modelverbindingen om enkele van de problemen met betrekking tot inhalatie-anesthetica in de werkomgeving te illustreren.

Reproductietoxiciteit van isofluraan, sevofluraan en desfluraan

Isofluraan, sevofluraan en desfluraan zijn nauw verwante gehalogeneerde ethers. Isofluraan is de meest krachtige van de drie en ook het meest onderzocht. Anesthesie treedt op bij doses boven 12.000 delen per miljoen (ppm). De toxicologische gegevens met betrekking tot sevofluraan en desfluraan zijn beperkt.

Bij inademing worden fluranen snel verspreid over het lichaam en passeren ze de placenta van de moeder naar de foetus vrijwel ongehinderd. Ze worden slechts in geringe mate gemetaboliseerd en hopen zich niet op in lichaamsweefsels. De mogelijke mechanismen die leiden tot hun voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit zijn over het algemeen niet bekend.

De beroepsmatige blootstelling is over het algemeen gedaald in de afgelopen decennia. In ziekenhuizen die moderne systemen gebruiken voor de toediening van inhalatie-anesthetica en voor het afvangen, blijft de blootstelling over het algemeen onder 1-2 ppm. Sommige onderzoeken geven echter aan dat de blootstelling veel hoger kan zijn in dierenklinieken.

Van isofluraan is aangetoond dat het de mannelijke vruchtbaarheid beïnvloedt bij konijnen, maar niet bij muizen. De kwaliteit van de twee beschikbare onderzoeken maakt een gevarenbeoordeling voor dit effect echter niet mogelijk. Onderzoeken naar effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid zijn voor geen van de drie fluranen geïdentificeerd.

Blootstelling van proefdieren tijdens de zwangerschap aan dosisniveaus onder de 4.000 ppm zijn niet in verband gebracht met duidelijke effecten op de zwangerschap of de ontwikkeling van de foetus. Bevindingen bij knaagdieren en niet-menselijke primaten wijzen er echter op dat het foetale zenuwstelsel gevoelig is voor isofluraan. Tot op heden zijn uitsluitend anesthesische dosisniveaus onderzocht. Er is derhalve geen ondergrens voor dit schadelijke effect geïdentificeerd.

Er zijn geen onderzoeken naar borstvoeding geïdentificeerd. Aangezien fluranen slechts in geringe mate worden gemetaboliseerd en zich niet ophopen, wordt er geen blootstelling via de melk verwacht ten gevolge van beroepsmatige blootstelling van de moeder.

Reproductietoxiciteit van distikstofmonoxide

Distikstofmonoxide, of lachgas, wordt al meer dan 150 jaar gebruikt als inhalatie-anestheticum. Het is niet erg krachtig en kan tot wel 70% van de lucht uitmaken die patiënten inademen. Beroepsmatige blootstelling is regelmatig hoger dan 50 ppm op basis van een tijdgewogen gemiddelde over 8 uur en kan pieken van meer dan 2.000 ppm vertonen. Distikstofmonoxide verspreidt zich snel in het lichaam en passeert de placenta gemakkelijk.

In verschillende dieronderzoeken zijn schadelijke effecten gerapporteerd, zoals schade aan het testisweefsel en door de man gemedieerde ontwikkelingstoxiciteit (d.w.z. effecten op de ontwikkeling die zich voordoen in het nageslacht ten gevolge van blootstelling van de vader voorafgaande aan de conceptie). Deze zaken zijn echter nooit goed opgehelderd.

Bij vrouwelijke knaagdieren is aangetoond dat distikstofmonoxide de hormonale regulering van de voortplanting verstoort. Bij anesthesische dosisniveaus remt het de ovulatie. Of dit ook gebeurt bij lagere blootstellingsniveaus is niet onderzocht.

Effecten op de zwangerschap zijn waargenomen in sommige onderzoeken aan proefdieren bij blootstellingsniveaus van 1.000 ppm distikstofmonoxide en hoger gedurende 8 uur/dag en meer. Ontwikkelingsneurotoxiciteit is een probleem wanneer blootstelling plaatsvindt tijdens de zwangerschap. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd die als doel hadden om een dosis zonder effect voor dit eindpunt te identificeren.

Een gebrek aan gegevens maakt het onmogelijk om effecten tijdens de borstvoeding te beoordelen. Distikstofmonoxide verlaat het lichaam snel en hoopt zich niet op; blootstelling via het geven van borstvoeding valt daarom niet te verwachten.

Conclusies

Concluderend is er een algemeen gebrek aan kennis met betrekking tot de voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit van inhalatie-anesthetica. Rond het jaar 2000 zijn isofluraan, distikstofmonoxide, enfluraan en halothaan geëvalueerd op voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit door de Nederlandse Commissie reproductietoxische stoffen. De commissie beviel aan om distikstofmonoxide in te delen als een zorgwekkende stof voor effecten op de vruchtbaarheid en ontwikkeling van de foetus, en halothaan als zorgwekkend voor ontwikkelingstoxiciteit, conform EU-richtlijn 93/21/EEG. Voor andere verbindingen/soorten effecten was geen beoordeling van de indeling mogelijk vanwege een gebrek aan geschikte gegevens.

Gemelde waarnemingen wijzen erop dat isofluraan, sevofluraan en desfluraan, en distikstofmonoxide potentieel de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsfunctie kunnen aantasten. Daarnaast is ontwikkelingsneurotoxiciteit een probleem wanneer blootstelling plaatsvindt tijdens de zwangerschap. Daarom wordt aanbevolen dat deze eindpunten worden beoordeeld in goed opgezette onderzoeken, om de ondergrenzen van effecten te identificeren.

4.8.2 Antineoplastische middelen

Antineoplastische stoffen worden ook wel cytostatica genoemd en zijn geneesmiddelen die worden gebruikt voor chemotherapie.

De reproductietoxiciteit van antineoplastische geneesmiddelen is bekend uit klinisch bewijs van behandelde patiënten (ze onderdrukken celproliferatie). De effecten op verpleegkundigen, of bij vrouwen die werkzaam zijn in farmaceutische bedrijven die antineoplastische geneesmiddelen produceren, zijn onderzocht in een groot aantal epidemiologische onderzoeken. Daarin is het volgende gevonden:

- de effecten bij verpleegkundigen of bij vrouwen die werkzaam zijn in farmaceutische bedrijven die deze stoffen produceren, waren spontane abortus en onvruchtbaarheid;
- hantering van antineoplastische middelen in ziekenhuizen is in verband gebracht met menstruatiestoornissen, subfertiliteit, miskramen, vroeggeboorte, een laag geboortegewicht en geboorteafwijkingen bij kinderen;
- vruchtbaarheidsproblemen bij mannen kunnen mogelijk worden toegeschreven aan antineoplastische geneesmiddelen.

Tot degenen die effecten ondervinden, behoren werknemers in ziekenhuisapotheken, andere ziekenhuiswerknemers, en werknemers in medische praktijken of poliklinische faciliteiten. Werknemers kunnen worden blootgesteld wanneer cytostatica worden toegediend, wanneer medicijnflesjes worden uitgepakt en opgeslagen, tijdens de voorbereiding van cytostatica-infusies voor afzonderlijke patiënten, tijdens vervoer binnen de faciliteit van niet goed verpakte kant-en-klare infusen en afvalproducten van cytostatica (bijv. tussen de apotheek en de afdeling), tijdens de toediening van cytostatica op de afdelingen, bij de omgang met patiënten die cytostaticatherapie ondergaan (zweet, braaksel, afscheidingen) of bij schoonmaakwerkzaamheden.

4.9 Stofdeeltjes

Zorgwekkende deeltjes in werkomgevingen zijn onder meer dieseldeeltjes (DEP's), synthetische nanodeeltjes en deeltjes die vrijkomen bij het lassen. Op deze soorten deeltjes ligt ook de nadruk in dit rapport. Deeltjes kunnen bijvoorbeeld ook worden aangetroffen in omgevingstabaksrook en uitlaatgassen van benzinemotoren. Zeer kleine deeltjes gedragen zich op dezelfde wijze als chemische stoffen in een gas of damp, en inademing is de belangrijkste blootstellingsroute.

Het meest relevante kenmerk van deeltjes is hun grootte en in het bijzonder hun diameter. Deeltjes die in het verkeer worden gegenereerd worden meestal aangeduid als fijne ($< 2,5 \mu\text{m}$) en ultrafijne deeltjes ($< 0,1 \mu\text{m}$). Fijne en ultrafijne (nano)deeltjes worden bij inademing diep in de longen afgezet en worden zeer langzaam verwijderd. Eenmaal in de longen kunnen de deeltjes ontstekingen induceren.

Deeltjes kunnen de voortplanting en ontwikkeling op verschillende mogelijke manieren beïnvloeden. Bij inademing kunnen ze ontstekingen en oxidatieve stress veroorzaken in de luchtwegen en de resulterende ontstekingsmediatoren kunnen de voortplanting en foetale ontwikkeling schaden. Toxiciteit kan ook optreden ten gevolge van toxische stoffen die aan de deeltjes zijn gebonden. Tot slot kunnen bij het vrijkomen van deeltjes in de bloedstroom directe effecten op voortplantingsorganen, de placenta of de ontwikkeling van de foetus niet worden uitgesloten.

4.9.1 Synthetische nanodeeltjes

Nanodeeltjes zijn deeltjes met een grootte van tussen 1 en 100 nanometer. Het ontwikkelen van nanodeeltjes kan resulteren in nieuwe eigenschappen dankzij de mogelijkheid om de atoomstructuur, vorm en oppervlaktecoatings te ontwerpen en controleren. De toxiciteit kan derhalve verschillen van die van het bulkmateriaal. De regelgeving voor synthetische nanodeeltjes volgt momenteel echter die voor alle andere chemische stoffen in de werkomgeving (d.w.z. deeltjes op nanoschaal worden op dezelfde wijze gereguleerd als het bulkmateriaal). Voor nanodeeltjes worden dus geen specifieke grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling ingesteld, ook al is het aantal deeltjes aanzienlijk groter naarmate de deeltjes kleiner zijn.

Alleen het Amerikaanse National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) heeft een voorbeeld gesteld door twee afzonderlijke grenswaarden voor blootstelling aan te bevelen. Het NIOSH beveelt aan dat voor fijne TiO_2 -deeltjes een grenswaarde voor blootstelling van $2,4 \text{ mg/m}^3$ wordt ingesteld en dat voor ultrafijn TiO_2 een grenswaarde voor blootstelling van $0,3 \text{ mg/m}^3$ wordt ingesteld, bij tijdgewogen gemiddelde concentraties van maximaal 10 uur per dag voor een 40-urige werkweek (NIOSH, 2011).

Sommige nanomaterialen worden al diverse jaren gebruikt (bijv. het zwarte pigment van carbon black), maar nieuwe nanomaterialen worden in hoog tempo ontwikkeld. Totdat met grootschalige productie wordt gestart, worden deze voornamelijk geproduceerd en gehanteerd in het laboratorium. Op de werkplek kunnen werknemers worden blootgesteld tijdens productie, gebruik (waaronder onderzoek), vervoer, opslag en afvalverwerking. Voorbeelden van sectoren waarin blootstelling aan synthetische nanodeeltjes (ENP's) kan plaatsvinden, zijn de bouw, de automobiel- en textielindustrie, en bij de verf- en lakproductie.

Het meeste onderzoek naar de ontwikkelings- en voortplantingstoxiciteit van nanomaterialen moet worden gecategoriseerd als hypothesegenererende studies. Ondanks de waargenomen diversiteit in benadering van de bestaande onderzoeken lijken deeltjes zich te verdelen over organen die relevant zijn voor de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid, of toediening nu plaatsvindt door inademing of via de intraveneuze route, hoewel de hoeveelheid kan variëren afhankelijk van de blootstellingstroute.

De mannelijke vruchtbaarheid is bestudeerd in enkele onderzoeken aan muizen, en zowel blootstelling via de luchtwegen als door subcutane injectie had effect op het aantal zaadcellen en de mannelijke geslachtshormonen.

In slechts één gepubliceerd onderzoek is de vrouwelijke vruchtbaarheid en voortplantingsfunctie *in vivo* onderzocht in muizen. De blootstellingsroute van de synthetische nanodeeltjes was weinig relevant voor de arbeidssituatie en de dosis was zeer hoog. Blootstelling had effect op de vrouwelijke vruchtbaarheid en de balans van de geslachtshormonen.

Wat betreft de effecten op en gedurende de zwangerschap zijn vooral nanodeeltjes van carbon black en titaandioxide beoordeeld. Blootstelling van de luchtwegen van de moeder gedurende de dracht leek geen effect te hebben op bijvoorbeeld het geboortegewicht, de nestgrootte of drachtduur, ook al was er een verband tussen blootstelling en longontsteking bij de moeder. Er zijn echter diverse andere effecten waargenomen bij het nageslacht, waaronder verminderde vruchtbaarheid en verandering in de hormoonspiegels bij mannen, wijziging van de immuunfunctie naar een meer allergisch fenotype, en neurologische effecten. Blootstelling is ook in verband gebracht met significante veranderingen in

genexpressie. Op het moment van schrijven was er geen informatie beschikbaar over de vraag of nanodeeltjes al dan niet door middel van het geven van borstvoeding kunnen worden overgedragen.

4.9.2 Lasdeeltjes

Tijdens het lassen worden metalen met elkaar verbonden, gewoonlijk door het smelten van een vulmateriaal dat de oppervlakken aan elkaar bindt bij afkoeling. Gedurende het proces komt rook vrij, en een belangrijk deel van deze rook bestaat uit ultrafijne deeltjes. Er bestaan verschillende lasmethoden en er worden regelmatig nieuwe processen geïntroduceerd. De deeltjessamenstelling varieert afhankelijk van het type lassen, maar de deeltjes zijn vaak metaaloxiden. Lassen is een veelgebruikt industrieel proces en tot 2% van de beroepsbevolking in de EU houdt zich naar schatting bezig met een of andere vorm van lassen.

In tegenstelling tot synthetische nanodeeltjes is de voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit van lasrook en -deeltjes alleen in epidemiologische onderzoeken bestudeerd.

De effecten op de mannelijke vruchtbaarheid zijn vooral in Denemarken onderzocht. Lassen bleek een negatief effect te hebben op het mannelijke vermogen tot voortplanting bij diverse verschillende onderzoeksopzetten, -methoden en eindpunten, al was dit niet in alle onderzoeken het geval. Er zijn geen onderzoeken naar effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid geïdentificeerd.

Wat betreft de effecten op de zwangerschapsuitkomsten ondersteunen enkele niet eenduidige gegevens de hypothese dat blootstelling van de vader voorafgaande aan de conceptie een effect kan hebben op de zwangerschapsuitkomst. De bevindingen in één onderzoek naar maternale blootstelling gedurende de zwangerschap wijzen erop dat het werken als lasser een schadelijk effect kan hebben op de intra-uteriene groei van de baby. Er zijn geen onderzoeken beschikbaar met betrekking tot borstvoeding.

4.9.3 Dieseldeeltjes

Dieseldeeltjes (DEP's) en -gassen komen vrij uit dieselmotoren in uitlaatgassen na verbranding van dieselbrandstof, zowel op de weg als daarbuiten. In werkomgevingen kunnen de niveaus veel hoger zijn dan in de omringende buitenlucht. Beroepsmatige blootstellingsniveaus zijn het hoogst in gesloten (ondergrondse) bouwplaatsen, wanneer zware apparatuur wordt gebruikt. Tussenvliegende niveaus worden gerapporteerd voor het werken boven de grond in (semi-)gesloten ruimtes, en de laagste niveaus worden gerapporteerd voor gesloten ruimtes die gescheiden zijn van de bronmachines of buiten. Weinig landen hebben specifieke grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling voor DEP's.

DEP's bevatten vaak verschillende polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK's). Er wordt vermoed dat deze stoffen hormoonachtige eigenschappen bezitten, en deze eigenschap is bevestigd in enkele dieronderzoeken naar DEP's. Het is onderwerp van uitvoerige discussies of de deeltjes, geassocieerde verbindingen, uitlaatgassen of (maternale) longontsteking verantwoordelijk zijn voor effecten op de voortplanting. De effecten van dampen uit dieselmotoren van vóór 2006 kunnen aanzienlijk verschillen van die uit motoren van na 2006, ten gevolge van verbeterde motortechnologie en brandstofformuleringen.

Een aantal epidemiologische onderzoeken geeft aan dat het werken in druk wegverkeer van invloed kan zijn op mannelijke voortplantingsparameters. Deze resultaten worden onderschreven door de vondst van verminderde spermakwaliteit en hormonale veranderingen in mannelijke knaagdieren die werden blootgesteld aan verdunde complete dieseluitlettingsgassen, al ging het dan om blootstellingsniveaus in milligram DEP/m³ in plaats van blootstellingsniveaus in microgram DEP/m³ zoals in de omgevingslucht. Bovendien is de blootstelling aan verontreinigde omgevingslucht in verband gebracht met mannelijke voortplantingseffecten die te maken hebben met de stabiliteit van het genetisch materiaal in spermacellen, d.w.z. fragmentatie van het DNA (mensen) en erfelijke kiemlijnmutaties (dieren). Er dient echter te worden opgemerkt dat in epidemiologische onderzoeken effecten bij blootstelling aan omgevingsluchtniveaus worden waargenomen die zelden zo hoog zijn als de blootstellingsniveaus die worden gerapporteerd in de werkomgeving, hetgeen betekent dat de effecten mogelijk zijn onderschat. Verhoogde aantallen kiemlijnmutaties zijn ook waargenomen in muizen na

maternale inademing van geresuspendeerd DEP gedurende de zwangerschap, hetgeen erop wijst dat DEP mogelijk kiemlijnmutaties kan veroorzaken.

Er is geen onderzoek bij de mens verricht naar de vrouwelijke vruchtbaarheid in relatie tot luchtvervuiling door deeltjes. De enige beschikbare informatie is afkomstig van een onderzoek aan muizen. Het houden van seksueel volwassen vrouwtjesmuizen in zwaar verontreinigde verkeerslucht verstoorde de foetale voortplantingscyclus, en bij het fokken van muizen onder vervuilde omstandigheden duurde het ook langer voordat ze zwanger werden.

In een meta-analyse van meer dan 40 epidemiologische onderzoeken is blootstelling aan luchtverontreiniging tijdens de zwangerschap geassocieerd met een laag geboortegewicht, vroeggeboorte en een geringe grootte bij geboorte voor de zwangerschapsduur.

Maternale blootstelling lijkt ook de kans te verhogen op het ontwikkelen van allergische aandoeningen op latere leeftijd bij zowel dieren als mensen. DEP is mogelijk toxisch voor genetisch materiaal, zowel bij mensen als dieren. De gevolgen voor de gezondheid op latere leeftijd zijn grotendeels onbekend. Er is echter aangetoond dat DEP's mutaties induceren in het DNA van spermacellen van mannetjesmuizen, en deze mutaties werden geërfd door mannelijke nakomelingen in volgende generaties (Ritz *et al.*, 2011). PAK's die zijn geassocieerd met DEP's kunnen mogelijk in de moedermelk terechtkomen, maar de gevolgen voor het kind van een dergelijke blootstelling gedurende de lactatieperiode zijn blijkbaar niet onderzocht.

4.10 Hormoonontregelaars

Sinds 1993 hebben onderzoekers bewijs gepresenteerd van een zichtbare toename in de prevalentie van bepaalde misvormingen van de mannelijke geslachtsdelen en zaadbalkanker. De mannelijke vruchtbaarheid is mogelijk verminderd in de afgelopen decennia, maar betrouwbare gegevens zijn nog steeds niet beschikbaar. Een van de gangbare hypothesen wijst naar hormoonachtige stoffen als mogelijke oorzaak van deze effecten (Storgaard en Bonde, 2003).

In juni 2012 gaven onderzoekers aan dat er sprake is van duidelijk zichtbare verhogingen/veranderingen in de statistische incidentie van de volgende effecten in ontwikkelde landen (EU-congresrapport, 2012):

- sperma-/zaadcelkwaliteit en -aantal;
- borst-, zaadbal-, prostaat-, schildklierkanker;
- feminisering, kleinere anogenitale afstand (als maat voor feminisering);
- diabetes, obesitas;
- astma;
- cardiovasculaire aandoeningen;
- ADHD;
- autisme;
- invloed op intelligentiequotiënt.

Birnbaum merkte op dat deze effecten soms worden waargenomen lang nadat blootstelling heeft plaatsgevonden, hetgeen in het bijzonder geldt als de blootstelling plaatsvond tijdens de groei en ontwikkeling (Birnbaum, 2012).

Andere onderzoekers hebben echter vraagtekens gezet bij deze bevindingen. Tot dusver is in dieronderzoeken aangetoond dat hormoonontregelaars duidelijke schadelijke effecten hebben. Er is echter sprake van slechts enkele onderzoeken aan mensen, bijvoorbeeld naar het verband tussen aangeboren cryptochisme (de afwezigheid van één of beide testes van het scrotum bij geboorte) en niveaus van bepaalde organochloorpesticiden in moedermelk (Damgaard *et al.*, 2006).

Epidemiologische cross-sectionele studies laten enkele verbanden zien tussen blootstelling aan hormoonachtige stoffen en effecten bij kinderen. Er wordt gedacht dat hormoonontregelaars de ontwikkeling van jongens beïnvloeden. Er werden in Denemarken bijvoorbeeld 20% meer misvormde kinderen geregistreerd in 2005 dan in de late jaren 90, en de toename is groter voor misvormingen van de urine-organen bij jonge kinderen (National Board of Health, 2007). De toegenomen aandacht zou een deel van de waargenomen toename kunnen verklaren. De incidentie van voortplantingsstoornissen

bij mannen en resultaten van dieronderzoeken wijzen er echter op dat een breed scala van chemische stoffen met hormoonontregelende eigenschappen een rol speelt, zelfs wanneer blootstellingsniveaus aan de chemische stoffen extreem laag zijn (Sharpe en Irvine, 2004). Een verkleining van de anogenitale afstand bij mannelijke baby's is ook in verband gebracht met prenatale blootstelling aan ftalaten (Swan *et al.*, 2005).

Toxische stoffen die hormoonontregeling zouden kunnen veroorzaken omvatten een groot aantal xenobiotica die worden gebruikt in verschillende producten, evenals natuurlijk voorkomende toxische stoffen die worden geproduceerd door planten en schimmels (Evans, 2011). Vanuit OSH-perspectief zijn de volgende stoffen in het bijzonder interessant:

- kunststoffen en gerelateerde additieven, zoals BPA (Li *et al.*, 2010);
- pesticiden die worden geproduceerd in chemische fabrieken en gebruikt door boeren, werknemers in de landbouw, tuiniers en kaswerkers - ongeveer 105 stoffen kunnen worden opgesomd, volgens Mnif en collega's, waarvan 46% insecticiden, 21% herbiciden en 31% fungiciden zijn; sommige zijn al vele jaren geleden uit de handel genomen voor algemeen gebruik, maar zijn nog steeds terug te vinden in het milieu, waar ze mogelijk werknemers blootstellen (Mnif *et al.*, 2011);
- zware metalen, hetgeen een andere groep van chemische stoffen is die veel voorkomen op de werkplek in de metaalindustrie en metaalverwerkende sectoren (Iavicoli *et al.*, 2009).

In 2009 ontwikkelden Brouwers en collega's een 'job-exposure matrix', die in eerste instantie was opgezet door Van Tongeren en collega's in 2002. Deze werd gebruikt om de blootstelling aan potentiële hormoonontregelaars in verschillende beroeps categorieën te schatten ter ondersteuning van de identificatie van zorgwekkende beroepen in epidemiologisch onderzoek (Brouwers *et al.*, 2009). Chemische stoffen met hormoonontregelende eigenschappen (verschillende bewijsniveaus) werden geïdentificeerd in de literatuur en ingedeeld in 10 chemische groepen en verdere subgroepen:

1. PAK's;
2. organische polychloorverbindingen;
3. pesticiden;
4. ftalaten;
5. organische oplosmiddelen;
6. BPA;
7. alkylfenolen;
8. broomhoudende vlamvertragers;
9. metalen;
10. diversen (subgroepen: benzofenonen, parabenen, siloxanen).

Fyto-oestrogenen zijn niet beschouwd, omdat verondersteld werd dat beroepsmatige blootstelling verwaarloosbaar zal zijn vergeleken met andere blootstellingsbronnen.

Voor 353 functies gaven drie deskundigen de kans op blootstelling aan elke chemische groep en subgroep een score van 'onwaarschijnlijk', 'mogelijk' of 'waarschijnlijk', op basis van de waarschijnlijkheid dat de beroepsmatige blootstelling de achtergrondniveaus zou overschrijden. Blootstelling aan een van de chemische groepen werd als 'onwaarschijnlijk' beoordeeld voor 238 beroepen (67%), terwijl de kans op blootstelling aan een of meerdere hormoonontregelaars voor 102 beroepen (29%) als 'mogelijk' (17%) of 'waarschijnlijk' (12%) werd geclassificeerd. De niet-blootgestelde beroepen waren vooral managers of werknemers in de wetenschap, technologie, onderwijs, zakelijke en openbare diensten, administratieve en secretariële functies, of professionals in de verkoop of klantenservice.

De blootgestelde werknemers waren overwegend geschoolde werknemers of proces-, installatie- en machineoperatoren. PAK's, pesticiden, ftalaten, organische oplosmiddelen, alkylfenolen en metalen werden vaak gekoppeld aan een specifiek beroep in de 'job-exposure matrix' (JEM). De overige chemische groepen bleken bij zeer weinig beroepen een rol te spelen. De meest frequent gedocumenteerde blootstellingen waren uitlaatgassen (27 keer), koperdampen (10 keer) en looddampen (7 keer), en het werken met loodsoldeer (5 keer), metaalreinigings- en ontvettingsmiddelen (7 keer), pesticiden voor algemene agrarische doeleinden (13 keer), kleefstoffen (9 keer) en coatings (5 keer). Het is belangrijk om op te merken dat er geen onderzoeken zijn uitgevoerd met betrekking tot de

geldigheid van deze matrix. Een dergelijk onderzoek is hard nodig, maar hiervoor zou het nodig zijn, aldus Brouwers en collega's, om bloedmonsters van potentieel blootgestelde werknemers en een referentiepopulatie te verzamelen en analyseren.

In de afgelopen jaren is, behalve de bovengenoemde onderzoeken door Brouwers *et al.*, een aantal onderzoeken uitgevoerd dat is gericht op werkomgevingen. Mantovani en Baldi (2010) sommen een aantal onderzoeken naar de blootstelling aan hormoonontregelaars op, waaronder:

- intensief werk in de landbouw, met name werk in kassen;
- blootstelling aan dioxine in de staalindustrie;
- vervaardiging van hormoonontregelaars die nog steeds worden gebruikt (pesticiden, ftalaten, BPA, parabenen, perfluorverbindingen, broomhoudende vlamvertragers (BFR's));
- vervaardiging van kunststof (PVC) en rubber in verband met inwendige blootstelling aan ftalaten;
- vervaardiging van polycarbonaat kunststof en epoxyharsen in verband met inwendige blootstelling aan BPA;
- kantoorfuncties en BFR's (huishoudelijk stof en stofdeeltjes in meubelbekleding).

Een zeer zorgwekkend scenario, volgens de auteurs, is de verwijdering van elektronisch afval (e-waste) in ontwikkelingslanden, die gepaard gaat met een hoge blootstelling aan dioxinen, zware metalen en vooral broomhoudende vlamvertragers; niettemin is ook melding gemaakt van blootstelling aan BFR's in faciliteiten in de VS.

Hougaard en collega's onderzochten het mogelijke verband tussen een baan in de kunststofindustrie en onvruchtbaarheid. Werknemers in deze sector kunnen worden blootgesteld aan een grote verscheidenheid van chemische stoffen zoals monomeren (ethyleen, styreen, BPA, enz.), additieven (ftalaten, enz.), vlamvertragers, lossingsmiddelen en reinigingsmiddelen (organische oplosmiddelen). Van verschillende hiervan wordt vermoed dat zij hormoonontregelende eigenschappen hebben. Tijdens de verwerking kunnen verdere agentia, zoals formaldehyde en cyclische koolwaterstoffen, worden gegenereerd. Economisch actieve vrouwen en mannen die zijn opgenomen in het Deense Occupational Hospitalisation Register werden gecontroleerd op ziekenhuisbezoeken vanwege onvruchtbaarheid in de periode 1995-2005, en de auteurs vonden een verhoogde incidentie van onvruchtbaarheidsbehandelingen bij vrouwelijke werknemers in de kunststofindustrie (in vergelijking met alle werkende Deense vrouwen), maar niet bij mannelijke werknemers. Zij drongen aan op meer specifieke onderzoeken naar de voortplantingsgezondheid op het werk in de kunststofindustrie (Hougaard *et al.*, 2009).

BPA wordt wereldwijd in grote hoeveelheden geproduceerd voor de vervaardiging van polycarbonaatkunststoffen, de epoxylagen voor de meeste voedsel- en drankblikken, tanddichtingsproducten en additieven voor andere consumentenproducten. Li en collega's melden dat sterk blootgestelde werknemers in bedrijven waar BPA of epoxyharsen worden vervaardigd een significant hoger risico lopen op mannelijke seksuele disfunctie (Li *et al.*, 2010). In Frankrijk zijn beperkingen voor het gebruik van BPA voorgesteld (bijv. voor het gebruik ervan in thermisch papier (kassabonnen, creditcardbonnetjes, enz.)), met name in een werkomgeving (ANSES, 2014). De conclusies van de beoordeling laten een mogelijk risico zien voor het ongeboren kind van blootgestelde zwangere vrouwen die verband houdt met een verandering in de structuur van de borstklier in het ongeboren kind die een daaropvolgende tumorontwikkeling zou kunnen stimuleren.

In een review vonden Iavicoli en collega's afwijkingen in de voortplanting en ontwikkeling bij werknemers die waren blootgesteld aan cadmium, kwik, arseen, mangaan, zink en ijzer (Iavicoli *et al.*, 2009). Een dergelijke blootstelling is waarschijnlijk in de metaal- en metaalbewerkingsector, evenals in industrieën waarin gelast en gesoldeerd wordt. Taskinen en collega's beschrijven de blootstelling van werknemers aan zware metalen en merken op dat cadmium en andere metaalionen mogelijk fungeren als metaaloestrogenen en hormoonontregelaars (Taskinen *et al.*, 2011).

Wat betreft pesticiden met hormoonontregelende effecten merken Mnif en collega's in een overzichtsartikel op dat de nabijheid van woongebieden tot agrarische activiteiten een mogelijke verklaring is voor ontwikkelingsafwijkingen die worden gevonden in epidemiologische onderzoeken naar een laag geboortegewicht, foetale sterfte en kanker bij kinderen. Bovendien werd een hogere

prevalentie van bepaalde effecten gevonden in gebieden met extensieve landbouw en pesticidengebruik, en bij zonen van vrouwen die als tuiniers werken (Mnif *et al.*, 2011).

Samenvattend is er groeiend bewijs dat hormoonontregelaars een punt van zorg zijn in de werkomgeving. Naast de hierboven genoemde sectoren kan worden aangenomen dat er sprake kan zijn van effecten voor beroepen in de afvalinzameling en -verwerking, evenals de onderhouds- en reinigungssectoren, in Europese landen, omdat werknemers worden blootgesteld aan zware metalen, organische oplosmiddelen, verf en kleefstoffen.

4.10.1 Specifieke kenmerken van hormoonontregelaars

Hoewel de resultaten worden betwist, suggereren diverse onderzoeken dat hormoonontregelaars een niet-monotone respons veroorzaken, wat inhoudt dat de toxische effecten bij lagere doses mogelijk groter zijn dan bij hogere doses. Vandenberg en collega's analyseerden honderden wetenschappelijke publicaties en kwamen tot de conclusie dat niet-monotone effecten en effecten bij lage doses gebruikelijk zijn in onderzoeken naar hormonen en hormoonontregelaars. De effecten van lage doses kunnen dus niet worden voorspeld aan de hand van de effecten die worden waargenomen bij hoge doses. Zij stellen dat lage doses niet mogen worden genegeerd, aangezien blootstelling aan chemische stoffen in concentraties die in het milieu voorkomen schadelijke effecten op mens en dier kan hebben (Vandenberg *et al.*, 2012).

4.10.2 Mengsels van hormoonontregelaars

Dieronderzoeken waarbij gelijktijdige blootstelling aan meerdere hormoonontregelaars met soortgelijke werkingsmechanismen plaatsvond, hebben duidelijke effecten laten zien op vroege markers voor hormoonversturende effecten, zoals de anogenitale afstand, nucleaire receptoren en het gewicht van geslachtsorganen bij het mannelijke nageslacht (Hass *et al.*, 2012).

In laboratoriumexperimenten met oestrogene of anti-androgene chemische stoffen werden aanzienlijke mengseffecten gevonden, hoewel elke afzonderlijke chemische stof in ineffektieve doses aanwezig was (Silva *et al.*, 2002; Hass *et al.*, 2007; Metzdorff *et al.*, 2007). Omdat werknemers mogelijk al via het milieu of voedsel zijn blootgesteld, is er nog slechts in beperkte mate ruimte voor blootstelling aan mengsels van hormoonverstoorders op de werkplek, hoewel wellicht rekening is gehouden met de effecten op de voortplanting door het SCOEL bij het instellen van OEL's voor elke stof. Vruchtbare vrouwen die in hoge mate blootgesteld worden, zijn daardoor mogelijk niet voldoende beschermd tegen de gecombineerde hormoonontregelende effecten van chemische stoffen op de gezondheid van het ongeboren kind (Hass, op EU-OSHA, 2014).

De Europese Commissie heeft onderzocht op welke wijze momenteel in de EU-wetgeving wordt omgegaan met de blootstelling aan meerdere hormoonontregelaars, waarbij wordt opgemerkt dat de huidige wetgeving niet voorziet in een uitgebreide, geïntegreerde beoordeling van de cumulatieve effecten die rekening houdt met verschillende blootstellingsroutes en verschillende productsoorten. Er is een kader nodig dat zowel voorziet in een beoordeling van de hormoonontregelende potentie van afzonderlijke chemische stoffen als in de mogelijkheid om, waar nodig, de cumulatieve impact van geïdentificeerde stoffencombinaties op het hormoonstelsel te beoordelen (Europese Commissie, 2011).

4.11 Discussie

De discrepantie tussen het aantal chemische stoffen op werkplekken en het aantal chemische stoffen waarvan de voortplantingstoxiciteit is beoordeeld is enorm. Dit is de voornaamste reden voor het gebrek aan kennis over de mogelijke schadelijke effecten van chemische stoffen op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid en op de zwangerschap. Op dit moment wordt het testen van chemische stoffen in het kader van REACH geïnitieerd door overwegingen met betrekking tot de geproduceerde of verhandelde hoeveelheid. Vanuit het oogpunt van bescherming van de werknemers moet de beoordeling van voortplantingstoxiciteit ook worden toegepast op chemische stoffen in kleine hoeveelheden die momenteel niet onderworpen zijn aan registratie in het kader van REACH.

4.11.1 Methodologische uitdagingen

Kennis over chemische stoffen kan voortvloeien uit epidemiologische onderzoeken, dieronderzoeken en alternatieven voor dieronderzoeken (d.w.z. *in vitro*- en *in silico*-modellen). Alle drie soorten onderzoeken hebben hun specifieke voor- en nadelen als het gaat om de identificatie van beroepsfactoren die mogelijk schadelijke effecten op de voortplanting en zwangerschap hebben.

Een blootstelling kan uitsluitend met zekerheid als schadelijk voor de menselijke voortplanting worden geclassificeerd als er een causaal verband is waargenomen in een geschikt onderzoek onder mensen. Epidemiologische onderzoeken worden echter niet op regelmatige basis uitgevoerd en zijn niet vereist in het kader van de regelgeving voor chemische stoffen (bijv. REACH). Bovendien worden meestal effecten bestudeerd die relatief nauw verband houden met het verloop van de zwangerschap.

Voor de meeste chemische stoffen is kennis over voortplantingstoxiciteit dan ook afkomstig van experimenten aan dieren. Bij de interpretatie moet er echter rekening mee worden gehouden dat de onderzoeken zijn uitgevoerd aan een andere soort dan de mens, in een veel kleiner aantal individuen en met hogere doses dan gewoonlijk in een werkomgeving worden aangetroffen.

Ook kunnen sommige verbanden tussen dosis en effect niet afdoende worden bestudeerd in conventionele experimentele dieronderzoeken, omdat dieren wellicht minder gevoelig zijn dan de mens, zoals bijvoorbeeld is gesuggereerd voor de effecten van lood op de mannelijke vruchtbaarheid. De relatie tussen dosis en effect bij dieren kan daarom niet goed worden gebruikt als basis voor gezondheidkundige OEL's. Dit geeft de noodzaak van prospectieve epidemiologische onderzoeken aan. Als uitsluitend epidemiologische gegevens worden gebruikt, kan het echter erg moeilijk zijn om een definitieve oorzaak-gevolgrelatie aan te tonen. Voor mensen die zijn blootgesteld aan hormoonontregelaars waarbij de xenobiotica een zwakke hormonale activiteit hebben, zijn de eindpunten bijvoorbeeld subtiel of pas duidelijk na langdurige blootstelling of in een latere levensfase en/of kan een aantal verschillende factoren een oorzakelijke rol spelen.

De meest valide of relevante conclusies kunnen worden getrokken uit retrospectieve onderzoeken naar een gedocumenteerde blootstelling aan bekende agentia. Concluderend is een combinatie van onderzoeken en gegevens over blootstelling noodzakelijk. Onderzoeken moeten rekening houden met concentraties en mengsels van chemische stoffen die voorkomen in de werkomgeving.

Bestaande testen voor voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit hebben een beperkte reikwijdte

Er bestaat ook een gebrek aan kennis met betrekking tot het testen van chemische stoffen op voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit, en de testroutines hebben een beperkte reikwijdte. Hoewel een brede verscheidenheid aan eindpunten is opgenomen in wettelijke richtlijnen over voortplantingstoxiciteit, worden mogelijk belangrijke domeinen zoals de functie van het zenuwstelsel, cardiovasculaire systeem, immuunstelsel en hormoonstelsel, evenals de lever- en nierfunctie, meestal niet onderzocht in de testen. Effecten die pas op hoge leeftijd duidelijk worden, inductie en overdracht van mutaties in de kiemlijn aan toekomstige generaties, ontwikkelingstoxiciteit ten gevolge van blootstelling van de vader aan chemische stoffen (door de man gemedieerde ontwikkelingstoxiciteit), epigenetische veranderingen (zie de Begrippenlijst) en verminderde stabiliteit van het DNA van het sperma vormen geen onderdeel van de bestaande richtlijnen. Daarnaast is het zo dat, hoewel bijvoorbeeld het gewicht en de grootte van lichaamsorganen zijn opgenomen in OESO-richtlijnen voor dierproeven, de functie van orgaansystemen zelden of nooit worden beoordeeld.

Het bestaan van een testrichtlijn garandeert evenmin de toepassing ervan. Hoewel testrichtlijnen voor ontwikkelingsneurotoxiciteit zijn geïmplementeerd door de Amerikaanse EPA en de OESO, werden vanaf 2008 slechts 15 industriële chemische stoffen en oplosmiddelen getest op ontwikkelingsneurotoxiciteit.

Bepaalde soorten toxiciteit kunnen bovendien multifactorieel zijn. Om het voorbeeld van lood er weer bij te halen, zijn niet alleen het stadium van de ontwikkelingsblootstelling (bijv. voorafgaand aan de bevruchting, bij het begin/midden/eind van de zwangerschap) maar ook de duur van de blootstelling en de genetische achtergrond en het voedingspatroon van belang.

Bovendien kunnen onvoorspelbare dosis-effectrelaties worden waargenomen (bijvoorbeeld voor hormoonontregelaars) en spelen veel verschillende mechanismen een rol. Metaaltoxiciteit wordt bijvoorbeeld gekenmerkt door een hoge mate van complexiteit en een multifactoriële achtergrond. Diverse metalen zijn essentiële bestanddelen van normale cel- en fysiologische functies, zodat zowel een gebrek als een overmaat aan blootstelling aanleiding kan geven tot ongunstige symptomen. Bovendien kan toxiciteit ontstaan wanneer één metaal een ander nabootst, zoals is beschreven voor lood en calcium.

Kwesties met betrekking tot uit processen voortkomende stoffen, zoals door de verbranding van diesel en door lassen, dienen ook aangepakt te worden, aangezien REACH niet geldt voor deze stoffen en deze daarom niet worden gecontroleerd door testroutines.

Een ander methodologisch probleem zijn nanomaterialen; aangezien deeltjes vermoedelijk effect uitoefenen door middel van mechanismen waarbij oxidatieve stress een rol speelt, dienen traditionele methoden voor de beoordeling van effecten op de voortplanting, zoals het tellen van het aantal zaadcellen, te worden aangevuld met beoordelingen van andere meetwaarden met betrekking tot de spermafunctie, zoals DNA-fragmentatie (zie paragraaf 3.12 voor meer informatie over nanomaterialen).

Er is behoefte aan actuele blootstellingsgegevens

Het is vaak zo dat beschikbare gegevens uit epidemiologische onderzoeken niet overeenkomen met hedendaagse blootstellingsscenario's. Dit is bijvoorbeeld het geval voor anesthesie, waarbij vele onderzoeken werden uitgevoerd voorafgaand aan de introductie van moderne ventilatie- en afvangsystemen of hier geen rekening mee houden. Daardoor zijn onderzoeken uitgevoerd naar blootstellingsniveaus die veel hoger zijn dan waarvan sprake is in de huidige situatie en overschatten deze mogelijk het risico van effecten.

In het geval van dieseldeeltjes bestuderen vroegere en recente onderzoeken voornamelijk de gevolgen voor de gezondheid van oudere dieselmotortechnologie en -emissies. Aangezien de nieuwe dieseltechnologie en huidige brandstofformuleringen aanzienlijk verschillen van de technologie van vóór 2006, hebben deze oudere onderzoeken wellicht slechts beperkte relevantie voor de gezondheidseffecten.

4.11.2 OEL's

Uit het rapport blijkt duidelijk dat er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn over de voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit voor vele blootstellingen aan chemische stoffen in de werkomgeving (bijv. nanodeeltjes, dieseldeeltjes en lasdeeltjes, en hormoonontregelaars). Relatief grote onzekerheidsfactoren lijken derhalve toepasselijk wanneer de effecten van de beoordeelde stoffen ernstig en onomkeerbaar zijn, bijv. misvormingen (Fairhurst, 1995).

Hoewel er slechts in beperkte mate gegevens beschikbaar zijn over de potentie van diverse stoffen tot het produceren van schadelijke effecten op onderdelen van het voortplantingsproces, moet de potentie van elke stof om reproductietoxische effecten te veroorzaken in overweging worden genomen, met name met betrekking tot effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid en ontwikkelingstoxiciteit zoals omschreven in paragraaf 2.2. van deze samenvatting.

Bovendien kan enige extra bescherming worden geboden door de lidstaten. In Denemarken wordt bijvoorbeeld voor anesthetische gassen en organische oplosmiddelen het risico voor de foetus in de regel als verwaarloosbaar beschouwd indien de concentratie in de lucht lager is dan een tiende van de grenswaarde.

In een vergelijkend onderzoek naar OEL's en DNEL's werd gevonden dat DNEL-waarden zowel ver onder als ver boven OEL-waarden kunnen liggen. Deze verschillen zouden tot verwarring op het gebied van naleving van de wet, risicobeheer en risicocommunicatie kunnen leiden en dienen te worden aangepakt, met name wanneer de verschillen betrekking hebben op effecten op de voortplanting en ontwikkeling.

Een betere samenwerking tussen het SCOEL, ECHA en haar comité voor risicobeoordeling, en een betere beschikbaarheid van registratiegegevens en 'grijze literatuur' zou bijdragen aan het creëren van

een betere kennisbasis voor het overwegen van effecten op de voortplanting bij het instellen van OEL's en het aanpakken van deze verschillen

Bevindingen dat bepaalde stoffen, zoals hormoonontregelaars, geen typische dosis-responscurve vertonen, hebben invloed op een groot aantal van de traditionele benaderingen en processen, de onderliggende concepten, zoals lineaire dosis-responsrelaties voor de OEL-instelling, maar ook op de REACH-benadering (op basis van een effect-gerelateerde DNEL). Om deze reden en vanwege het feit dat effecten afhankelijk zijn van de hormonale toestand van blootgestelde personen, worden hormoonontregelaars door sommige belanghebbenden gezien als stoffen zonder drempelwaarde. Deze discussie dient te worden beslecht om besluiten te kunnen nemen over het instellen van OEL's voor hormoonontregelaars en of voor deze stoffen al dan niet dezelfde wettelijke vereisten moeten worden vastgesteld als voor kankerverwekkende en mutagene stoffen.

4.11.3 Hormoonontregelaars

Tot de belangrijke gezondheidseffecten waarmee blootstelling aan hormoonontregelaars in verband is gebracht, behoren schade aan het voortplantingssysteem, kanker en stofwisselingsziekten, obesitas en diabetes. Er is ook groeiend bewijs dat hormoonontregelaars een punt van zorg zijn in de werkomgeving. Effecten bij een lage dosis, niet-monotone effecten en transgeneratie-effecten zijn een punt van zorg en moeten nader worden onderzocht.

Sectoren waarin werknemers te maken hebben met zware metalen, organische oplosmiddelen, pesticiden, kunststoffen, verf, harsen en kleefstoffen kunnen gevolgen ondervinden. Er is gebleken dat met een JEM zorgwekkende gebieden kunnen worden geïdentificeerd waaraan nadere aandacht moet worden besteed. Deze kan worden verbeterd, gevalideerd en toegepast op andere sectoren en beroepen, en worden afgestemd op specifieke nationale omstandigheden.

Regelgevende maatregelen met betrekking tot OSH bevinden zich nog in de beginfase. Gezien de vele, vaak vertraagde en onomkeerbare effecten van voortplantingstoxiciteit is er dringend behoefte aan het nemen van beslissingen over welke stoffen en mengsels moeten worden verboden, van welke het gebruik moet worden beperkt en hoe deze beperkingen eruit moeten zien.

Hormoonontregelaars — rechtsinstrumenten

Wat betreft hormoonontregelaars worden de EU-strategie inzake hormoonontregeling en de monitoring van de implementatie beschreven in het hoofdrapport. Chemische stoffen zijn gescreend en geëvalueerd op hun hormoonontregelende effecten en een voorlopige prioriteitenlijst is eind 2006 vastgesteld. Deze lijst is opgevolgd door diverse onderzoeken en rapporten.

Volgens artikel 57 van REACH kunnen stoffen met hormoonontregelende eigenschappen ook opgenomen worden in de Lijst van autorisatieplichtige stoffen (bijlage XIV) op voorwaarde dat er wetenschappelijke aanwijzingen zijn voor waarschijnlijke ernstige gevolgen voor de gezondheid van de mens of voor het milieu die even zorgwekkend zijn als die van de stoffen die kankerverwekkend, mutageen of giftig voor de voortplanting (CMR) zijn conform categorie 1A of 1B (of even zorgwekkende stoffen).

De recente definitie door de Europese Commissie van hormoonontregelaars (Europese Commissie, 2016) heeft commentaar uitgelokt van een aantal instellingen. Het Franse Agentschap voor voedsel, milieu en veiligheid en gezondheid op het werk (ANSES) liet weten het te betreuren dat in de nu gekozen definitie alleen 'bekende' hormoonontregelaars en geen 'veronderstelde' hormoonontregelaars worden geïdentificeerd (ANSES, 2016). Het EU-voorstel is gebaseerd op de WHO/IPCS-definitie⁷, rekening houdend met de effecten op de mens en niet-doelwitorganismen in het milieu (WHO, 2002), hetgeen

⁷ Definitie van hormoonontregelaars zoals opgesteld in 2002 door het Internationaal Programma voor chemische veiligheid, een gezamenlijk programma van verschillende VN-organisaties waaronder de Wereldgezondheidsorganisatie:

- *Potentiële hormoonontregelaars zijn exogene stoffen of mengsels van stoffen met eigenschappen waarvan verwacht zou kunnen worden dat ze leiden tot verstoring van de hormoonhuishouding van een intact organisme of van het nageslacht of (deel)populaties daarvan.*
- *Hormoonontregelaars zijn exogene stoffen of mengsels van stoffen die een of meer functies van het hormoonsysteem verstoren en als gevolg daarvan schadelijke gezondheidseffecten veroorzaken in een intact organisme of het nageslacht of (deel)populaties daarvan.*

essentieel is voor een uitgebreide beoordeling van de effecten van hormoonontregelaars. Sommige niet-gouvernementele organisaties (NGO's) hebben opgemerkt dat de erkende WHO-definitie verwijst naar factoren "die schadelijke effecten voor de gezondheid veroorzaken", hetgeen een hoge bewijslast vereist. Naar hun mening zal dit de impact van wettelijke beperkingen verminderen en zij zouden de voorkeur geven aan een definitie die verwijst naar "de waarschijnlijkheid dat schadelijke effecten worden veroorzaakt" voor de voortplanting.

Voordat de definitie van de Europese Commissie werd gepubliceerd, bevalen sommige deskundigen aan om een afzonderlijke regelgevingsklasse voor hormoonontregelaars te maken en om nog niet gevalideerde testmethoden te gebruiken om meer gegevens te genereren. Zij vroegen ook om de ontwikkeling van verdere richtsnoeren voor de interpretatie van testgegevens (Kortenkamp *et al.*, 2011).

Zoals hierboven vermeld, vormen de niet-monotone effecten en mogelijk additieve of multiplicatieve effecten van hormoonontregelaars een bijzondere uitdaging voor het huidige wettelijke kader. Een voorzorgsaanpak moet daarom worden overwogen. Bovendien moet het EU-beleid inzake hormoonontregelaars rekening houden met zowel blootstellingen op de werkplek en risico's op de werkplek als met gecombineerde blootstellingen.

4.11.4 Nanomaterialen en andere deeltjes

Synthetische nanodeeltjes vormen een andere uitdaging, omdat wordt voorzien dat het toenemende gebruik van nanotechnologie de blootstelling van mensen aanzienlijk zal verhogen, zowel op het werk als via consumentenproducten. Er zijn geen onderzoeksprogramma's binnen de Europese Unie die effecten op zwangerschap en foetussen behandelen, en de huidige databank over ontwikkelingstoxiciteit van synthetische nanodeeltjes is uitermate karig en onvoldoende voor zelfs een voorlopige gevarenbeoordeling voor moeder en foetus.

Gepubliceerd onderzoek naar de voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit van deeltjes vertoont een grote diversiteit aan onderzoekopzetten, bijvoorbeeld met betrekking tot deeltjes en deeltjeskenmerken, modelsystemen en diersoorten, dosisniveaus, blootstellingsroutes en eindpunten. Deze diversiteit maakt het moeilijk om algemene regels voor voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit af te leiden. Het is ook niet bekend of chronische blootstelling aan een lage dosis leidt tot een ophoping van deeltjes die voortplantings- en ontwikkelingsprocessen verstoort, zelfs na beëindiging van de blootstelling. Er zijn enige aanwijzingen dat deeltjes op nanoschaal en ultrafijne deeltjes voornamelijk effect hebben op de functie van orgaansystemen die traditioneel niet beoordeeld worden in onderzoeken naar ontwikkelingstoxiciteit volgens de richtlijnen.

Het is niet bekend wat de bepalende kenmerken zijn van voortplantingstoxiciteit die gerelateerd is aan deeltjes. De oppervlakte is waarschijnlijk een belangrijke determinant van longontsteking na blootstelling van de longen aan deeltjes op nanoschaal, maar er wordt verondersteld dat diverse andere deeltjesparameters ook bijdragen aan hun toxiciteit (bijv. vorm, oppervlaktechemie, samenstelling, oplosbaarheid, lading, het vrijkomen van chemische bestanddelen, enz.). Wat de verwarring nog groter maakt, zijn de talloze meetmethoden die worden gebruikt om deze parameters te karakteriseren, hetgeen het moeilijk maakt om onderzoeken te vergelijken. Bovendien wordt het meten van deze parameters gehinderd door de uiterst gespecialiseerde vaardigheden die zijn vereist, het feit dat verschillende instrumenten nodig zijn voor de monitoring van elke parameter, en de aanzienlijke omvang van de instrumenten.

Op dit moment is voor geen van de in dit rapport beschreven soorten deeltjes toxicologisch onderzoek krachtens REACH vereist. Bovendien zijn deeltjes met een hoog blootstellingsniveau zoals dieseluitletgasen en lasrook 'uit processen voortkomende deeltjes' en vallen deze dus niet onder het formele testsysteem voor industriële chemische stoffen dat is gekoppeld aan REACH, omdat zij "onbedoeld ontstaan in industriële en verbrandingsprocessen". Er is een algemene behoefte aan verduidelijking, namelijk dat werknemers adequate bescherming op het werk dienen te krijgen.

Er is voorgesteld om nanomaterialen te behandelen als afzonderlijke stoffen die nog moeten worden opgehelderd, omdat de nanoschaal ervoor zorgt dat alle of slechts enkele soorten deeltjes unieke toxicologische eigenschappen hebben. Onder REACH worden synthetische nanodeeltjes momenteel echter op dezelfde wijze gereguleerd als het overeenkomstige bulkmateriaal. Testrichtlijnen ter

ondersteuning van REACH gaan uit van conventionele toxicologische methoden en deze zijn mogelijk niet geschikt voor beoordeling van de risico's die samenhangen met nanodeeltjes. Zelfs als REACH in de toekomst specifieke regels voor het testen van de toxiciteit van synthetische nanodeeltjes opneemt, zal er waarschijnlijk niet worden getest op ontwikkelingstoxiciteit, vanwege de regels met betrekking tot hoeveelheid.

In het algemeen is een beoordeling van de effecten van deeltjes op de voortplantings- en ontwikkelingsgezondheid dringend nodig als basis voor een regulering die niet alleen voldoende bescherming biedt aan blootgestelde werknemers, maar ook aan hun nageslacht. Om maximaal voordeel op te leveren voor de werkomgeving zou onderzoek prioriteit moeten geven aan blootstelling via de longen/inademing.

4.11.5 Farmaceutische stoffen

Er bestaat een algemeen gebrek aan kennis met betrekking tot de voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit van farmaceutische stoffen en een gebrek aan gegevens voor risicobeoordelingen van farmaceutische middelen in de werkomgeving. Voor dergelijke middelen geldt specifieke regelgeving met betrekking tot toxicologische testen. Afhankelijk van de van kracht zijnde regelgeving op het moment dat zij in de handel werden gebracht, zullen veel farmaceutische stoffen zijn getest op voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit (d.w.z. in principe zijn dierproefgegevens beschikbaar). De gegevens zijn echter niet gemakkelijk toegankelijk voor risicobeoordelaars. Eén manier om het ontbreken van gegevens voor farmaceutische stoffen te omzeilen is dan ook om farmaceutische toxicologische gegevens en gegevens over in vivo-toxiciteit toegankelijk te maken voor de risicobeoordelingsprocessen van chemische stoffen die kunnen leiden tot blootstelling op de werkplek (bijvoorbeeld door middel van het systeem van geneesmiddelenbewaking) (Gould *et al.*, 2013).

Blootstellingen aan farmaceutische stoffen op de werkplek worden gereguleerd binnen het algemene kader van de bescherming van werknemers, hoewel zij geen deel uitmaken van REACH. Voor farmaceutische stoffen geldt daarom geen verplichte etikettering zoals voor andere chemische stoffen, en zij worden evenmin per definitie voorzien van een veiligheidsinformatieblad, hoewel farmaceutische informatie beschikbaar is voor therapeutisch gebruik. De risico's kunnen daarom moeilijk te identificeren zijn voor deze blootstellingen.

Gezien het feit dat het aantal banen in de gezondheidszorg toeneemt, bestaat er een dringende noodzaak om deze kwesties aan te pakken om de bewustwording onder werknemers in de sector te verhogen, en om de bescherming van hun gezondheid en veiligheid te organiseren. Op velen van hen zijn mogelijk ook andere omstandigheden van toepassing die hun potentieel hogere blootstelling vergroten, bijvoorbeeld wanneer in ploegendienst of bij patiënten thuis wordt gewerkt.

4.11.6 Meervoudige blootstellingen zijn de norm

Een belangrijk probleem, samen met de identificatie van gevaren en interpretatie van gegevens, is mogelijk het feit dat industriële processen vaker gebruikmaken van mengsels van chemische stoffen dan van afzonderlijke chemische stoffen. Bij mengsels bestaat de mogelijkheid dat chemische stoffen een interactie met elkaar aangaan, en dergelijke mengsels kunnen een effect produceren dat verschilt van het effect van elke afzonderlijke stof. Hier wordt zelden aandacht aan besteed. Beroepsmatige blootstellingen zoals het werken in ploegendienst, ergonomische factoren, psychosociale spanning (stress) en lawaai kunnen ook een interactie aangaan met deze effecten en kunnen bijvoorbeeld invloed hebben op de opname van stoffen of op hun metabolisering en verwijdering. Slechts zeer weinig combinaties zijn onderzocht, maar enkele hiervan worden gepresenteerd in het rapport en in het kort in deze samenvatting.

5 Reproductietoxische risico's: niet-chemische factoren

5.1 Biologische agentia

'Biologisch agens' is een term die wordt gebruikt om micro-organismen te beschrijven die ziekte of schade aan de menselijke gezondheid kunnen veroorzaken. Biologische agentia omvatten bacteriën, virussen, chlamydia, schimmels en parasieten (of delen daarvan of producten die zij genereren), en hun metabolieten, parasitaire wormen en planten. Ze kunnen het lichaam binnendringen door inademing, inslikken of absorptie via de huid, ogen, slijmvliezen of wonden (dierenbeten, verwondingen door injectienaalden, enz.) (EU-OSHA, 2010).

Sommige biologische agentia kunnen de gezondheid schaden en worden in Richtlijn 90/679/EG ingedeeld in vier risicogroepen op basis van het besmettingsrisico.

Werknemers kunnen rechtstreeks, doordat zij ermee werken (bijv. in een onderzoekslaboratorium), of indirect (bijv. werknemers in de gezondheidszorg, boeren, werknemers in afvalsorteerinstallaties) worden blootgesteld aan biologische agentia (EU-OSHA, 2010). Besmettelijke agentia kunnen de vruchtbaarheid schaden (bij mannen en vrouwen) of schadelijke effecten veroorzaken tijdens de zwangerschap. Voorbeelden van blootstellingen die gepaard gaan met een verhoogd risico op geboorteafwijkingen omvatten blootstellingen aan besmettelijke agentia, zoals cytomegalovirus, rubella (rodehond) en toxoplasmose, hetgeen ook gevaren op de werkplek kunnen zijn voor werknemers in de gezondheidszorg, leraren, werknemers in de kinderopvang of werknemers die met dieren werken (Drozdowsky en Whittaker, 1999).

Biologische agentia die een schadelijk effect hebben op de voortplanting omvatten bacteriën, virussen en schimmels. Sommige hiervan worden overgedragen via seksueel contact en zijn niet relevant voor de werkomgeving, maar andere kunnen gekoppeld zijn aan beroepen. Tabel 2 geeft een overzicht van de meest relevante besmettingen die verband houden met beroepen.

Tabel 2: Biologische agentia die voortplantingsgevaar opleveren voor werknemers

Agens	Waargenomen effect	Mogelijk blootgestelde werknemers
Cytomegalovirus	Geboorteafwijkingen, laag geboortegewicht, ontwikkelingsstoornissen	Werknemers in de gezondheidszorg, werknemers die contact hebben met baby's en kinderen
Hepatitis B-virus	Laag geboortegewicht	Werknemers in de gezondheidszorg, maatschappelijk werkers, politie, hulpverleners, tatoeëerders, piercers
Humaan immunodeficiëntievirus	Laag geboortegewicht, kanker bij kinderen	Werknemers in de gezondheidszorg, maatschappelijk werkers, hulpverleners, tatoeëerders, piercers
Humaan parvovirus B19	Miskraam	Werknemers in de gezondheidszorg, werknemers die contact hebben met baby's en kinderen
Rodehond (rubella)	Geboorteafwijkingen, laag geboortegewicht	Werknemers in de gezondheidszorg, werknemers die contact hebben met baby's en kinderen
Toxoplasmose	Miskraam, geboorteafwijkingen, ontwikkelingsstoornissen	Werknemers in de dierenzorg, dierenartsen, werknemers van cattery's, straat- en parkreinigers (terreinonderhoudspersoneel)

Agens	Waargenomen effect	Mogelijk blootgestelde werknemers
Varicella-zostervirus (waterpokken)	Geboortefwijkingen, laag geboortegewicht	Werknemers in de gezondheidszorg, werknemers die contact hebben met baby's en kinderen
Brucella	Miskraam	Werknemers van slachthuizen, dierenartsen, jagers, laboratoriummedewerkers, chauffeurs in het langeafstandstransport en werknemers die naar endemische gebieden reizen
Epstein-barrvirus	Is mogelijk gerelateerd aan zaadbalkanker in het nageslacht	Tandartsen, werknemers in de gezondheidszorg
Bofvirus	Steriliteit (mannen), miskraam	Leraren, werknemers in de kinderopvang, werknemers in de gezondheidszorg, maatschappelijk werkers
Coxiella burnetii (Q-koorts)	Vroeggeboorte, overlijden van de foetus of pasgeborene	Boeren, laboratoriummedewerkers, werknemers in de schapenfokkerij en zuivelindustrie, dierenartsen
Coxsackievirus	Meningitis, sepsis	Leraren, werknemers in de kinderopvang, werknemers in de gezondheidszorg
Groep-B-streptokok	Meningitis, sepsis	Werknemers in de gezondheidszorg
Listeriose	Miskraam of doodgeboorte, baby met laag geboortegewicht	Laboratoriummedewerkers, werknemers in de gezondheidszorg

Bron: Samengesteld door de auteurs (ontleend aan (NIOSH, 1999) en aangevuld).

Besmettingen kunnen op verschillende manieren worden overgedragen. Blootstelling kan plaatsvinden door middel van:

- inslikken bij het eten en drinken van besmette voedingsproducten;
- contact met besmet materiaal (bijv. handen, oppervlakken en lichaamsvloeistoffen);
- inhalatie bij het inademen van besmette lucht (druppels);
- onderhuidse inoculatie (naalden en spuiten, snij- of schaafwonden door besmette artikelen en dierenbeten).

Sommige beroepen lopen in het bijzonder risico op het ontwikkelen van werkgerelateerde besmettingen, omdat de werknemers worden blootgesteld aan mensen met een hogere prevalentie van besmettelijke ziekten of aan besmettelijke dieren of materialen. Voorbeelden van beroepen die gepaard gaan met een risico op besmettelijke ziekten zijn:

- gezondheidszorg, met direct patiëntencontact;
- maatschappelijk werkers, verzorgingstehuizen, scholen, kinderopvang en gevangenissen;
- hulpdiensten (ambulance/brandweer/politie/reddingswerkers) en eerste hulp;
- laboratoriumwerk, met blootstelling aan besmet materiaal of productie van biologische materialen;
- werken met dieren of dierlijke producten (risico op zoönotische besmettingen);
- afvalinzameling of afvalwaterzuiveringsinstallaties;

- afgraving of grondverzet;
- gemeentelijke diensten (straatreiniging, parkonderhoud, afvalverwijdering, onderhoud van openbare toiletten);
- kapper en schoonheidsspecialiste, tatoeëren, oor- en lichaamspiercings;
- werk dat reizen vereist, waaronder naar gebieden met endemische ziekten (een gebied waarvoor momenteel een hoog risico voor Brucellose geldt, is onder meer het Middellandse Zeegebied (transport, offshorewerk, enz.)) (CDC, 2012, US Office of Technological Assessment, 1985).

Werknemers in de gezondheidszorg worden in het bijzonder blootgesteld aan besmettelijke agentia die in staat zijn tot het produceren van "teratogene effecten in hun nageslacht, kunnen worden doorgegeven aan hun nageslacht en hun nageslacht kunnen besmetten" of abortus kunnen induceren. Biologische agentia die van bijzonder belang zijn met betrekking tot de voortplanting zijn rubella, cytomegalovirus en hepatitis B. Sommige besmettelijke agentia kunnen ook de mannelijke voortplantingsfunctie besmetten en aantasten (bijv. bof, orchitis) (Office of Technological Assessment, 1985).

5.2 Fysieke factoren

5.2.1 Straling

Er bestaat een kans op hogere blootstelling aan ioniserende straling voor tandartsen en tandartsassistenten, medisch/technisch radiologisch personeel, specialisten in de nucleaire geneeskunde en radiologen, laboratoriummedewerkers die met radio-isotopen werken, gespecialiseerde onderzoekers, personeel van kerncentrales, en werknemers die producten zoals lichtgevende wijzerplaten en brandmelders vervaardigen. Andere functies waarin men mogelijk aan straling kan worden blootgesteld, zijn kwaliteitscontroleurs (bijv. pijponderhoud), werknemers die gesteriliseerde (medische) producten vervaardigen, onderhoudspersoneel en werknemers die zich bezighouden met reiniging en afvalbeheer. De schadelijke effecten van blootstelling van de vader, moeder of zich ontwikkelde foetus aan ioniserende straling zijn gerelateerd aan de hoeveelheid energie die wordt afgegeven aan doelweefsels. Celdood, mutaties in DNA of chromosoombeschadiging kunnen het gevolg zijn van blootstelling en kunnen leiden tot kanker. Veilige drempelwaarden voor beroepsmatige blootstelling kunnen niet worden vastgesteld, en blootstellingsgrenswaarden zijn afgeschaft om de kans op kanker te verlagen (Suruda, 1998).

De Europese Euratom-richtlijn (Europese Raad, 1996) definieert de volgende dosislimieten voor werknemers die worden blootgesteld aan ioniserende straling:

- een effectieve dosis van 100 mSv in een periode van vijf opeenvolgende jaren, mag niet meer dan 50 mSv in één jaar bedragen;
- jonge werknemers (onder 18 jaar) mogen niet worden blootgesteld aan ioniserende straling op het werk;
- aan zwangere vrouwen en moeders die borstvoeding geven mag geen werk worden toegewezen dat een aanzienlijk risico op radioactieve besmetting van het lichaam met zich meebrengt zodra zij het bedrijf van hun toestand op de hoogte hebben gebracht;
- een effectieve dosis van 6 mSv/jaar voor leerlingen en studerende tussen de 16 en 18 jaar die uit hoofde van hun studie verplicht zijn om ioniserende stralingsbronnen te gebruiken;
- voor vliegtuigbemanningen die kunnen worden blootgesteld aan meer dan 1 mSv per jaar gelden bijzondere maatregelen, waaronder de voorwaarde dat voor zwangere vrouwen moet worden gegarandeerd dat de foetus geen dosis ontvangt die hoger is dan 1 mSv gedurende de rest van de zwangerschap.

5.2.2 Elektrische schokken en blikseminslag

Onderzoekers hebben verschillende effecten op de foetus beschreven bij zwangere vrouwen die elektrische schokken hebben ervaren en hebben aanbevolen dat alle werkzaamheden die een zwangere vrouw aan een elektrische schok kunnen blootstellen moeten worden vermeden. Bij het optreden van een elektrische schok dient de toestand van de foetus onmiddellijk te worden gecontroleerd (Peters *et al.*, 2007).

5.2.3 Elektromagnetische velden

Er kan sprake zijn van hogere blootstelling aan elektromagnetische velden (EMV) voor lassers, elektriciens, machinisten van elektrische treinen en bedieners van MRI-apparatuur, en voor werknemers van galvaniseringsbedrijven, aluminiumraffinerijen en zendstations. Onderzoek naar effecten op de voortplanting heeft zich vooral geconcentreerd op het gebruik van beeldschermterminals. Volgens Kay is er geen overtuigend bewijs dat blootstelling leidt tot daaraan gerelateerde problemen voor mannelijke of vrouwelijke werknemers (Kay, 1998). Dit geldt ook voor fysiotherapeuten die worden blootgesteld aan kortegolf- en microgolfdiathermie. In één onderzoek kwamen Cromie en collega's tot de conclusie dat het onwaarschijnlijk is dat fysiotherapeuten een verhoogd risico lopen op negatieve effecten voor de voortplanting ten gevolge van hun blootstelling aan elektrofysische middelen (Cromie *et al.*, 2002). Er wordt echter geadviseerd om sterke magnetische velden te vermijden en de Internationale Commissie voor bescherming tegen niet-ioniserende straling heeft blootstellingsgrenswaarden aanbevolen (Kay, 1998), zoals weergegeven in Tabel 3.

Tabel 3: Grenswaarden voor blootstelling aan elektromagnetische velden

Beroepsmatige blootstelling	Elektrisch veld	Magnetisch veld
Volledige werkdag	10 kV/m	5.000 mG
Kortdurend	30 kV/m	50.000 mG

Bron: Kay, 1998.

Om blootstelling te minimaliseren, worden de volgende maatregelen aanbevolen (Kay, 1998):

- vaststellen waar de belangrijkste EMV-bronnen zich bevinden in de werkruimte;
- de afstand tussen werknemer en EMV-bron vergroten;
- de tijd die wordt doorgebracht in de nabijheid van EMV-bronnen verkorten;
- apparatuur met lage EMV-emissies gebruiken.

Jensen en collega's kwamen in 2006 tot de conclusie dat blootstelling op het werk en in de omgeving, en toxische agentia zoals hitte en ioniserende straling, bekende of vermoede schadelijke effecten hebben op de mannelijke voortplantingsfunctie, wat sterk wordt ondersteund door goed opgezette epidemiologische onderzoeken. Zij erkennen echter dat de laagfrequente elektromagnetische straling waaraan lassers worden blootgesteld geen waarschijnlijke oorzaak van negatieve effecten is (Jensen *et al.*, 2006).

In een meer recent overzichtsartikel bevalen Peters en collega's aan dat zwangere vrouwen mogen blijven werken met beeldschermterminals. Er moet echter wel goed rekening worden gehouden met ergonomische omstandigheden, werktijden en werkstress (Peters *et al.*, 2007). De auteurs deden soortgelijke aanbevelingen voor het gebruik van mobiele telefoons en voor het werken met andere bronnen van elektromagnetische straling.

5.2.4 Lawaai

Sommige wetenschappers geloven dat een intense blootstelling aan lawaai als een mogelijke risicofactor voor vroeggeboorte en een laag geboortegewicht moet worden gezien. Er zijn biologische en epidemiologische aanwijzingen dat blootstelling aan geluid boven 85 dBA schadelijk kan zijn gedurende de late zwangerschap. Dit niveau komt overeen met de verplichte OEL voor alle werknemers (Greenberg *et al.*, 1998).

Hougaard en Lund bekeken diverse onderzoeken en concludeerden dat laagfrequent geluid (<500 Hz) de foetus vrijwel ongehinderd bereikt, terwijl de maternale weefsels en vloeistoffen rondom de foetus het lawaai van hogere frequenties dempen. Het omgevingslawaai in de baarmoeder wordt dan ook gedemineerd door laagfrequente geluiden. Dieronderzoeken aan schapen die naar verwachting relevant voor de mens zijn, hebben laten zien dat intense geluidsdruk het foetale gehoororgaan kan beschadigen en gehoorverlies bij het nageslacht kan veroorzaken. Deze resultaten worden hieronder samengevat.

Enkele onderzoeken hebben aandacht besteed aan de blootstelling aan lawaai op het werk gedurende de zwangerschap en het gehoor van kinderen na de geboorte. De onderzoeken maakten melding van een verband tussen blootstelling van de zwangere vrouw aan geluid >85 dB en slechthorendheid bij kinderen. De kwaliteit van de onderzoeken is niet optimaal, maar de resultaten van deze onderzoeken aan mensen stemmen overeen met de bevindingen bij dieren. Zij ondersteunen derhalve de hypothese dat het foetale gehoor kan worden beschadigd door harde geluiden in de omgeving. Bovendien wijzen de resultaten voor verschillende diersoorten er ook op dat het gehoororgaan gevoeliger voor lawaai kan zijn gedurende de ontwikkeling in vergelijking met het volledig ontwikkelde orgaan. Het gehoororgaan van een foetus kan daarom beschadigd raken bij lagere lawaainiveaus dan dat van een volwassene. Het is ook belangrijk om op te merken dat, bij de mens, het gehoororgaan zich gedurende het tweede deel van de zwangerschap ontwikkelt (Hougaard en Lund, 2004). Gehoorbescherming voor de moeder kan schade aan het gehoor van de foetus niet voorkomen en derhalve zijn technische of organisatorische maatregelen nodig.

In hetzelfde overzichtsartikel merkten de auteurs op dat wordt aangenomen dat er sprake is van indirecte effecten van blootstelling aan lawaai tijdens de zwangerschap door stress bij de moeder ten gevolge van lawaai. De gevoeligheid van menselijke zwangerschap voor blootstelling aan lawaai in de werkomgeving is in diverse epidemiologische onderzoeken bestudeerd. De onderzochte eindpunten zijn onder meer miskramen, vroeggeboorte, een lager geboortegewicht en geboorteafwijkingen. Hoewel sommige onderzoeken methodologische beperkingen hebben, wijzen de resultaten erop dat lawaai in de werkomgeving van ongeveer 85 dBA Leq (8 uur) een negatief effect kan hebben op het geboortegewicht.

5.2.5 Ultrageluid

Significante blootstelling van de geslachtsklieren of foetus aan diagnostisch ultrageluid is onwaarschijnlijk als de romp van de werknemer niet in contact komt met een geleidend medium. Ultrasonen apparaten kunnen echter voor schadelijke effecten zorgen bij zeer hoge intensiteit en het is daarom belangrijk om veiligheidsrichtlijnen te volgen bij het gebruik van dergelijke apparaten (bijv. in de gezondheidszorg) (Greenberg *et al.*, 1998).

5.2.6 Trillingen

Gegevens over het verband tussen trillingen en zwangerschapsuitkomsten zijn beperkt. Beroepsmatige blootstelling aan trillingen dient echter te worden beperkt voor alle werknemers conform de voorschriften, ongeacht of zij in de vruchtbare leeftijd zijn. Bij zwangere werkneemsters moeten lichaamstrillingen worden vermeden, met name bij de resonantiefrequentie van de wervelkolom en uterus (Greenberg *et al.*, 1998).

5.2.7 Kou

Volgens sommige onderzoeken lijken er geen schadelijke effecten te zijn voor mannen, niet-zwangere vrouwen en zwangere vrouwen. Deze bevindingen sluiten echter niet uit dat er schadelijke effecten zouden kunnen optreden als een moeder onderkoeld raakt gedurende het middelste en late stadium van de zwangerschap. Daarom moeten de toepasselijke goede werkpraktijken worden gevolgd om blootstelling aan kou te voorkomen (Mitchell en DeHart, 1998).

5.2.8 Hitte

Zeer hoge temperaturen gedurende langere perioden kunnen teratogene effecten veroorzaken. Extreme temperatuursverhogingen van het torso dienen vermeden te worden voor beide geslachten (Mitchell en DeHart, 1998).

Hitte kan mogelijk bijdragen aan mannelijke onvruchtbaarheid. In een enquêteonderzoek dat werd uitgevoerd door De Fleurian *et al.* werden overtollige hitte en langdurig zitten in verband gebracht met verminderde beweeglijkheid van het sperma (De Fleurian *et al.*, 2009). In sommige beroepen is er sprake van hoge buitentemperaturen en langdurig zitten, bijv. in de landbouw. Zomerse hitte kan het aantal zaadcellen, de beweeglijkheid en de morfologie van het sperma beïnvloeden (Levine *et al.*, 1990). De incidentie van pathospermia werd al in de jaren '70 onderzocht onder beroepschauffeurs in vergelijking met andere professionals en deze bleek toe te nemen met het aantal gereden jaren. De spermiogenese vertoonde een lichte achteruitgang bij bestuurders van auto's, maar deze was ernstig bij bestuurders van zwaar agrarisch/industriële materieel en landbouwmachines. Er was sprake van een hogere incidentie van verminderde vruchtbaarheid bij chauffeurs dan bij andere professionals (Sas en Szöllösi, 1979).

5.2.9 Arbeidstijden en ploegendiensten

Lange arbeidstijden en het werken in ploegendienst kunnen invloed hebben op de voortplanting, hoewel de mechanismen niet erg duidelijk zijn (Hage, 1998a). Hage deed de pragmatische suggestie om per geval zorgvuldige aanbevelingen te doen met betrekking tot de werkduur, werkintensiteit en werktijden voor zwangere werkneemsters (Hage, 1998a).

Er wordt algemeen aangenomen dat het werken op wisselende en onregelmatige tijden een negatieve invloed heeft op het natuurlijke circadiaanse ritme, de slaap en gezondheid van het lichaam. De meeste biologische functies van het lichaam, zoals de hartslag, temperatuur en hormoonregulatie, variëren gedurende de dag volgens bepaalde patronen. Het menselijke circadiaanse ritme wordt geregeld door de 'interne biologische klok' in combinatie met 'externe tijdgevers' zoals nacht/dag, werk en het sociale leven. De biologische klok van het lichaam zal zich proberen aan te passen aan de externe tijdgevers na ontregeling tijdens de werktijden (Deense Arbeidsinspectie, 2003). Het werken in ploegendienst resulteert in verstoring van de normale circadiaanse ritmes en dus in veranderingen van de normale hormoonbalans (Reinberg en Smolensky, 1992).

Werknemers in ploegendienst vertonen een hoge incidentie van symptomen zoals prikkelbaarheid, rusteloosheid, angst en nervositeit, en ze zijn vermoeider en hebben minder energie (Deense Arbeidsinspectie, 2003). Deze symptomen zijn sterk vergelijkbaar met de klassieke symptomen van stress en kunnen als zodanig het verloop van de zwangerschap beïnvloeden. Desynchronisatie van de biologische ritmes van het lichaam kunnen ook invloed hebben op de voortplanting en zwangerschap. Het werken in ploegendienst heeft effect op de geslachtshormonen van het lichaam, wat mogelijk de vruchtbaarheid kan beïnvloeden (Zhu *et al.*, 2003). Directe effecten op de ontwikkeling van de foetus tijdens de zwangerschap kunnen op twee manieren optreden: ten eerste kan de desynchronisatie van de biologische ritmes van de moeder effect hebben op het eigen vermogen van de foetus om de biologische ritmes van het lichaam te synchroniseren; en ten tweede vervaagt de synchronisatie van de biologische ritmes van de moeder de essentiële tijdsmarkeringen in de verder strikt gecoördineerde ontwikkelingsprocessen (Hougaard, 2003).

Het belang van het werken in ploegendienst is voornamelijk onderzocht voor onvruchtbaarheid, spontane abortus, vroeggeboorte en een verlaagd geboortegewicht in verhouding tot het moment van

geboorte ('klein voor de zwangerschapsduur'). In een meta-analyse van de resultaten van zes onderzoeken aan in totaal bijna 10.000 zwangere vrouwen werden statistisch significante verbanden tussen ploegen-/nachtarbeid en vroeggeboorte gevonden. De auteurs concludeerden dat er slechts een gering risico is op vroeggeboorte, een laag geboortegewicht of baby's die 'klein voor de zwangerschapsduur' zijn. Er werden weinig aanwijzingen gevonden voor pre-eclampsie (hypertensie bij zwangerschap) (Bonzini *et al.*, 2011).

Hoewel het risico dat werkplekfactoren vroeggeboorte veroorzaken klein mag lijken, is het anderzijds zo dat vroeggeboorte in het algemeen moeilijk te voorkomen is. Factoren in de werkomgeving zijn derhalve belangrijk omdat ze kunnen worden gewijzigd, waardoor de incidentie van deze zwangerschapscomplicatie kan worden verlaagd. Aan de hand van een meta-analyse op basis van 29 onderzoeken op 160.988 vrouwen, waarin het verband met vroeggeboorte werd geëvalueerd voor fysiek zwaar werk, langdurig staan, lange arbeidstijden, werken in ploegdienst en een cumulatieve werkgerelateerde vermoeidheidsscore, berekenden Mozurkewich *et al.* dat, in termen van preventie, één vroeggeboorte kan worden voorkomen voor elke 23-171 zwangere vrouwen die gedurende hun zwangerschap afzien van het werken in ploegdienst of nachtwerk (Mozurkewich *et al.*, 2000). Diverse onderzoeken suggereren dat met name vast nachtwerk een probleem vormt voor zwangere vrouwen.

Er dient te worden opgemerkt dat het in sommige Europese landen verboden is om aanstaande moeders of moeders die borstvoeding geven in ploegdienst te laten werken of overuren te laten maken, terwijl dit in andere landen (bijv. het Verenigd Koninkrijk) wel is toegestaan; als echter een specifieke werkrisico is vastgesteld of een medisch attest wordt overlegd, moet de werkgever passende alternatieven aan de vrouw bieden, en als dit niet mogelijk is moet hij haar met betaald verlof sturen.

5.2.10 Ergonomische blootstelling

Een review uit 1997 van zes onderzoeken naar de voortplantingsgezondheid van schoonmakers stelde een verhoogd risico op spontane abortus, vroeggeboorte, baby's met een laag gewicht en een hoge bloeddruk tijdens de zwangerschap bij schoonmakers vast. De geïdentificeerde risicofactoren waren langdurig staan, het dragen van zware lasten en hoge abdominale druk door buigen en bukken. In een van de besproken onderzoeken werd ook een verband gevonden tussen een lage voortplantingscapaciteit (vruchtbaarheid) en zwaar schoonmaakwerk in combinatie met ongunstige arbeidstijden (Krüger *et al.*, 1997).

Er zijn weinig gegevens over de effecten op mannen en vrouwen; de beschikbare gegevens hebben voornamelijk betrekking op zwangere vrouwen. Het bewijs met betrekking tot schadelijke effecten is gemengd. Nesbitt bespreekt de effecten van ergonomische blootstelling op werknemers, waarbij dit aspect wordt onderverdeeld in zwaar werk, tillen/duwen/trekken/buigen, langdurig staan, langdurig zitten en repetitief gebruik van de bovenste extremiteiten tijdens de zwangerschap (Nesbitt, 1998). Er zijn duidelijke aanwijzingen dat zwaar tillen tijdens de zwangerschap kan leiden tot spontane abortus, terwijl onderzoeken naar de effecten van langdurig staan een zekere mate van correlatie laten zien. Volgens Nesbitt heeft langdurig staan waarschijnlijk het meest significante effect op de zwangerschap van alle afzonderlijke ergonomische risicofactoren. Een meer recent onderzoek richtte zich op werknemers in de kinderopvang (Riipinen *et al.*, 2010).

Hjollund en collega's suggereren dat zwaar tillen ten tijde van de innesteling een factor kan zijn voor een verhoogd risico op een daaropvolgende miskraam (Hjollund *et al.*, 2000b). Zij drongen aan op verder onderzoek om vast te stellen of dit al dan niet een probleem vormt in de werkomgeving. In ieder geval zien zij dit als een ernstige kwestie, omdat het beschreven effect optreedt op een moment dat een werkneemster niet kan weten dat ze zwanger is en daarom niet in staat is om voorzorgsmaatregelen te nemen.

Du Plessis en Agarwal publiceerden een overzichtsartikel in 2011, waarin zij opmerkten dat langdurig zitten zowel bij kantoorpersoneel als chauffeurs leidt tot een verhoogde scrotumtemperatuur, een verminderde spermakwaliteit en een langere tijd tot conceptie (Du Plessis en Agarwal, 2011).

Werknemers die fietsen als onderdeel van hun werk kunnen risico lopen op gevoelloosheid van de geslachtsdelen of meer ernstige seksuele en/of reproductieve gezondheidsproblemen ten gevolge van druk in de lies (perineum) door het traditionele fietszadel. NIOSH-onderzoekers hebben de mogelijke

gezondheidseffecten onderzocht van langdurig patrouilleren op politiefietsen, waaronder de mogelijkheid dat sommige fietszadels overmatige druk uitoefenen op het urogenitale gebied van fietsers en daarbij de bloedtoevoer naar de geslachtsdelen beperken, wat resulteert in nadelige effecten voor de seksuele functie. NIOSH-onderzoeken hebben ook aangetoond dat fietszadels zonder punt een effectieve oplossing zijn om deze effecten te verminderen. Hoewel de meeste werknemers die voor hun werk moeten fietsen mannen zijn, blijkt uit recente gegevens dat ook vrouwen profijt zouden kunnen hebben van zadels zonder punt (NIOSH, 2009).

5.3 Psychosociale factoren

Stress kan worden veroorzaakt door een verscheidenheid aan factoren, zoals misbruik en zware prestatiedruk. Er zijn verschillende manieren om stress te definiëren. Het Karasek-model veronderstelt dat het hoogste stressniveau te vinden is in functies die worden gekenmerkt door hoge prestatiedruk in combinatie met geringe controle (Karasek en Theorell, 1990). Een ander model, dat wellicht relevanter is voor vrouwelijke werknemers, werd door Johannes Siegrist ontwikkeld in de vroege jaren '90. Het gaat ervan uit dat een onbalans tussen de geleverde inspanning op het werk en de ontvangen beloningen kunnen resulteren in een stressrespons. Er wordt verondersteld dat stress bij zwangere vrouwen effect heeft op ongeboren kinderen via veranderingen in de fysiologie van de moeder of via gedrag. Mensen met stress produceren meer stresshormonen en stress wijzigt de hormoonbalans van de zwangere vrouw. Stresshormonen kunnen worden doorgegeven van de moeder naar de foetus en de cortisol-achtige hormonen beïnvloeden de ontwikkeling. Stresshormonen hebben ook invloed op de fysiologie en stress vermindert de bloedtoevoer naar de placenta. Dit kan gevolgen hebben voor de uitwisseling van voedingsstoffen tussen moeder en foetus, en derhalve op het welzijn van de foetus. Het immuunsysteem van de moeder is ook gevoelig voor stress, en een verhoogde vatbaarheid voor besmettingen kan ook negatieve gevolgen hebben voor de foetus (Wergeland *et al.*, 1996; Hougaard, 2004).

Het effect van stress op de mannelijke voortplantingsfunctie is onvoldoende bestudeerd. In een Pools onderzoek werd werkgerelateerde stress beoordeeld aan de hand van de Subjective Work Characteristics Questionnaire en bleek dat deze **effect had op enkele parameters van sperma** (Jurewicz, *et al.*, 2010). Er is ook bewezen dat stressvolle gebeurtenissen in het leven de zaadkwaliteit aantasten (Gollenberg *et al.*, 2010). Beide onderzoeken waren cross-sectioneel (d.w.z. dat ze tegelijkertijd keken naar blootstelling en effect). Dit maakt het moeilijk om te bepalen wat oorzaak en gevolg is. In twee Deense vooronderzoeken werden gegevens over stress verzameld voorafgaand aan de start van de hoofdonderzoeken, en werd gekeken naar werkstress en algemene stress met betrekking tot diverse voortplantingsparameters bij mannen, waaronder de tijd tot conceptie. De auteurs concludeerden dat stress niet of nauwelijks een effect heeft op de spermakwaliteit (Hjollund *et al.*, 2004a; Hjollund *et al.*, 2004b).

Er is ook onvoldoende onderzoek verricht naar het verband tussen vrouwelijke vruchtbaarheid en stress op het werk, of in het algemeen. In één goed opgezet onderzoek werd geen algemene verhoging van het risico op een langere tijd tot conceptie gevonden. Wanneer echter uitsluitend werd gekeken naar paren waarbij geen verminderde vruchtbaarheid werd vermoed, **duurde het langer voor vrouwen met een stressvolle baan om zwanger te raken**. Algemene psychische spanning bleek invloed te hebben op de tijd die nodig was om zwanger te raken bij vrouwen met de langste menstruatiecycli (Hjollund *et al.*, 1999). De menstruatiecyclus bleek niet sterk te veranderen ten gevolge van algemene stress (Sanders en Bruce, 1999). Tot slot kan ook informatie ontleend worden aan onderzoeken naar de invloed van stress op *in vitro*-fertilisatie. In verschillende onderzoeken werden geen aanwijzingen gevonden dat emotionele nood of stressvolle gebeurtenissen de kans om zwanger te raken verkleinen (Boivin *et al.*, 2011).

Hoewel de resultaten van onderzoeken tijdens preconceptie en conceptie geen duidelijk beeld scheppen, bieden de resultaten van onderzoeken aan zowel mensen als proefdieren aanwijzingen dat stress tijdens zwangerschap de foetale ontwikkeling kan beïnvloeden, met ongewenste gevolgen voor de zwangerschap en ook voor het kind na de geboorte. Goed uitgevoerde epidemiologische onderzoeken bieden gegronde redenen om aan te nemen dat prenatale stress een negatief effect op het geboortegewicht kan hebben. Stress tijdens de zwangerschap is ook in verband gebracht met een verhoogd risico op doodgeboorte en vroeggeboorte (Lobel, 1994; Paarlberg *et al.*, 1995; Wisborg *et al.*,

2008). Over het algemeen zijn er goede aanwijzingen dat gematigde prenatale stress gepaard gaat met veranderingen in het gedrag en de cognitieve functie van kinderen (Talge *et al.*, 2007).

In een ander onderzoek werd een gematigd verband gevonden tussen stress op het werk en **premature bevalling en een laag geboortegewicht**. Hoewel werkdruk alleen vaak geen verband hield met spontane abortus, waren er verder enige aanwijzingen voor een interactie tussen een ongunstige psychosociale omgeving en andere risicofactoren (bijv. roken, oudere leeftijd bij zwangerschap, enz.) (Mutambudzi *et al.*, 2011). Het is daarom aannemelijk dat psychosociale stress op het werk invloed kan hebben op de zwangerschap en ontwikkeling.

Om nader te bepalen of stress op het werk al dan niet effect heeft op reproductieve eindpunten, moet gedegen epidemiologisch onderzoek worden uitgevoerd. In veel epidemiologische onderzoeken worden onduidelijke maten voor stress en blootstellingsperioden gehanteerd en wordt informatie verzameld nadat de kinderen zijn geboren. Vooral de laatste factor verhoogt de kans op een vertekend beeld. De meeste onderzochte eindpunten liggen relatief dicht bij de zwangerschap (bijv. abortus, vroeggeboorte en foetale groei). Dit zijn echter wellicht niet de meest gevoelige eindpunten (Mutambudzi *et al.*, 2011). Een gevoelig eindpunt zou bijvoorbeeld de functie van het zenuwstelsel van het kind kunnen zijn. Gulati en Ray vragen om een nieuwe aanpak die kijkt naar de stresspaden die worden geactiveerd door bepaalde stressoren, om te bepalen hoe deze paden de afscheiding en acties van diverse hormonen en neuromodulators beïnvloeden (Gulati en Ray, 2011).

6 Gecombineerde blootstelling

In een werkomgeving worden werknemers mogelijk niet alleen blootgesteld aan afzonderlijke agentia, maar ook aan alle mogelijke combinaties van agentia. Werknemers kunnen ook via verschillende routes gelijktijdig worden blootgesteld (bijv. inademing en absorptie door de huid of inslikken). Gebruikelijke combinaties zijn onder meer mengsels van oplosmiddelen, lawaai en ototoxische stoffen, pesticidemengsels, reinigings- en desinfectiemiddelen, alle agentia/stoffen (met inbegrip van biologische agentia) die in de gezondheidszorg voorkomen, nanomaterialen die voorkomen in een grote verscheidenheid van technische producten (verf, lijm, reinigingsmiddelen, gezondheidszorg), lasrook in combinatie met straling, lawaai, hitte en ongemakkelijke houdingen, en tot slot stress.

Dit is een breed terrein met veel methodologische uitdagingen, en tot nu toe zijn er zeer weinig evaluaties of onderzoeken uitgevoerd. De volgende paragrafen geven een kort overzicht van wat er tot dusver is geanalyseerd.

In hoofdstuk 3 werd al enige aandacht besteed aan mengsels van chemische stoffen, zoals hormoonontregelaars.

6.1 Mengsels van oplosmiddelen

In de bovengenoemde onderzoeken is een significante correlatie vastgesteld tussen spontane abortus en de tijd tot zwangerschap en beroepsmatige blootstelling aan mengsels van organische oplosmiddelen. Bovendien liet een onderzoek zien dat werknemers in ploegdienst significant meer kans liepen op een spontane abortus dan werknemers die niet in ploegdienst werkten. Er werd een **synergetisch effect** op spontane abortus geïdentificeerd **tussen werken in ploegdienst en beroepsmatige blootstelling aan mengsels van organische oplosmiddelen** (Attarchi *et al.*, 2012).

In een overzichtsartikel uit 2012 over specifieke afzonderlijke oplosmiddelen en gassen merkten Vulimiri en collega's op dat de meeste blootstelling plaatsvindt door complexe mengsels van stoffen. Zij concluderen dat het belangrijk is om meer informatie te verzamelen over zowel afzonderlijke chemische stoffen als over mengsels van chemische stoffen (Vulimiri *et al.*, 2012).

Lawson en collega's noemen een onderzoek (Brown-Woodman *et al.*, 1994) waarin additieve schadelijke effecten op de voortplanting door mengsels van oplosmiddelen werden vastgesteld (Lawson *et al.*, 2006).

6.2 Stress en chemische stoffen

Zowel stress als chemische stoffen kunnen de ontwikkeling van de foetus beïnvloeden. Wat er gebeurt als beide typen effecten gelijktijdig optreden tijdens de zwangerschap is niet onderzocht in epidemiologische onderzoeken. Uit een evaluatie van bijna 40 dieronderzoeken bleek dat stress de effecten van blootstelling aan chemische stoffen kan versterken wanneer de chemische blootstelling zo hoog is dat deze op zichzelf effecten induceert bij het nageslacht of wanneer de moeder sterke effecten ondervindt (Hougaard, 2005, 2010). Het aantal onderzoeken is echter beperkt en in de meeste onderzoeken werden zeer hoge doses chemische stoffen gebruikt (Rider *et al.*, 2009; Taskinen *et al.*, 1999).

6.3 Chemische stoffen en langdurig zitten

Een onderzoek uit 2009 naar de gevolgen van werkhoudingen, in combinatie met blootstelling aan verontreinigende stoffen in het verkeer, bij mannelijke wegwerkers concludeerde dat er sprake is van een mogelijke interactie tussen blootstelling aan chemische stoffen en een langdurige zittende positie tijdens het werk. Deze werknemers die werden blootgesteld aan het uitlaatgas stikstofdioxide hadden een significant lagere totale spermabeweeglijkheid dan niet-blootgestelde werknemers, en hetzelfde effect werd waargenomen bij werknemers die moesten werken in een geforceerde zithouding. De effecten waren met name sterk wanneer de risicofactoren van chemische blootstelling en werkhouding samenvielen (Boggia *et al.*, 2009).

6.4 Beheer en preventie

Onderzoekers hebben geconcludeerd dat "het interpreteren van de beschikbare informatie over additieve en synergetische effecten van blootstellingen een uitdaging blijft voor werkgevers, met name kleine bedrijven" (Lawson *et al.*, 2006). Onderzoeken moeten rekening houden met combinaties van risicofactoren die zich voordoen op de werkplek. Wanneer er bijvoorbeeld enkele OEL's voor combinaties van chemische stoffen bestaan, kan er naar mengseleffecten worden gekeken; een voorbeeld is het toepassen van de SCOEL-richtlijn met betrekking tot risicobeoordelingen voor blootstelling aan mengsels van chemische stoffen die soortgelijke werkingswijzen (-mechanismen) kunnen hebben (IGHRC, ongedateerd).

7 Preventie

Het hoofdrapport schetst de grondbeginselen van preventie: gedegen OSH-beheer en een uitgebreid risicobeoordelingsprogramma. Het geeft uitleg over de hiërarchie van maatregelen en benadrukt daarbij het belang van uitsluiting en vervanging en het belang van het zorgvuldig onderzoeken van de keuze van preventieve maatregelen (bijv. bescherming van zwangere vrouwen tegen geluidshinder zal de foetus niet beschermen). Er is een belangrijke rol weggelegd voor scholing, waarbij het kan gaan om een persoonlijke maatregel (bijv. het invoeren en toepassen van ergonomische houdingen) of een collectieve, bedrijfsbrede maatregel (bijv. wanneer een nieuw uitlaatsysteem wordt ingevoerd, is scholing nodig om ervoor te zorgen dat het op de juiste wijze wordt gebruikt). Het rapport bevat een overzichtstabel van alle soorten maatregelen, met aandacht voor chemische stoffen, niet-chemische stoffen, opkomende factoren en psychosociale aandoeningen evenals gecombineerde blootstellingen, waarbij voorbeelden voor elke maatregel worden gegeven en wordt verwezen naar instrumenten en richtsnoeren. Er wordt ook een aantal voorbeelden uit lidstaten gepresenteerd.

7.1 Voorbeelden uit lidstaten

Binnen de EU worden diverse verschillende aanpakken gebruikt, waarbij Duitsland, Finland, Frankrijk, Nederland, Oostenrijk en Tsjechië reproductietoxische stoffen op hetzelfde niveau als kankerverwekkende en mutagene stoffen in hun nationale wetgeving hebben opgenomen bij de implementatie van Richtlijn 2004/37/EG. Bij 18 andere lidstaten gelden maatregelen uitsluitend voor

kankerverwekkende en mutagene stoffen. Twee landen richten zich alleen op sommige reproductietoxische stoffen (categorie 1A en 1B) (Milieu en RPA, 2013).

Zonder compleet te zijn, bieden de volgende paragrafen een aantal interessante voorbeelden van beleidsinitiatieven op het niveau van de lidstaten.

7.1.1 Oostenrijk

De foetus is in het bijzonder gevoelig voor chemisch geïnduceerde misvormingen tijdens de eerste weken van de zwangerschap, wanneer een zwangere vrouwelijke werknemer zich wellicht niet realiseert dat ze zwanger is. De huidige wetgeving bevat derhalve een hiaat in de preventie, die hier is gedefinieerd als het 'hiaat bij vroege zwangerschap'. Het richtsnoer dat is gepubliceerd door de Europese Commissie voor de implementatie van de Richtlijn zwangere werknemers noemt dit probleem zonder er een bevredigende oplossing voor te bieden. Oostenrijk heeft deze situatie deels aangepakt: werkgevers moeten een gerelateerde risicobeoordeling uitvoeren als onderdeel van de algemene risicobeoordeling, ongeacht of er sprake is van zwangerschap, zodra zij een vrouwelijke werknemer in dienst nemen, wat betekent dat zij zonder vertraging een vooraf gedefinieerd beleid kunnen toepassen wanneer een zwangerschap optreedt en dan de maatregelen specifiek kunnen afstemmen op de betreffende zwangere werknemer. Soortgelijke benaderingen gelden voor de risicobeoordeling voor jonge werknemers, waarbij Oostenrijk een beschermende aanpak toepast die een verbod op sommige taken en blootstellingen voorziet, met uitzondering van werknemers die een beroepsopleiding volgen en deze taken bijvoorbeeld moeten uitvoeren in het kader van een stage.

Deze benadering kan worden gezien als een belangrijke stap naar een pro-actieve aanpak waarbij rekening wordt gehouden met de voortplantingsrisico's voor beide geslachten en die zou moeten worden toegepast bij de begeleiding van werknemers met een kinderwens. Dit voorbeeld zou in andere lidstaten kunnen worden gevolgd, waarbij overwegingen met betrekking tot voortplantingsrisico's worden geïntroduceerd in de beginselen van het gezondheidstoezicht en de activiteiten van bedrijfsartsen op de werkplek.

7.1.2 Denemarken

In Denemarken is meer dan 30% van alle huisschilders een vrouw. Om vrouwelijke schilders in staat te stellen om gedurende de zwangerschap te werken zonder overmatig risico voor het ongeboren kind, heeft de Deense arbodienst voor schilders alle gebruikte producten beoordeeld met het oog op het identificeren van zorgwekkende chemische stoffen. In samenwerking met bedrijfsgeneeskundige klinieken werden criteria opgesteld voor de indeling van verf in drie risicoklassen, om aan te geven of de zwangere schilders de verf al dan niet kunnen gebruiken. Bij de evaluatie is gekeken naar de mate van blootstelling aan de chemische stoffen tijdens het werken met verf op waterbasis en het risico van voortplantingsschade. De Deense wetgeving op het gebied van chemische stoffen bepaalt dat werknemers die met epoxyharsen en isocyanaten willen werken eerst een speciale opleiding moeten voltooien, die is ontwikkeld door maatschappelijke organisaties en goedgekeurd door de arbeidsinspectie. Denemarken heeft ook zeer specifieke richtlijnen met betrekking tot ergonomie vastgesteld voor zwangere vrouwen.

Dit nationale voorbeeld onderstreept de noodzaak om vooroordelen te vermijden over wie wordt blootgesteld bij specifieke taken en beroepen en om rekening te houden met de specifieke behoeften van kwetsbare groepen en beide geslachten bij het uitvoeren van een beoordeling van de risico's voor de voortplanting en ontwikkeling. Ergonomische overwegingen zouden ook in aanmerking moeten worden genomen voor jonge werknemers op deze werkplekken.

7.1.3 Duitsland

De Bondscommissie voor gevaarlijke stoffen (Ausschuss für Gefahrstoffe) heeft diverse technische voorschriften (vergelijkbaar met praktijkcodes) uitgevaardigd die zijn goedgekeurd door het ministerie van Arbeid en Sociale Zaken en die richtsnoeren bevatten over hoe aan de wettelijke verplichtingen kan

worden voldaan. Deze voorschriften bieden een duidelijk richtsnoer voor bedrijven met betrekking tot specifieke risico's en beroepen. Het rapport presenteert de voorschriften voor reproductietoxische stoffen in een tabel. Sommige hiervan zijn ook beschikbaar in het Engels en één voorschrift is beschikbaar in het Frans. Het voorschrift met betrekking tot vervanging is vermeldenswaardig: het biedt een gedetailleerde uitleg van alle noodzakelijke stappen die een bedrijf moet nemen om een werkbare oplossing te vinden.

De technische voorschriften hebben nog geen betrekking op nanomaterialen, maar omvatten wel stoffen met reproductietoxische effecten. Ze stellen bedrijven in staat om risicobeoordelingen uit te voeren en preventieve maatregelen vast te stellen die rekening houden met deze stoffen. Tot dusver bestaat er echter nog geen voorschrift of uitgebreid richtsnoer voor bedrijven dat de kwestie van reproductietoxiciteit als geheel behandelt.

7.1.4 Finland

In de nationale wetgeving van Finland is al sinds de jaren '80 een lijst met reproductietoxische stoffen opgenomen en in 1991 werd wetgeving inzake bijzonder zwangerschapsverlof aangenomen. Volgens de Wet op veiligheid en gezondheid op het werk is een werkgever verplicht om de effecten en risico's van de arbeidsomstandigheden op de voortplanting te bekijken. In vier paragrafen wordt specifiek ingegaan op risico's voor de voortplantingsgezondheid.

Resoluties van de Raad van State en het ministerie van Arbeid hebben zowel op mannelijke als vrouwelijke werknemers betrekking en behandelen reproductietoxische factoren die chemisch (bijv. ethyleenoxide, mangaan), biologisch (bijv. herpesvirussen, listeriabacteriën) en fysiek (bijv. ioniserende straling) van aard zijn. Verdere richtlijnen zijn gepubliceerd door het Finnish Institute for Occupational Health (FIOH). FIOH en het Nordic Institute for Advanced Training in Occupational Health bieden ook cursussen voor relevante doelgroepen.

Het Finse socialezekerheidsorgaan stelt jaarlijkse statistieken op over werknemers waaraan bijzonder zwangerschapsverlof is verleend vanwege blootstelling aan reproductietoxische stoffen op de werkplek. In de afgelopen jaren is jaarlijks aan ongeveer 200 vrouwelijke werknemers bijzonder zwangerschapsverlof verleend als gevolg van chemische, biologische en fysieke gevaren. Vrouwen verrichten steeds vaker fysiek zwaar werk, maar bijzonder zwangerschapsverlof wordt vooral om andere (biologische of chemische) redenen toegekend omdat de wetgeving verlof vanwege fysiek zwaar werk niet expliciet toelaat (EU-OSHA, 2014).

Het nationale rapport over de toestand van OSH meldt dat de volgende vijf reproductietoxische factoren het belangrijkste zijn: oplosmiddelen, virussen, lood, ioniserende straling en nachtwerk/ploegendienst. Aangezien zij zowel voor mannen als vrouwen reproductietoxisch zijn, zijn ethoxyethanol, ethoxyethylacetaat, methoxyethanol en methoxyethylacetaat in de industrie grotendeels vrijwillig vervangen door veiligere alternatieven.

7.1.5 Frankrijk

Na de invoering van wetgeving inzake CMR-stoffen in 2001, hebben initiatieven in Frankrijk campagnes (bijv. een campagne over arbeidsinspectie), richtsnoeren, bewustmakingsinstrumenten, vrijwillige overeenkomsten en een webgebaseerd vervangingsplatform ontwikkeld.

Er werden overeenkomsten gesloten tussen het ministerie van Arbeid en drie brancheorganisaties: metaal, chemie en verf/inkten/kleefstoffen. De brancheorganisaties namen stappen om een betere implementatie van de wetgeving inzake de blootstelling van werknemers aan CMR's te verzekeren. Tot deze stappen behoort de verspreiding van informatie en scholing, die vooral gericht is op het MKB. De meeste brancheorganisaties hernieuwden de overeenkomsten in 2011.

In 2006 vroeg het Franse ministerie van Arbeid aan ANSES om een onderzoek uit te voeren naar de effectiviteit van de vervanging van chemische stoffen die zijn ingedeeld als CMR-stoffen in categorie 1A en 1B (EU-indeling), en om een instrument te ontwikkelen dat vervanging stimuleert (zie <http://www.substitution-cmr.fr/>). De op de website beschikbare informatie werd voornamelijk verzameld via twee enquêtes onder bedrijven over het gebruik van CMR's en de vervangers daarvan, gestart in

2008 (23 prioritaire CMR-stoffen) en 2009 (56 CMR-stoffen). De databank wordt nu voortdurend aangevuld met voorbeelden uit diverse bronnen.

8 Conclusies en aanbevelingen

Het rapport presenteert actueel OSH-onderzoek op het gebied van reproductietoxiciteit. De identificatie van alle mogelijke voortplantings- en ontwikkelingskwesties die potentieel worden beïnvloed door de werkomgeving viel echter buiten het bestek van dit rapport. In plaats daarvan worden voorbeelden beschreven van de kenmerkende soorten chemische stoffen en andere blootstellingen die invloed hebben op mannen en vrouwen op het werk. Dit wordt gevolgd door de vaststelling van typische kwesties die de aandacht verdienen van degenen die betrokken zijn bij het verbeteren van de werkomgeving, zodat deze niet alleen gezond is voor de werknemers zelf, maar ook voor hun nageslacht. Sommige kwesties zijn van algemene aard, terwijl andere voornamelijk betrekking hebben op specifieke blootstellingen.

De blootstelling van werknemers aan reproductietoxische stoffen en factoren, zoals epoxiden, isocyanaten, mengsels van oplosmiddelen, verf, bepaalde farmaceutische stoffen, hormoonontregelaars, nanomaterialen, fysieke agentia en stress, zal naar verwachting in de loop van de tijd toenemen. Dit hangt samen met een aantal trends in de wereld van het werk, waaronder het gebruik van meer complexe mengsels van chemische stoffen en andere agentia en het toegenomen gebruik van kunststoffen en composietmaterialen vanwege energiebesparing en snellere productiecycli. Werknemers veranderen ook steeds vaker van werkgever en beroep, hebben lange reistijden naar hun werkplek en kortlopende contracten, wat allemaal zaken zijn die de monitoring van hun blootstellingen moeilijker en complexer maakt, omdat hun blootstellingen ook vaak veranderen. Hoewel de verschuiving in werkgelegenheid van de industrie- en productiesectoren naar de dienstensector gepaard kan gaan met een verminderde blootstelling aan bepaalde beroepsrisico's, is het relatieve gebrek aan bewustzijn in de dienstensector ten aanzien van risico's op de werkplek en in het bijzonder risico's die verband houden met gevaarlijke stoffen, een punt van zorg.

De onderzoeksbevindingen die worden gepresenteerd in het hoofdrapport laten duidelijk zien dat het probleem van reproductietoxische factoren op de werkvloer wordt onderschat. Dit is bijvoorbeeld het geval voor blootstelling aan vermoede hormoonontregelaars, vooral omdat de meeste chemische stoffen de hormoonregulatie in zekere mate verstoren. Bovendien zijn blootstellingen aan deeltjes gebruikelijk in de werkomgeving en is hierop weinig regulering van toepassing, behalve door middel van ruwe grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling.

Het debat over de vraag of reproductietoxische stoffen al dan niet moeten worden opgenomen in de Richtlijn inzake carcinogene en mutagene agentia is nog niet beslist, vanwege uiteenlopende standpunten en de beperkte beschikbaarheid van ondersteunende gegevens. Men is het er echter over eens dat bewustmaking en specifieke richtsnoeren dringend nodig zijn.

Hoewel een significant deel van de werknemers wordt blootgesteld aan voortplantingsrisico's op de werkplek, zijn veel van de schadelijke factoren onvoldoende onderzocht of worden deze als onbelangrijk gezien. Deze kwestie verdient de aandacht aangezien reproductietoxiciteit een impact op de onmiddellijke en langetermijntoekomst van de samenleving heeft.

Bewustmaking is nodig in alle lagen van de samenleving, zodat zwangerschappen niet worden gezien als een verstoring van de bedrijfsactiviteiten, maar worden erkend vanwege hun belang voor de samenleving, onder meer als de basis voor een duurzame beroepsbevolking. Bovendien zal het niet verbeteren van de werkomgeving om veilige werkomstandigheden te creëren voor een gezonde voortplanting en zwangerschap, hetzij door onbewuste psychosociale druk of door diverse agentia en factoren, de toekomst van de bedrijven en daarmee uiteindelijk ook de toekomst van de samenleving als geheel bedreigen.

8.1 Wettelijk kader

8.1.1 Focus op vrouwen en chemische stoffen

De wetgeving inzake reproductietoxiciteit richt zich vooral op vrouwen, met name zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, maar mag niet voorbijgaan aan het feit dat de stoffen, agentia, factoren en omstandigheden die giftig voor de voortplanting zijn de voortplantingsgezondheid van zowel mannen als vrouwen kunnen beïnvloeden. De huidige wetgeving beschermt ook, tot op zekere hoogte, jonge mannelijke (en vrouwelijke) werknemers, maar de mannelijke vruchtbare leeftijd wordt geacht te variëren van gemiddeld 15 tot 60 jaar oud. Het is derhalve belangrijk om de wetgeving en de implementatie daarvan te beoordelen om te zorgen voor gelijke bescherming van vrouwen en mannen, met inbegrip van degenen met een kinderwens.

Aangezien er geen specifieke regelgeving bestaat voor paren die zwanger willen raken, gaat het bestaande beleid voorbij aan het feit dat mannen en vrouwen kunnen worden blootgesteld aan reproductietoxische stoffen terwijl ze proberen om zwanger te raken, evenals in de periode vanaf de conceptie tot het moment dat men zich bewust is van de zwangerschap. Een van de belangrijkste conclusies van de beoordeling van de bestaande wetgeving is dan ook dat wetgeving en richtlijnen zich dienen te richten op een veelomvattende risicobeoordeling en risicobeheersingsaanpak die alle ontwikkelingsstadia, langetermijneffecten en alle risicofactoren (inclusief fysieke, biologische en psychosociale factoren) erbij betrekken, en geldig is voor beide sekses.

Een andere belangrijke overweging is dat vrouwen werkzaam kunnen zijn in stereotiepe 'mannenberoepen', wat inhoudt dat veronderstellingen over welk geslacht wordt blootgesteld aan bepaalde risicofactoren derhalve moeten worden vermeden. Niet alle lassers of schilders zijn bijvoorbeeld een man, en niet alle werknemers in de tuin- of landbouw een vrouw. Er is sprake van een toenemend aantal vrouwelijke chauffeurs in het openbaar vervoer die worden blootgesteld aan dieseluitlaatgassen. Bovendien kan de blootstelling variëren. De pesticideblootstelling van werknemers in de landbouw of kaswerkers kan bijvoorbeeld variëren met de tijd; hiermee moet rekening worden gehouden. Eén voorbeeld dat in het rapport wordt genoemd is dat van vrouwelijke schilders in Denemarken, wat 30% van alle schilders in Denemarken betreft, en de specifieke maatregelen die bedoeld zijn om hen te beschermen tegen schadelijke effecten.

De wetgeving is ook sterk gericht op chemische stoffen, maar besteedt nauwelijks aandacht aan andere voortplantingsfactoren, zoals met name fysieke, biologische en psychosociale risico's. Zelfs in wetgeving met betrekking tot chemische stoffen dienen echter specifieke aspecten te worden aangepakt, zoals de niet-monotone en mogelijk multiplicatieve effecten van hormoonontregelaars of de bijzondere aspecten met betrekking tot de toxicologie van fijne deeltjes. Deze kenmerken van de betreffende stoffen stellen de huidige aanpak van de wetgeving op de proef, zoals het instellen van grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling of de definitie van risicobeheersmaatregelen op basis van DNEL's, die zijn gebaseerd op de veronderstelling dat er een lineair verband bestaat tussen de mate van blootstelling en het effect. Er is voorgesteld om reproductietoxische stoffen op te nemen in de Richtlijn betreffende de bescherming van werknemers tegen de risico's van blootstelling aan carcinogene of mutagene agentia op het werk, zodat ze worden opgenomen in strengere nationale wetgeving ter bescherming van werknemers. Dit zou de hiërarchie van beheersmaatregelen vaststellen, te beginnen met vervanging, en de aandacht vestigen op de aard van de risico's voor werknemers. Bovendien verplicht het werkgevers om specifieke maatregelen te nemen bij het gebruik van dergelijke stoffen.

Vanwege de vele kennishiaten dient de noodzaak van een voorzorgsaanpak te worden onderstreept. Een positief voorbeeld is Richtlijn 92/85/EEG van de Raad, die een breed scala aan chemische, fysieke en biologische agentia, werkprocessen en arbeidsomstandigheden benoemt die een risico zouden kunnen vormen voor nieuwe en aanstaande moeders. In 1992 heeft de Europese Commissie een richtsnoer gepubliceerd ter ondersteuning van de implementatie van de richtlijn, maar men is het er in brede kring over eens dat de richtlijn en het bijbehorende richtsnoer toe zijn aan actualisering.

8.1.2 *Bredere impact van wijzigingen in de Richtlijn zwangere werkneemsters*

Een rapport van de Europese Commissie d.d. 15 maart 1999 over de implementatie van de richtlijn (Europese Commissie, 1999) wees op specifieke implementatieproblemen die hebben geleid tot inbreukprocedures, bijv. het algehele verbod door verschillende lidstaten op nachtwerk voor zwangere werkneemsters en het ontbreken van verplicht zwangerschapsverlof, die inmiddels zijn opgelost. Het rapport identificeerde andere probleemgebieden, zoals onenigheid over welk soort werknemers binnen de werkingssfeer van de richtlijn viel, de moeilijkheid om veiligheids- en gezondheidsoverwegingen in overeenstemming te brengen met het recht van vrouwen op een niet-discriminerende behandeling, en het recht om terug te keren naar hun werk.

De richtlijn kent zwangerschapsverlof toe en bepaalt dat vrouwen niet mogen worden ontslagen vanwege hun zwangerschap en zwangerschapsverlof gedurende de periode vanaf het begin van hun zwangerschap tot het einde van het verlof. Een initiatief tot wijziging van de richtlijn (Europese Commissie, 2008) werd afgewezen in 2015. Het stelde voor om het zwangerschapsverlof te verlengen en om extra verlof toe te kennen in het geval van vroeggeboorte, ziekenhuisopname van kinderen bij de geboorte, de geboorte van kinderen met een handicap en de geboorte van een meerling. Bij terugkeer naar werk zouden werkneemsters ook kunnen verzoeken om herziening van hun arbeidstijden met het oog op een betere afstemming tussen hun werk en gezinsleven.

De trend om vaker gebruik te maken van tijdelijke contracten ondermijnt de bescherming van zwangere vrouwen tegen ontslag. Dergelijke contracten kunnen het dienstverband beëindigen ongeacht of er sprake is van zwangerschap, waardoor belangrijke aspecten van de wet inzake moederschap niet meer toepasselijk zijn. Dit bevordert ook de tendens onder werkneemsters om geen melding te maken van hun zwangerschap totdat deze voor werkgevers en collega's duidelijk zichtbaar wordt, wat een effectieve risicopreventie belemmert.

Hoewel de richtlijn voorbeeldig is in de zin dat rekening wordt gehouden met vele factoren (chemische stoffen, en biologische, fysieke en psychosociale factoren), besteedt zij geen aandacht aan mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd. De richtlijn laat ook het 'kennishiaat bij vroege zwangerschap' buiten beschouwing, de tijd dat een vrouw zich er wellicht nog niet van bewust is dat ze zwanger is, gedurende welke periode de bepalingen van de richtlijn mogelijk niet worden toegepast. Dit kan een cruciale periode voor de foetus zijn.

8.1.3 *Het kennishiaat bij vroege zwangerschap*

Zoals hierboven opgemerkt is de foetus in het bijzonder gevoelig voor chemische inductie van misvormingen gedurende de eerste 3-8 weken van de zwangerschap, wanneer de organen worden gevormd. Om misvormingen te voorkomen, zijn preventieve maatregelen van cruciaal belang. Tijdens de eerste 4-6 weken van de zwangerschap beseft een vrouw echter wellicht niet dat ze zwanger is, en ze is dan ook niet in staat om haar werkgever van haar toestand op de hoogte te brengen, in welk geval de preventieve maatregelen die worden beschreven in Richtlijn 92/85/EEG niet worden toegepast. In één onderzoek werd geschat dat een maand na de bevruchting (d.w.z. op het moment dat veel vrouwen beseffen dat hun menstruatie is weggebleven) ongeveer een kwart van de vrouwen zich niet bewust was van hun zwangerschap. Na acht weken zwangerschap had bijna één op de tien vrouwen nog steeds geen symptomen ervaren (Sayle *et al.*, 2002). Zelfs wanneer de tekenen wel worden herkend, worden de gevaren en risico's voor de zwangerschap mogelijk pas beoordeeld als de vrouw al 6-8 weken zwanger is. Op dat moment is preventie tegen de meeste soorten misvormingen al niet meer mogelijk. De huidige wetgeving is derhalve niet effectief met betrekking tot het voorkomen van vroegtijdig letsel.

Zodra de zwangerschap van een vrouw wordt bevestigd en de werkgever op de hoogte is gebracht, is deze laatste verplicht om risico's te beoordelen en verwijderen, en risico's voor de zwangere vrouw en het ongeboren kind te vermijden of verminderen.

Oostenrijk heeft deze situatie gedeeltelijk opgelost: werkgevers moeten een desbetreffende beoordeling uitvoeren onafhankelijk van het feit of er sprake is van een zwangerschap. Dit geldt ook wanneer er jonge werknemers werken in een bedrijf. Dit kan zeker als een goed voorbeeld dienen.

In dit opzicht noemt het rapport de Finse wetgeving, waarin de nadruk ligt op het verbeteren van de werkomgeving bij de planning of constructie van werkplekken.

8.1.4 Andere uitdagingen

Chemische stoffen met een potentie tot bioaccumulatie zijn mogelijk bijzondere gevallen, omdat deze tijdens de zwangerschap vrij kunnen komen, zelfs als de zwangere vrouw blootstelling vermijdt (McDiarmid en Gehle, 2006). Grote hoeveelheden lood die in de botten zijn opgeslagen bij een eerdere blootstelling kunnen bijvoorbeeld tijdens de zwangerschap vrijkomen en de foetus blootstellen. Hiermee moet ook rekening worden gehouden in een betreffende risicobeoordeling om de blootstelling die tot ophoping leidt in eerste instantie te voorkomen.

8.1.5 Borstvoeding

In de eerdergenoemde workshop van het EU-OSHA in Parijs merkte de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) op dat het geven van borstvoeding een belangrijke kwestie is die niet altijd voldoende aandacht krijgt in debatten over reproductietoxische stoffen (EU-OSHA, 2014).

Er wordt rekening gehouden met borstvoeding in de regelgeving met betrekking tot de indeling en etikettering van chemische stoffen, en hetzelfde geldt voor de Richtlijn zwangere werkneemsters. Er wordt echter zelden aandacht aan besteed in onderzoek of preventie met betrekking tot OSH. De rol van borstvoeding bij enerzijds het doorgeven van gevaarlijke stoffen aan het nageslacht en anderzijds het beschermen van het nageslacht tegen de effecten van bepaalde blootstellingen vereist meer onderzoek, evenals de mogelijkheid voor vrouwen om een balans te vinden tussen werk en de noodzaak tot het geven van borstvoeding. Er is ook meer onderzoek nodig naar het effect van verschillende factoren op het vermogen om borstvoeding te geven, zoals blootstelling aan chemische stoffen, stress, werken in ploegendienst en nachtwerk.

8.2 Beperkte kennis over blootstellingen en effecten

De kennis over de mogelijke aantasting van de voortplantingsfunctie ten gevolge van blootstelling in de werkomgeving is zeer beperkt. Voor veel chemische en niet-chemische potentiële risicofactoren (hetzij lichamelijk, biologisch of organisatorisch) bestaat zeer weinig kennis over de impact ervan op de zwangerschap, de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsfunctie, en de gezondheid van het kind op latere leeftijd.

Onze kennis over de schadelijke effecten van chemische stoffen is meestal ontleend aan dieronderzoeken. Eén reden is bijvoorbeeld dat het moeilijk kan zijn in bevolkingsonderzoeken om één enkele chemische stof te identificeren in de werkomgeving, aangezien meervoudige blootstellingen eerder regel dan uitzondering zijn.

Wanneer er sprake is van aanzienlijke blootstellingen aan chemische stoffen in de werkomgeving die niet automatisch tot het uitvoeren van testen leiden (bijv. binnen REACH) of waarbij relevante modellen geen oplossing bieden voor belangrijke controverses (zoals uit processen voortkomende deeltjes, synthetische nanodeeltjes, chemische stoffen waarvoor diermodellen ontoereikend zijn voor de risicobeoordeling, werken in ploegendienst, ergonomische factoren en psychosociale spanning (stress)), moeten deze worden bestudeerd in relevant opgezette onderzoeken om gegevens te genereren voor een geschikte risicobeoordeling.

In andere gevallen maakt de aard van de blootstelling onderzoek aan dieren wellicht niet mogelijk, althans niet in die mate dat deze als basis voor regulering kan dienen. Dit geldt bijvoorbeeld voor de effecten van werkstress en zwaar tillen op zwangerschapsuitkomsten bij mensen. Voor deze beide

factoren zijn wellicht prospectieve epidemiologische onderzoeken nodig. Aangezien goed opgezette onderzoeken duur zijn, zullen veel controverses wellicht lange tijd onopgelost blijven.

Beroepsvoorschriften vereisen dat diverse niet-chemische risico's worden geëvalueerd wanneer een werknemster zwanger raakt, zoals het werken in ploegendienst, ergonomische factoren, psychosociale spanning (stress), lawaai en biologische agentia. Deze risico's zijn echter voornamelijk onderzocht door universiteiten en onderzoeksgroepen van overheidsinstellingen uit wetenschappelijke interesse, wat de reikwijdte van dergelijke evaluaties en de beschikbare middelen voor dit soort onderzoek beperkt. Ze zijn niet noodzakelijkerwijs gericht op die gebieden waar de impact het grootst is of waar de noodzaak van preventie het meest urgent is. De aanpak van het onderzoek kan ook worden bepaald door onderzoeksvragen in plaats van problemen die zich voordoen op de werkplek (observationale onderzoeken). Ook is de blootstellingsbeoordeling voor deze factoren zeer beperkt.

Bovendien is in onderzoeken aan de mens voornamelijk gekeken naar effecten die nauw verwant zijn aan het verloop van de zwangerschap, zoals abortus, zwangerschapsduur en geboortegewicht. Functionele aandoeningen die verband houden met het immuunsysteem, cardiovasculaire systeem en zenuwstelsel worden bijvoorbeeld zelden onderzocht. Voor onderzoeken moet dan ook een ruimere dekking worden overwogen wat betreft het geslacht, de generaties en de tijdsperiode die worden bestudeerd.

Alle mogelijke kanalen en gegevensbronnen (bijv. gegevens met betrekking tot onvruchtbaarheidsbehandelingen of ontslag uit het ziekenhuis) moeten worden gebruikt om voortplantingsschade op te merken en om relevante blootstellingen te identificeren, bijvoorbeeld door het koppelen van effectgegevens aan gegevens over het beroepsverleden (gegevens omtrent sociale zekerheid, werkgeversdocumentatie, gezondheids- en blootstellingstoezicht) van werknemers en eerdere (ouder)generaties. Eén voorbeeld is het Deense Occupational Birth Register, dat informatie bevat over het beroep van de ouders, geboorten en ziekenhuisbezoek van de kinderen later in hun leven. Het uiteindelijke doel moet zijn om risicovolle beroepsgroepen voor mannen en vrouwen te identificeren.

Met betrekking tot de blootstellingsbeoordeling lijken de 'job-exposure matrices' (JEM's), zoals beschreven in hoofdstuk 3, een veelbelovend instrument om blootstellingsrisico's in de werkomgeving te identificeren. De methodiek en het gebruik van deze instrumenten moeten verder worden ontwikkeld. Zo biedt een aantal JEM's, ontwikkeld door en toegankelijk via het Franse Instituut voor Gezondheidstoezicht (InVS), informatie (in het Frans) over blootstellingen aan verschillende typen oplosmiddelen en nanodeeltjes (al dan niet synthetisch).

8.3 Beroepsziekten

Ten aanzien van beroepsziekten (BZ's) kan worden gesteld dat de EU-lijst van beroepsziekten niet verwijst naar voortplantingsstoornissen die worden veroorzaakt door een van de risicofactoren die zijn geïdentificeerd in dit review. Het rapport merkt op dat het mogelijk is in Frankrijk en enkele andere landen om een ziekte te erkennen als een beroepsziekte, niet alleen op grond van de nationale lijst van ziekten, maar ook via een aanvullend systeem waarbij het slachtoffer het verband tussen de ziekte en zijn of haar werk moet bewijzen. Er wordt ook opgemerkt dat in de VS de lijst van beroepsziekten een hoofdstuk met voortplantingsproblemen bevat, zoals onvruchtbaarheid, geboortefwijkingen en spontane abortus. De lijst van beroepsziekten van de IAO vermeldt niet expliciet beroepsziekten met betrekking tot de voortplanting, maar bevat een algemene clausule voor elke ziekte waarvan kan worden aangetoond dat het een beroepsziekte betreft. Zorgverleners moeten beter bewust worden gemaakt van deze mogelijkheid, omdat zij het eerste contactpunt zijn voor slachtoffers die een schadeclaim opstarten (EU-OSHA, 2014). Actualisering van de EU-lijst en andere lijsten van beroepsziekten, met inbegrip van criteria voor erkenning en compensatie, dient te worden overwogen.

Er kunnen veel meer verschillende gegevensbronnen worden gebruikt om bewijs te leveren omtrent voortplantingseffecten, zoals het hierboven genoemde Deense Occupational Birth Register, dat informatie bevat over het beroep van de ouders, geboorten en ziekenhuisbezoek van de kinderen later in hun leven, in combinatie met andere geregistreerde gegevens over ziekten en de bovengenoemde 'job-exposure matrices'.

8.4 Langetermijneffecten

Er dient een hogere prioriteit te worden gegeven aan factoren die giftig voor de voortplanting zijn vanwege hun gezondheidseffecten voor werknemers en toekomstige generaties. De ontwikkelingseffecten van reproductietoxiciteit kunnen pas na lange tijd zichtbaar worden (vooral in de ontwikkeling van nageslacht), zodat het schatten van de correlatie tussen blootstelling van de ouders en reproductietoxische effecten moeilijk kan zijn en de implementatie van passende onderzoeksmethoden kan vereisen. Evenzeer moeten deze effecten worden behandeld door de huidige wetgeving, te beginnen met regelgeving aangaande het testen en de informatievereisten voor chemische stoffen, wetgeving die gebruiksomstandigheden vaststelt en vooral ook vereisten voor de bescherming van werknemers. Er is een groter bewustzijn nodig op elk niveau — bedrijfsleven, handhaving en beleid. Nieuwe gevaren moeten worden opgenomen en alle nieuwe wetgeving moet voldoende flexibel zijn om deze te omvatten.

Tabel 4: Samenvatting van conclusies over het testen en evalueren van schadelijke voortplantings- en ontwikkelingseffecten

Kwestie	Aanbeveling
<p>Weinig chemische stoffen beoordeeld op reproductietoxiciteit</p> <p>Voor slechts relatief weinig chemische stoffen is het effect op de voortplanting en zwangerschap bij dieren getest; dit moet aanzienlijk worden verhoogd</p>	<p>Verhoog systematisch het aantal chemische stoffen dat wordt getest op voortplantingseffecten.</p> <p>Neem effecten op waar voorheen niet naar gekeken is.</p> <p>Fabrikanten en importeurs moeten het voorzorgsbeginsel overwegen wanneer hiaten in de gegevens zijn vastgesteld of worden vermoed.</p>
<p>Procesgerelateerde chemische stoffen vallen niet onder testroutines van wetgeving inzake chemische stoffen, bijv. lasrook, dieseluitlaatgassen</p>	<p>Ontwikkel methoden om deze te beoordelen, bouw voort op bestaande kennis uit onderzoeken naar fijne stofdeeltjes.</p> <p>Voer epidemiologische onderzoeken uit.</p>
<p>Voor de meeste chemische stoffen is kennis over reproductietoxiciteit afkomstig van experimenten aan dieren.</p> <p>Epidemiologische onderzoeken worden relatief zelden uitgevoerd en maken geen deel uit van de vereisten van regelgeving voor chemische stoffen (bijv. REACH). Dit is zelfs zo als het vermoeden ontstaat dat in de handel gebrachte chemische stoffen schadelijk voor de voortplanting kunnen zijn</p>	<p>In dieronderzoeken moet ook overwogen worden om chemische concentraties die zich voordoen op de werkplek te onderzoeken.</p> <p>Ontwikkel epidemiologische onderzoeken, in het bijzonder prospectieve bevolkingsonderzoeken, en gebruik ze op complementaire wijze.</p> <p>Overweeg het opzetten van complementaire systemen voor gegevensverzameling over opkomende risico's en waarschuwingssystemen, op basis van functiegerelateerde blootstellingsprofielen.</p> <p>Ontwerp testprocedures en wettelijke mechanismen die automatisch in gang worden gezet wanneer een vermoeden ontstaat over een mogelijk schadelijk effect op de voortplantingsfuncties, gerelateerde hormonale mechanismen en ontwikkeling.</p>

Kwestie	Aanbeveling
<p>Sommige uitkomsten kunnen niet worden beoordeeld aan de hand van dieronderzoeken, bijv. effecten van werkstress en zwaar tillen op zwangerschapsuitkomsten</p> <p>Vooraf effecten op de zwangerschap onderzocht, bijvoorbeeld abortus, zwangerschapsduur en geboortegewicht</p> <p>Langetermijneffecten niet onderzocht</p>	<p>Ontwikkel epidemiologische onderzoeken en geschikte onderzoekssettings.</p> <p>Houd rekening met gecombineerde blootstelling aan meerdere stressoren.</p> <p>Zorg voor het verder ontwikkelen van methoden om effecten op de mannelijke vruchtbaarheid, epigenetische effecten en andere langetermijneffecten op het nageslacht te beoordelen en pas deze toe.</p> <p>Besteed middelen aan andere effecten die relevant zijn voor vrouwelijke werknemers, zoals vroegtijdige aanvang van de puberteit of de menopauze.</p> <p>Onderzoeken zouden rekening moeten houden met de tijd die verstrijkt tussen de schadelijke werking van een gevaarlijke factor en de beoordeling van mogelijke effecten.</p>
<p>Gebrek aan ontwikkelingsonderzoeken</p> <p>Potentieel belangrijke domeinen, zoals de functie van het cardiovasculaire systeem en het immuunsysteem, de hormonale as en de lever- en nierfunctie, worden niet onderzocht in de testen</p> <p>Effecten die pas duidelijk worden op late leeftijd niet beoordeeld</p> <p>Schade aan het zenuwstelsel en daarmee samenhangende cognitieve gebreken worden bijvoorbeeld wellicht pas duidelijk wanneer het leervermogen van een kind wordt geëvalueerd door professionals</p>	<p>Ontwikkel cohortonderzoeken over lange tijdsperioden.</p> <p>Er zijn meer prospectieve onderzoeken nodig die effecten over een langere tijdsperiode beoordelen.</p> <p>Onderzoeken bij mensen zouden rekening moeten houden met de tijd die verstrijkt tussen de schadelijke werking van een gevaarlijke factor en de beoordeling van mogelijke effecten.</p> <p>Overweeg het opnemen van gegevens inzake de beroepen en blootstelling van de ouders (moeder en vader) bij de beoordeling van effecten op de voortplantingsgezondheid.</p> <p>Gebruik een combinatie van gegevens uit verschillende bronnen, zoals registers over misvormingen en ziekenhuisregisters, waarbij bijvoorbeeld gebruik wordt gemaakt van datawarehouses.⁸</p> <p>Gebruik nieuwe methoden zoals datamining.⁹</p> <p>Besteed middelen aan gericht onderzoek op het gebied van epigenetica.</p>

⁸ In de computerwereld is een datawarehouse een systeem dat wordt gebruikt voor rapportage en data-analyse. Datawarehouses zijn centrale opslagplaatsen van geïntegreerde gegevens uit één of meer verschillende bronnen.

⁹ Datamining is een interdisciplinair deelgebied van de informatica, een rekenkundig proces om patronen te ontdekken in grote gegevenssets met behulp van methoden op het snijvlak van kunstmatige intelligentie, automatisch leren, statistiek en databanksystemen.

Kwestie	Aanbeveling
Epigenetische effecten niet beoordeeld	<p>Ontwikkel methoden om epigenetische effecten te beoordelen, met inbegrip van basisonderzoek en onderzoek naar specifieke beroepen.</p> <p>Overweeg langere tijdspannen voor epidemiologische onderzoeken.</p> <p>De reikwijdte van de onderzochte eindpunten moet worden verbreed en bijvoorbeeld functies van het cardiovasculaire systeem en immuunsysteem, de hormonale as en lever- en nierfuncties omvatten.</p>
Mechanismen zoals oxidatieve stress veroorzaakt door nanodeeltjes momenteel niet onderzocht door testmethoden	<p>Ontwikkel geschikte testroutines en alternatieve methoden.</p> <p>Overweeg het opnemen van ouderlijke blootstelling en blootstellingsgeschiedenis.</p> <p>Ontwikkel 'job-exposure matrices' en onderzoeksprotocollen voor specifieke beroepen op basis van blootstellingsprofielen.</p> <p>Pas blootstellingsonderzoeken aan nieuwe technologieën aan, bijvoorbeeld bij het bekijken van emissies van dieselmotoren of nanomaterialen, en houd rekening met technologische ontwikkelingen.</p> <p>Zorg ervoor dat opkomende sectoren zoals afvalbeheer of beroepen in de gezondheidszorg worden behandeld, en houd binnen de sectoren rekening met de verscheidenheid aan verschillende beroepen (bijv. verpleegkundigen t.o.v. thuiszorg).</p>
In onderzoeken ontbreekt informatie over blootstellingen	

8.5 Niet-chemische reproductietoxische stoffen

8.5.1 Biologische agentia

Het gevaar van biologische agentia in de gezondheidszorg is al lang bekend en onderzocht. Het is echter noodzakelijk om bekende biologische risico's te koppelen aan werkplekken en activiteiten, en om deze kennis te integreren in preventieve maatregelen, vooral voor zwangere vrouwen in andere risicovolle beroepen (bijv. in de vleesverwerkende industrie en landbouw).

Er is weinig bekend over het effect van biologische agentia op de werkplek op de mannelijke vruchtbaarheid en voortplanting. Dit moet verder onderzocht worden en het is noodzakelijk om het bewustzijn te verhogen van het feit dat de mannelijke voortplanting ook kan worden aangetast door biologische agentia, met name omdat mannen steeds vaker beroepen uitoefenen die traditioneel vooral door vrouwen werden verricht. Een voorbeeld is het risico op besmetting met het bofvirus voor volwassen mannen op kraamafdelingen en basisscholen. Voor een aantal traditioneel blootgestelde beroepen, zoals in de landbouw of veeteelt, is er nu meer informatie beschikbaar over niet-besmettelijke werkgerelateerde ziekten, zoals ademhalingsstoornissen ten gevolge van biologische agentia, maar er is weinig bekend over de voortplantings- en ontwikkelingseffecten in deze beroepen. Omdat meer

werknemers reizen voor hun werk of naar andere landen migreren voor een baan, moeten ook de effecten op de voortplanting van mogelijke besmettingen en andere ziekten nader worden onderzocht.

8.5.2 Fysieke risico's

Met betrekking tot fysieke factoren is er onderzoek gedaan naar de effecten op de voortplanting van ioniserende straling, elektrische schokken, elektromagnetische velden, hitte, kou, lawaai, ultrageluid en trillingen. De meeste onderzoeken richten zich echter op zwangere vrouwen, waarbij de bevindingen sterk uiteenlopen. Voorgestelde maatregelen hebben met name betrekking op zwangere vrouwen.

Net zoals voor chemische stoffen houdt het onderzoek nauw verband met zwangerschapsproblemen (bijv. abortus, vroeggeboorte en groei van de foetus). Dit zijn wellicht niet de meest gevoelige eindpunten. Er is meer onderzoek nodig, ook wat betreft de selectie van de meest gevoelige eindpunten (bijv. de functie van het zenuwstelsel van het kind).

8.5.3 Psychosociale risico's

Om te bepalen of stress op het werk invloed heeft op reproductieve eindpunten zijn gedegen epidemiologische onderzoeken nodig. In veel epidemiologische onderzoeken worden onduidelijke maten voor stress en blootstellingsperioden gehanteerd en wordt informatie verzameld nadat kinderen zijn geboren. Dit verhoogt in het bijzonder de kans op een vertekend beeld. Zoals op andere terreinen liggen de meeste onderzochte eindpunten relatief dicht bij zwangerschap. Sommige onderzoekers vragen om een nieuwe aanpak die kijkt naar de stresspaden die worden geactiveerd door bepaalde stressoren, en bepaalt hoe deze paden de afscheiding en acties van diverse hormonen en neuromodulators beïnvloeden.

Onderzoeken naar de effecten van arbeidstijden, ploegdiensten en ergonomische kwesties op voortplantingsfuncties hebben aangetoond dat er sprake is van effecten van de fysieke werkbelasting en werk in ploegdienst of nachtwerk op zwangerschapsuitkomsten. De werkorganisatie in bedrijven moet derhalve in aanmerking worden genomen en moet specifiek inspelen op de situatie van zwangere vrouwen.

8.6 Preventie

8.6.1 Bewustmaking

Werknemers die zwanger zijn, onlangs bevallen zijn of borstvoeding geven worden redelijk goed beschermd door preventiemaatregelen en richtlijnen, maar als het gaat om andere werknemers en omstandigheden valt er nog veel te doen, zeker gezien de verscheidenheid aan reproductietoxische stoffen. Het belangrijkste kennishiaat met betrekking tot preventie is het zeer geringe inzicht in reproductietoxiciteit (d.w.z. kennis over voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit). Daarnaast weten werkgevers, werknemers of OSH-professionals weinig af van de vele risico's. Tot deze risico's behoren uiteenlopende factoren, zoals veelgebruikte chemische stoffen, biologische agentia, lawaai van minder dan 500 Hz, langdurig zitten voor mannen, hitte en stress.

De trend om ver bij een uitvalsbasis vandaan of bij klanten op locatie te werken, draagt er ook aan bij dat het moeilijk is om blootstelling te beoordelen en risico's worden onderschat of niet onderkend. De toenemende diversificatie van werkrelaties zal een grote uitdaging blijven voor het communiceren van breed uiteenlopende risico's zoals voortplantings- en ontwikkelingsfactoren op de werkplek en hun interactie.

Bij het opzetten van bewustmakende activiteiten moet ook rekening worden gehouden met de culturele normen in sommige sectoren (bijv. het wegvervoer, de bouw en diverse dienstensectoren) en het huidige economische klimaat. Gedragsgerichte maatregelen die gericht zijn op verbetering van de veiligheidscultuur, waaronder methoden zoals het observeren van en praten met collega's, kunnen ook een nuttig instrument voor bewustmaking en de invoering van een werkelijk preventieve aanpak zijn. Hiervoor zijn echter randvoorwaarden nodig, zoals een voorbeeldfunctie van managers en supervisors,

een niet-beschuldigende cultuur en waardering van feedback. Er moet een werkelijk participatieve aanpak worden overwogen bij zulke gevoelige kwesties als risico's voor de voortplanting.

Bovendien kunnen voortplanting en het vermogen om kinderen te krijgen als een persoonlijke aangelegenheid worden gezien door alle actoren, met inbegrip van werkgevers en overheden. Alle betrokken partijen moeten echter op de hoogte worden gebracht van de risico's en de huidige wettelijke tekortkomingen en deze hindernissen moeten worden overwonnen om oplossingen te vinden. Er moeten plannen worden ontwikkeld over hoe veelomvattende preventieve maatregelen kunnen worden vastgesteld, waarop interventies gericht moeten zijn en hoe de naleving van wetgeving kan worden verbeterd.

Sommige landen hebben al maatregelen met betrekking tot reproductietoxische stoffen geïmplementeerd die verder gaan dan de minimale vereisten van de EU-richtlijnen, waarvan is bewezen dat zij gunstige effecten op de risicobeoordeling en bewustmaking hebben, en ook op het bevorderen van de implementatie. Deze kunnen dienen als goede praktijkvoorbeelden.

De bovengenoemde taken kunnen alleen succesvol worden uitgevoerd als alle betrokken partijen, waaronder sociale partners en de actoren die betrokken zijn bij vergoeding en erkenning van ziekten, dit als een gezamenlijke uitdaging zien, en als de arbeidsinspecties de projecten ondersteunen. Frankrijk heeft campagnes uitgevoerd waarbij sociale partners en arbeidsinspecties waren betrokken en deze kunnen als een goed praktijkvoorbeeld dienen.

8.6.2 Er is een dringende behoefte aan richtsnoeren

Er is ook een dringende behoefte aan het opstellen van meer richtsnoeren voor bedrijven, arbeidsinspecties en ongevallen-/zorgverzekeraars. Werkgevers en werknemers moeten worden geïnformeerd over wat te doen in het geval van ontbrekende gegevens, onduidelijke resultaten, enz. Belangrijk is ook dat ze moeten worden geïnformeerd over wanneer en hoe het voorzorgsbeginsel moet worden toegepast.

De Europese Commissie heeft modelrichtsnoeren ontwikkeld over het werken met reproductietoxische stoffen binnen het project ter uitbreiding van de Richtlijn inzake carcinogene en mutagene agentia. Een ander belangrijk richtsnoer werd uitgebracht door de Commissie ter ondersteuning van de toepassing van Richtlijn 92/85/EEG van de Raad, maar wordt geacht aan herziening toe te zijn.

Er zijn ook enkele voorbeelden beschikbaar van richtsnoeren voor de beoordeling van risicofactoren voor de voortplanting en ontwikkeling, en deze benadrukken het belang van begeleiding en informatie, evenals de raadpleging van werknemers, wat belangrijk is om te verzekeren dat preventieve maatregelen efficiënt worden ingevoerd. Hoewel voorzichtigheid is geboden wanneer het persoonsgegevens betreft, kan een dergelijke begeleiding een kans bieden om mogelijke risicofactoren voor werknemers op hun werkplekken te onderzoeken, terwijl tegelijkertijd de bewustwording kan worden vergroot in een wederzijds leerproces, bijvoorbeeld als bedrijfsartsen hierbij betrokken zijn.

Zorgverleners (huisartsen, verpleegkundigen, verloskundigen) moeten ook worden voorzien van instrumenten waarmee ze beroepsrisico's voor de voortplanting kunnen beoordelen. Deze moeten door bedrijfsartsen worden geraadpleegd in het geval van een gezondheidsprobleem dat wellicht beroepsgebonden is (preconceptionele begeleiding).

Instrumenten, richtsnoeren en ervaringen met de toepassing ervan moeten worden gedeeld tussen de lidstaten (een goed voorbeeld in Finland legt de nadruk op het verbeteren van de werkomgeving bij de planning/constructie van werkplekken). De ontwikkeling van richtsnoeren en instrumenten moet gepaard gaan met opleidingen, om bedrijven te ondersteunen bij de risicobeoordeling en de implementatie van preventieve maatregelen. Finland heeft een aantal cursussen opgezet die als voorbeeld kunnen dienen.

Tabel 5 vermeldt een aantal aanbevelingen voor preventie die voortkomen uit deze analyse.

Tabel 5: Aanbevelingen voor preventie

Bevindingen	Aanbevelingen
<p>Zeer weinig richtsnoeren beschikbaar.</p>	<p>Ontwikkel richtsnoeren om ondernemingen te ondersteunen bij de bewustmaking en de identificatie van risico's voor de voortplanting en ontwikkeling.</p> <p>Deze zijn bij voorkeur sectorspecifiek, behandelen alle factoren, zoals chemische stoffen, biologische agentia, fysieke en psychosociale agentia, en zorgen ervoor dat alle aspecten van reproductietoxiciteit aan bod komen.</p> <p>Ontwikkel richtsnoeren voor arbeidsinspecteurs en ga een dialoog aan met belanghebbenden om duidelijk te maken hoe kwesties in verband met hormoonontregeling en nieuwe en opkomende risico's wettelijk moeten worden aangepakt. Zorg ervoor dat preventie snel opvolging geeft aan onderzoeksresultaten.</p> <p>Herzie de richtsnoeren voor zwangere werkneemsters die de EU-richtlijn ondersteunen</p> <p>Verzamel goede praktijkvoorbeelden van het aanpakken van voortplantingsrisico's, om ervoor te zorgen dat ervaringen worden gedeeld.</p>
<p>Voortplantingsrisico's zijn niet opgenomen in instrumenten voor de beoordeling van risico's op de werkplek.</p>	<p>Vul bestaande instrumenten aan zodat deze zich ook op voortplantings- en ontwikkelingsrisico's richten.</p>
<p>Gebrek aan kennis over voortplantingsrisico's.</p>	<p>Hanteer een voorzorgsaanpak wanneer er gegevenshiaten zijn en mengseleffecten worden verwacht.</p> <p>Geef opvolging aan ongebruikelijke resultaten uit gezondheidstoezicht of zorgen die er spelen onder werknemers.</p> <p>Zorg ervoor dat werkgevers worden geïnformeerd over de aanwezigheid van nanomaterialen of hormoonontregelende eigenschappen van chemische stoffen, bijv. door middel van veiligheidsinformatiebladen.</p>
<p>OEL's houden geen rekening met voortplantingsrisico's.</p>	<p>Zorg ervoor dat werknemers de beperkingen begrijpen van de OEL's voor de stoffen waarmee zij werken.</p> <p>Zorg ervoor dat OEL's voor hormoonontregelaars opnieuw worden beoordeeld.</p> <p>Zorg ervoor dat meer onderzoek wordt gedaan naar de effecten van deeltjes en hormoonontregelaars op de werkplek.</p>

Bevindingen	Aanbevelingen
Mannen en vrouwen kunnen worden blootgesteld in niet-traditionele beroepen.	<p>Vermijd veronderstellingen over wie worden blootgesteld en ontwerp leidraden voor een gevarieerde beroepsbevolking.</p> <p>Houd rekening met het geslacht bij het bekijken van risico's (bijv. besmettelijke ziekten kunnen de mannelijke vruchtbaarheid schaden in het onderwijs, en vrouwen die zwaar lichamelijk werk verrichten in traditioneel mannelijke beroepen).</p>
Alleen risico's voor zwangere vrouwen en het ongeboren kind worden (deels) behandeld.	<p>Vergroot de bewustwording van voortplantingsrisico's onder alle werknemers. Overweeg begeleiding van werknemers.</p> <p>Bevorder instrumenten en maatregelen die het wegnemen van risico's (en de vervanging van chemische stoffen) ondersteunen.</p> <p>Zorg ervoor dat beschermende maatregelen in verband met het geven van borstvoeding worden geïmplementeerd en de effecten van risico's op de werkplek voor borstvoeding verder worden opgehelderd.</p>
Kennishiaat bij vroege zwangerschap	<p>Vergroot de bewustwording van voortplantingsrisico's en vroege effecten bij zwangerschap.</p> <p>Geef uitleg over het kennishiaat bij vroege zwangerschap en zorg ervoor dat vrouwelijke werknemers hun rechten kennen en hun zwangerschap kunnen melden in een niet-beschuldigende, niet-discriminerende cultuur.</p>
Gezondheidsdiensten hebben geen richtsnoeren voor het beoordelen van risico's en het identificeren van mogelijke effecten van het werk op de gezondheid.	<p>Ontwikkel richtsnoeren om OSH-diensten te ondersteunen.</p> <p>Ontwikkel richtsnoeren voor begeleiding van werknemers en identificatie van werkplek-gerelateerde effecten op de gezondheid.</p>

8.6.3 Voorzorgsaanpak

Voor verschillende problemen die in dit rapport worden beschreven is het onmogelijk om duidelijke grenswaarden in te stellen of te overwegen bij de risicobeoordeling, en evenmin om tot een duidelijke beoordeling te komen van de risico's op alle niveaus, wat betreft de voortplantingsfunctie, de ouders of het kind, en het invoeren van preventieve maatregelen. In een werkomgeving worden werknemers mogelijk niet alleen blootgesteld aan afzonderlijke agentia, factoren of omstandigheden, maar ook aan alle mogelijke combinaties hiervan via verschillende routes gelijktijdig (b.v. inademing en absorptie door de huid of inslikken). Het beoordelen van mogelijke risico's van alle blootstellingen blijft een uitdaging voor werkgevers, met name kleine bedrijven. Bovendien is er sprake van opkomende risico's (bijv. van nanomaterialen en hormoonontregelaars) waarvoor de wetenschappelijke benadering nog onderwerp van discussie is, en de verschillende mengseffecten zouden ook moeten worden beschouwd. Wanneer de wetenschappelijke gegevens het nog niet mogelijk maken om beschermende

blootstellingsniveaus te bepalen, dient een voorzorgsaanpak te worden toegepast. Deze aanpak moet ook rekening houden met het 'kennishiaat bij vroege zwangerschap'.

8.7 Slotopmerkingen

Het wordt in brede kring erkend dat EU-beleid moet worden afgestemd om de preventie van voortplantingsrisico's te verbeteren, bijvoorbeeld waar het gaat om beleid met betrekking tot de volksgezondheid, milieubescherming en chemische stoffen. De WHO verlangt bijvoorbeeld dat prioriteit wordt gegeven aan voortplantingsstoornissen, waaronder stoornissen die door het werk worden veroorzaakt, in nationaal gezondheidsbeleid en beleid voor de preventie van niet-overdraagbare ziekten.

De wetgeving en de implementatie ervan moeten samenhangend zijn om gelijke bescherming voor vrouwen en mannen te verzekeren, met inbegrip van degenen met een kinderwens, maar ook voor toekomstige generaties. Vrouwen en mannen moeten worden gerustgesteld dat het krijgen van kinderen in de samenleving en binnen bedrijven wordt verwelkomd, ondanks de druk in tijden van economische crisis. Risicobeoordelingen moeten zowel mannelijke als vrouwelijke aspecten van de voortplanting omvatten en moeten gebaseerd zijn op de mogelijkheid dat een vruchtbare vrouw zwanger zou kunnen raken zonder dat ze het weet. De organisatie van de werkplek en arbeidsomstandigheden moeten ook rekening houden met de specifieke vereisten van zwangere vrouwen en jonge moeders. Er dient een hogere prioriteit te worden gegeven aan factoren die schadelijk voor de voortplanting zijn vanwege hun gezondheidseffecten voor werknemers en toekomstige generaties. Op alle gebieden (chemische stoffen, niet-chemische stoffen, mengsels, opkomende factoren) zijn er grote hiaten in wetenschappelijke toxicologische gegevens. Er moet veel meer gedaan worden om deze hiaten te vullen.

Tot slot maakte de workshop van EU-OSHA in 2014 in Parijs duidelijk dat blootstelling aan reproductietoxische risico's naar derde landen kan worden geëxporteerd, bijvoorbeeld via de export van elektronisch afval dat vervolgens in de landen van bestemming wordt verwerkt door werknemers, waaronder vrouwen en kinderen. Dit moet worden voorkomen.

9 Literatuur

- ANSES — French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety, Opinion on the assessment of the risks associated with bisphenol A for human health, and on toxicological data and data on the use of bisphenols S, F, M, B, AP, AF and BADGE, 2014. Available at <https://www.anses.fr/en/content/bisphenol-anses-demonstrates-potential-health-risks-and-confirms-need-reduce-exposure>
- ANSES – French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety, Opinion on ‘the definition of scientific criteria for defining endocrine disruptors’, 2016. Available at <https://www.anses.fr/en/system/files/SUBCHIM2016SA0133EN.pdf>
- Attarchi, M.S., Ashouri, M., Labbafinejad, Y. & Mohammadi, S., ‘Assessment of time to pregnancy and spontaneous abortion status following occupational exposure to organic solvents mixture’, *International Archives of Occupational and Environmental Health*, Vol. 85, No 3, 2012, pp. 295-303.
- Birnbaum, L., ‘Endocrine disruption’, presentation at European Commission conference *Endocrine Disruptors: Current challenges in science and policy Brussels*, June 2012. Available at http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/endocrine_presentations.zip
- Boggia, B., Carbone, U., Farinara, E., *et al.*, ‘Effects of working posture and exposure to traffic pollutants on sperm quality’, *Journal of Endocrinology Investigation*, Vol. 32, No 5, 2009, pp. 430-434.
- Boivin, J., Griffiths, E. & Venetis, C.A., ‘Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies’, *British Medical Journal*, 342, 2011, d223.
- Brouwers, M.M., van Tongeren, M., Hirst, A., Bretveld, R.W. & Roeleveld, N., ‘Occupational exposure to potential endocrine disruptors: further development of a job exposure matrix’, *Occupational and Environmental Medicine*, Vol. 66, 2009, pp. 607-614.
- Brown-Woodman, P.D., Webster, W.S., Picker, K. & Huq, F., ‘In vitro assessment of individual and interactive effects of aromatic hydrocarbons on embryonic development of the rat’, *Reproductive Toxicology*, Vol. 8, 1994, pp. 121-135.
- Chapin, R.E. & Sloane, R.A., ‘Reproductive assessment by continuous breeding evolving study design and summaries of ninety studies’, *Environmental Health Perspectives*, Vol. 105, Suppl. 1, 1997, pp. 199–395.
- Conference Proceedings, EU Conference on endocrine disruptors: Current challenges in science and policy, Brussels June 2012. Retrieved 28 August 2012, from: <http://ec.europa.eu/environment/chemicals/index.htm>.
- Cullinan, P., Acquilla, S. & Dhara, V., ‘Long term morbidity in survivors of the 1984 Bhopal gas leak’, *National Medical Journal of India*, Vol. 9, 1996, pp. 5-10.
- Czerczak S., ‘Zasady ustalania wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń chemicznych czynników szkodliwych w środowisku pracy’ [Rules for determining the maximum permissible concentrations of harmful chemical agents in the workplace], *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy*, Vol. 4, No 42, 2004, pp. 5-18.
- De Fleurian, G., Perrin, J., Ecochard, R., Dantony, E., Lanteaume, A., Achard, V., Grillo, J.M., Guichaoua, M.R., Botta, A. & Sari-Minodier, I., Occupational exposures obtained by questionnaire in clinical practice and their association with semen quality, *Journal of Andrology* 30, 2009. pp.566-79. doi: 10.2164/jandrol.108.005918. Epub 2009 Feb 19.
- Drozdowsky, S.L. & Whittaker, S.G., ‘Workplace hazards to reproduction and development: a resource for workers, employers, health care providers, and health & safety personnel’, *Safety and Health Assessment and Research for Prevention SHARP*, technical report No. 21-3-1999, 1999, pp. 1-7.

- Du Plessis, S.S. & Agarwal, A., 'Environmental insults on spermatogenesis', in Racowsky, C., Schlegel, P.N., Fauser, B.C. and Carrell, D.T., *Biennial reviews of infertility*, Vol. 2, Springer, 2011, pp. 133-154.
- ECHA – European Chemicals Agency, Guidance on the application of the CLP Criteria. Guidance to Regulation (EC) No 1272/2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures. ECHA-12-G-14-EN, version 4.0, 2013b.
- ECHA – European Chemicals Agency, Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment, Chapter R.7a: Endpoint specific guidance, version 4.1, 2015.
- EU-OSHA – European Agency for Safety and Health at Work, Exploratory survey of occupational exposure limits for carcinogens, mutagens and reprotoxic substances at EU Member State levels, Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2009a. Available at: <https://osha.europa.eu/en/publications/reports/548OELs>
- EU-OSHA — European Agency for Safety and Health at Work, *Risk assessment for biological agents*. E-fact 53, 2010, pp. 1-14. Available at: <https://osha.europa.eu/es/tools-and-publications/publications/e-facts/efact53/view>
- EU-OSHA – European Agency for Safety and Health at Work, Workplace risks affecting reproduction: from knowledge to action, seminar online summary of workshop held in Paris, January 2014. Retrieved 21 July 2014 from: <https://osha.europa.eu/en/seminars/workplace-risks-affecting-reproduction-from-knowledge-to-action>
- European Commission, Report from the Commission on the implementation of Council Directive 92/85/EEC of 19 October 1992 on the introduction of measures to encourage improvements in the health and safety at work of pregnant workers and workers who have recently given birth or are breastfeeding, COM/99/ 0100 final, Brussels, 1999.
- European Commission, Communication from the Commission on the guidelines on the assessment of the chemical, physical and biological agents and industrial processes considered hazardous for the safety or health of pregnant workers and workers who have recently given birth or are breastfeeding (Council Directive 92/85/EEC), Communication from the Commission, COM(2000) 466 final/2, Brussels, 2000.
- European Commission, 2008, Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council of 3 October 2008 amending Council Directive 92/85/EEC on the introduction of measures to encourage improvements in the safety and health at work of pregnant workers and workers who have recently given birth or who are breastfeeding COM (2008) 637 final, 2008/0193 (COD). Available at <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:52008PC0637>
- European Commission, 'Commission recommendation of 18 October on the definition of nanomaterial (2011/696/EU)', *Official Journal of the European Union*, L 275, 2011, pp. 38-40.
- European Commission, 2011, Fourth Report on the implementation of the 'Community Strategy for Endocrine disrupters' a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife (COM (1999) 706), Commission Staff Working Paper, SEC(2011) 1001 final, 10.08.2011.
- European Commission, Press release 15.06.2016, *Commission presents scientific criteria to identify endocrine disruptors in the pesticides and biocides areas*. Available at http://europa.eu/rapid/press-release_IP-16-2152_en.htm
- European Commission, 2016. Executive summary of the impact assessment SWD(2016) 212 final; Communication from the Commission to the European Parliament and the Council. COM(2016) 350 final. Available at http://ec.europa.eu/health/endocrine_disruptors/policy/index_en.htm
- European Council, Council Directive 92/85/EEC of 19 October 1992 on the introduction of measures to encourage improvements in the safety and health at work of pregnant workers and workers who have recently given birth or are breastfeeding (tenth individual Directive within the meaning of Article 16 (1) of Directive 89/391/EEC).

- European Council, 1996, Council Directive 96/29/Euratom of 13 May 1996 laying down basic safety standards for the protection of the health of workers and the general public against the dangers arising from ionizing radiation.
- Evans, T.J., 'Endocrine disruptors', in Gupta, R.C. (ed.), *Reproductive and developmental toxicity*, Elsevier Inc., London, Burlington, MA, San Diego, CA, 2011, pp. 874-875.
- Fairhurst, S., 'The uncertainty factor in the setting of occupational exposure standards', *Annals of Occupational Hygiene*, Vol. 39, 1995, pp. 375-385.
- Feveile, H., Schmidt, L., Hannerz, H. & Hougaard, K.S., 'Industrial differences in female fertility treatment rates – a new approach to assess differences related to occupation?', *Scandinavian Journal of Public Health*, Vol. 39, No 2, 2011, pp. 164-171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239478>
- Gould, J.C., Kasichayanula, S., Shepperly, D.C. & Boulton D.W., 'Use of low-dose clinical pharmacodynamic and pharmacokinetic data to establish an occupational exposure limit for dapagliflozin, a potent inhibitor of the renal sodium glucose co-transporter 2', *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2013, pii: S0273-2300(13)00104-9.
- Greenberg, G.N., Cohen, B.A., Frazier, L.M. & DeHart, R.L., 'Noise, ultrasound, and vibration', in Frazier, L.M. & Hage, M.L. (eds), *Reproductive hazards of the workplace*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1998, pp. 401-414.
- Gromiec, J.P. & Czerczak, S., 'Kryteria Oceny Narażenia na Substancje Chemiczne w Polsce i na Świecie – Procedury Ustalania i Stosowania [Polish and worldwide criteria for assessing exposure to chemicals: procedures and applications]', *Medycyna Pracy*, Vol. 53, No 1, 2002, pp. 53-59.
- Guignon, N. & Sandret, N., 'Les expositions aux produits mutagènes et reprotoxiques', *DARES – Premières Synthèses Informations*, No. 32.1, 2005.
- Gulati, K. & Ray, A. 'Stress: its impact on reproductive and developmental toxicity', Gupta, R.C. (Ed.), *Reproductive and Developmental Toxicity*, Elsevier Inc., London, Burlington, MA, San Diego, CA, 2011, pp. 825-834
- Hage, M.L., 'Disinfectants', in Frazier, L.M. & Hage, M.L. (eds), *Reproductive hazards of the workplace*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1998, pp. 257-275.
- Hage, M.L., 'Working hours, shift rotation, and shift duration', Frazier, L.M., Hage, M.L. (eds), *Reproductive hazards of the workplace*, John Wiley and Sons, Inc., New York. 1998, pp. 506-512.
- Hass, U., & Filinska, M., 'Effekter på hjernens udvikling og funktion efter udsættelse for kemiske stoffer med hormonlignende virkninger [Effects on brain development and function after exposure to chemicals with hormone-like effects]', *Miljø og Sundhed*, vol. 23, 2003, pp. 12-19.
- Hass, U., Herrmann, S.S., Jacobsen, P.R., Jensen, B.H., Petersen, A., Poulsen, M.E., Taxvig, C., Vinggaard, A.M., Boberg, J., Christiansen, S., Clemmensen, L.H. & Axelstad, M., 'Adverse effects on sexual development in rat offspring after low dose exposure to a mixture of endocrine disrupting pesticides', *Reproductive Toxicology*, Vol. 34, No 2, 2012, pp. 261-274.
- Hass, U., Scholze, M., Christiansen, S., Dalgaard, M., Vinggaard, A.M., Axelstad, M., Metzdorff, S.B. & Kortenkamp, A., 'Combined exposure to anti-androgens exacerbates disruption of sexual differentiation in the rat', *Environmental Health Perspectives*, Vol. 115, Suppl. 1, 2007, pp. 122-128.
- Health Council of the Netherlands, 'Advisory reports on healthy working conditions', undated. Retrieved 29 July 2014 from: <http://www.gezondheidsraad.nl/en/search/results/evaluation%20of%20effects%20on%20reproduction>
- Hjollund, N.H., Kold, J.T., Bonde, J.P., Henriksen, T.B., Kolstad, H.A., Andersson, A.M., Ernst, E., Giwercman, A., Skakkebaek, N.E. & Olsen, J., 'Job strain and time to pregnancy', *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, Vol. 24, 1998, pp. 344-350.

- Hjollund, N.H., Jensen, T.K., Bonde, J.P., Henriksen, T.B., Andersson, A.M., Kolstad, H.A., Ernst, E., Giwercman, A., Skakkebaek, N.E. & Olsen, J., 'Distress and reduced fertility: a follow-up study of first-pregnancy planners', *Fertility and Sterility*, Vol. 72, 1999, pp. 47-53.
- Hjollund, N.H., Bonde, J.P., Henriksen, T.B., Giwercman, A. & Olsen, J., 'Job strain and male fertility', *Epidemiology*, Vol. 15, 2004a, pp. 114-117.
- Hjollund, N.H., Bonde, J.P., Henriksen, T.B., Giwercman, A. & Olsen, J., 'Reproductive effects of male psychologic stress', *Epidemiology*, Vol. 15, 2004b, pp. 21-27.
- Hjollund, N.H., Bonde, J.P., Jensen, T.K., Henriksen, T.B., Andersson, A.M., Kolstad, H.A., Ernst, E., Giwercman, A., Skakkebaek, N.E., & Olsen, J., 'Male-mediated spontaneous abortion among spouses of stainless steel welders', *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, Vol. 26, 2000a, pp. 187-192.
- Hougaard, K.S., 'Effekter af stress i fostertilværelsen [Effects of stress on foetal stage]', *Miljø og Sundhed*, Suppl. 4, 2004, pp. 14-24.
- Hougaard, K.S., *Neurobehavioral Teratology of maternal stress in combination with chemical exposure in rats*, PhD thesis, Institute of Occupational Health, 2003, Copenhagen
- Hougaard, K.S., *Reproduction Injuries and pregnancy complications — Note to Working Environment Authority*, strategy project 2010, unpublished, 2005
- Hougaard, K.S., *Reproduction Injuries and pregnancy complications — Update to note to Working Environment Authority strategy project*, unpublished, 2010
- Hougaard, K.S. & Lund, S.P., 'Helbredseffekter af støj i arbejdsmiljøet [Health effects of noise in the working environment]', AMI Documentation 13, Copenhagen, 2004.
- Hougaard, K.S., Jackson, P., Jensen, K.A., Sloth, J.J., Loschner, K., Larsen, E.H., Birkedal, R.K., Vibenholt, A., Boisen, A.M., Wallin, H. & Vogel, U., 'Effects of prenatal exposure to surface-coated nanosized titanium dioxide (UV-Titan). A study in mice', *Particle and Fibre Toxicology*, Vol. 7, No 16, 2010, p. 16.
- Hougaard, K.S., Hannerz, H., Feveile, H. & Bonde, J.P., 'Increased incidence of infertility treatment among women working in the plastics industry', *Reproductive Toxicology*, Vol. 27, 2009, pp. 186-189.
- Iavicoli, I., Fontana, I. & Bergamaschi, A., 'The effects of metals as endocrine disruptors', *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews*, Vol. 12, No 3, 2009, pp. 206-223.
- IGHRC – Interdepartmental Group on Health Risks from Chemicals, *Chemical mixtures: a framework for assessing risks to human health*, undated. Available at: <http://ieh.cranfield.ac.uk/ighrc/publications1.html>
- Jensen, T.K., Bonde, J.P. & Joffe, M., 'The influence of occupational exposure on male reproductive function', *Occupational Medicine (London)*, Vol. 56, No 8, 2006, pp. 544-553.
- Jørgensen, N., Vierula, M., Jacobsen, R., Pukkala, E., Perheentupa, A., Virtanen, H.E., Skakkebaek, N.E. & Toppari, J., 'Recent adverse trends in semen quality and testis cancer incidence among Finnish men', *International Journal of Andrology*, Vol. 34, 2011, pp. e37–e48.
- Karasek, R. & Theorell, T., *Healthy work: stress productivity and the reconstruction of working life*, Basic Books, New York, 1990.
- Kay, H.H., 'Electromagnetic fields', in Frazier, L.M. & Hage, M.L. (eds), *Reproductive hazards of the workplace*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1998, pp. 391-400.
- Kortenkamp, A., Martin, O., Faust, M., Evans, R., McKinlay, R., Orton, F. & Rosivatz, E., *State of the art assessment of endocrine disruptors*, 2011. Available at: http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/sota_edc_final_report.pdf

- Krüger, D., Louhevaara, V., Nielsen, J. & Schneider, T., 'Risk assessment and preventive strategies in professional cleaning', *Werkstattberichte Wissenschaft + Technik*, Wirtschaftsverlag NW, No 13, Hamburg, 1997.
- Larsen, P.B., 'Børn og ufødtes udsættelse og følsomhed over for kemiske stoffer [Exposure of children and the unborn and sensitivity to chemicals]', *Miljø og Sundhed*, Vol. 17, 2001, pp. 8-11.
- Lawson, C.C., Grajewski, B., Daston, G.P., Frazier, L.M., Lynch, D., McDiarmid, M., Murono, E., Perreault, S.D., Robbins, W.A., Ryan, M.A., Shelby, M. & Whelan, E.A., 'Workgroup report: implementing a national occupational reproductive research agenda – decade one and beyond', *Environmental Health Perspectives*, Vol. 114, No 3, 2006, pp. 435-441.
- Lawson, C.C., Schnorr, T.M., Daston, G.P., Grajewski, B., Marcus, M., McDiarmid, M., Murono, E., Perreault, S.D., Schrader, S.M. & Shelby, M., 'An occupational reproductive research agenda for the third millennium', *Environmental Health Perspectives*, Vol. 111, No 4, 2003, pp. 584-592.
- Levine, R.J., Mathew, R.M., Chenault, C.B., Brown, M.H., Hurtt, M.E., Bentley, K.S., Mohr, K.L. & Working, P.K., 'Differences in the quality of semen in outdoor workers during summer and winter', *New England Journal of Medicine* 323, 1990, pp.12-16.
- Li, D., Zhou, Z., Qing, D., He, Y., Wu, T., Miao, M., Wang, J., Wenig, X., Ferber, J.R., Herrinton, L.J., Zhu, Q., Gao, E., Checkoway, H. & Yuan, W., 'Occupational exposure to bisphenol A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction', *Human Reproduction*, Vol. 25, 2010, pp. 519-527.
- Lobel, M., 'Conceptualizations, measurement, and effects of prenatal maternal stress on birth outcomes', *Journal of Behavioral Medicine*, Vol. 17, 1994, pp. 225-272.
- Mantovani, A. & Baldi, F., 'Emerging aspects – endocrine disrupters aggregate exposure in living environment and workplace', 2010. Retrieved 12 August 2015 from: <http://www.iss.it/binary/inte/cont/ENG.pdf>
- Metzdorff, S.B., Dalgaard, M., Christiansen, S., Axelstad, M., Hass, U., Kiersgaard, M.K., Scholze, M., Kortenkamp, A. & Vinggaard, A.M., 'Dysgenesis and histological changes of genitals and perturbations of gene expression in male rats after in utero exposure to antiandrogen mixtures', *Toxicological Sciences*, Vol. 98, No 1, 2007, pp. 87-98.
- Milieu Ltd & Risk and Policy Analysts Ltd (RPA), Final Report, Analysis at EU-level of health, socioeconomic and environmental impacts in connection with possible amendment to Directive 2004/37/EC (carcinogens and mutagens at work) to extend the scope to include category 1A and 1B reprotoxic substances, funded by the European Commission and the DG EMPL as a Study Service Contract, 2013.
- Mnif, W., Hassine, A.I.H., Bouaziz, A., Bartegi, A., Thomas, O. & Roig, B., 'Effect of endocrine disruptor pesticides: a review', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Vol. 8, 2011, pp. 2265-2303.
- Mozurkewich, E.L., Luke, B., Avni, M. & Wolf, F.M., 'Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis', *Obstetrics & Gynecology*, Vol. 95, 2000, pp. 623-635.
- Mutambudzi, M., Meyer, J.D., Warren, N. & Reisine, S., 'Effects of psychosocial characteristics of work on pregnancy outcomes: a critical review', *Women Health*, Vol. 51, 2011, pp. 279-297.
- National Board of Health (Sundhedsstyrelsen), Malformation Register 1994-2006 – New figures from the Health Protection Agency, Denmark, 2007, 11 (13), pp. 1-13.
- Nesbitt, T., 'Ergonomic exposures', in Frazier, L.M. & Hage, M.L. (eds), *Reproductive hazards of the workplace*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1998, pp. 431-464.
- NIOSH – National Institute for Occupational Safety and Health (USA), *The effect of workplace hazards on female reproductive health*, DHSS (NIOSH) Publication No 99-104, 1999, p. 5. Available at: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/99-104/pdfs/99-104.pdf>

- NIOSH – National Institute for Occupational Safety and Health (USA), *Current intelligence bulletin 63: occupational exposure to titanium dioxide*, NIOSH Publication No 2011-160, 2011. Available at: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2011-160/pdfs/2011-160.pdf>.
- NIOSH – National Institute for Occupational Safety and Health (USA), [Workplace Solutions. No-nose Saddles for Preventing Genital Numbness and Sexual Dysfunction from Occupational Bicycling](http://www.cdc.gov/niosh/docs/wp-solutions/2009-131/pdfs/2009-131.pdf). Available at <http://www.cdc.gov/niosh/docs/wp-solutions/2009-131/pdfs/2009-131.pdf>
- Office of Technology Assessment, *Reproductive health hazards in the workplace*, OTA-BA-266, US Congress, US Government Printing Office, Washington DC, December 1985.
- Paarlberg, K.M., Vingerhoets, A.J., Passchier, J., Dekker, G.A. & Van Geijn, H.P., 'Psychosocial factors and pregnancy outcome: a review with emphasis on methodological issues', *Journal of Psychosomatic Research*, Vol. 39, 1995, pp. 563-595.
- Peters, P., Miller, R.K. & McElhatton, P.R., 'Occupational, industrial, and environmental agents', in Schaefer, C., Peters, P. & Miller, R.K. (eds), *Drugs during pregnancy and lactation*, Academic Press, 2007.
- Rider, C.V., Wilson, V.S., Howdeshell, K.L., Hotchkiss, A.K., Furr, J.R., Lambright, C.R. & Grey Jr., L.E., 'Cumulative effects of in utero administration of mixtures of "antiandrogens" on male rat reproductive development', *Toxicology and Pathology*, Vol. 37, No 1, 2009, pp. 100-113.
- Riipinen, A., Sallmén, M., Taskinen, H., Koskinen, A. & Lindbohm, M.L., 'Pregnancy outcomes among daycare employees in Finland', *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, Vol. 36, No 3, 2010, pp. 222-230.
- Rissman, E.F. & Adli, M., Minireview: transgenerational epigenetic inheritance: focus on endocrine disrupting compounds, *Endocrinology*, Vol. 155, No 8, 2014, pp. 2770-2780.
- Ritz, C., Ruminski, W., Hougaard, K.S., Wallin, H., Vogel, U. & Yauk, C.L., 'Germline mutation rates in mice following in utero exposure to diesel exhaust particles by maternal inhalation', *Mutation Research*, Vol. 712, 2011, pp. 55-58.
- Rubio, A.A.C., Valdés, J.M.R., Lareo, A.C., Merino, R.G. & Cencillo, F.R., 'Riesgo químico laboral: Elementos para un diagnóstico en España', *Revista Española de Salud Pública*, Vol. 79, 2005, pp. 283-295.
- Sánchez-Peña L.C., Reyes B.E, López-Carrillo L., Recio R., Morán-Martínez J., Cebrián M.E. & Quintanilla-Vega B., 'Organophosphorous pesticide exposure alters sperm chromatin structure in Mexican agricultural workers', *Toxicology and Applied Pharmacology*, Vol. 196, No 1, 2004, pp. 108-113.
- Sanders, K.A. & Bruce, N.W., 'Psychosocial stress and the menstrual cycle'. *Journal of Biosocial Science*, Vol. 31, 1999, pp. 393-402.
- Sas, M. & Szöllösi, J., 'Impaired spermiogenesis as a common finding among professional drivers', *Archives of Andrology*, Vol. 3, 1979, pp.57-60.
- SCOEL – Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, *Methodology for the derivation of occupational exposure limits: key documentation (version 7)*, European Commission, Brussels, 2013, pp. 1-39.
- Sharpe, R.M. & Irvine, D.S., 'How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health?', *British Medical Journal*, 2004, 328 (7437), pp. 447-451.
- Silva, E., Rajapakse, N. & Kortenkamp, A., 'Something from "nothing" – eight weak estrogenic chemicals combined at concentrations below NOECs produce significant mixture effects', *Environmental Science and Technology*, Vol. 36, No 8, 2002, pp. 1751-1756. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11993873>
- Storgaard, L. & Bonde, J.P., 'Endocrine disrupters and semen quality', *Environment and Health*, Vol. 21, 2003, pp. 9-15.

- Suruda, A.J., 'Radiation', in Frazier, L.M. & Hage, M.L. (eds), *Reproductive hazards of the workplace*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1998, pp. 367-390.
- Swan, S.H., Main, K.M., Liu, F., Stewart, S.L., Kruse, R.L., Calafat, A.M., Mao, C.S., Redmon, J.B., Ternand, C.L., Sullivan, S. & Teague, J.L., 'Decrease in anogenital distance among male infant with prenatal phthalate exposure', *Environmental Health Perspectives*, Vol. 113, No 8, 2005, pp. 1056-1061.
- Talge, N.M., Neal, C. & Glover, V., 'Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why?', *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, Vol. 48, 2007, pp. 245-261.
- Taskinen, H.K., Kyyrönen, P., Sallmen, M., Virtanen, S.V., Liukkonen, T.A., Huida, O., Lindbohm, M.L. & Anttila, A., 'Reduced fertility among female wood workers exposed to formaldehyde', *American Journal of Industrial Medicine*, Vol. 36, No 1, 1999, pp. 206-212.
- Taskinen, H., Lindbohm, M.-L. & Sallmén, M., 'Occupational exposure to chemicals and reproductive health', Gupta, R.C. (Ed.), *Reproductive and Developmental Toxicity*, Elsevier Inc., London, Burlington, MA, San Diego, CA, 2011, pp. 949-955.
- Vandenberg, L.N., Colborn, T., Hayes, T.B., Heindel, J.J., Jacobs, Jr., D.R., Lee, D.-H., Shioda, T., Soto, A.M., vom Saal, F.S., Welshons, W.V., Zoeller, R.T. & Myers, J.P., 'Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses', *Endocrine Reviews*, June 2012, 33(3), pp. 378-455.
- Vogel, L., *Reproductive hazards, prevention and equality*, lecture at a seminar on chemical substances at work: facing up to the challenges, 2009. Retrieved 12 November 2016 from: <https://osha.europa.eu/en/tools-and-publications/seminars/chemical-substances-at-work-facing-up-to-the-challenges>
- Vulimiri, S.V., Pratt, M.M., Kulkarni, S., Beedanagari, S. & Mahadevan, B., 'Reproductive and developmental toxicology: toxic solvents and gases', in Gupta, R.C. (ed.), *Reproductive and developmental toxicity*, Elsevier Inc., 2011, pp. 303-315.
- Wergeland, E., Strand, K. & Bjerkedal, T., 'Smoking in pregnancy: a way to cope with excessive workload', *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, Vol. 14, 1996, pp. 21-28.
- Wisborg, K., Barklin, A., Hedegaard, M. & Henriksen, T.B., 'Psychological stress during pregnancy and stillbirth: prospective study', *British journal of obstetrics and gynaecology*, Vol. 115, 2008, pp. 882-885.
- WHO, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 'Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors', Damstra, T., Barlow, S., Bergman, A., Kavlock, R., Van Der Kraak, G. (eds.), 2002. Available at http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/

10 Aanvullende informatie

Feveile, H., Schmidt, L., Hannerz, H. & Hougaard, K.S., 'Industrial differences in female fertility treatment rates – a new approach to assess differences related to occupation?', *Scandinavian Journal of Public Health*, Vol. 39, No 2, 2011, pp. 164-171.

11 Bijlagen

11.1 Begrippenlijst

Anogenitale afstand: De afstand van de anus tot de geslachtsorganen, de basis van de penis of vagina. Deze wordt om een aantal redenen als medisch belangrijk gezien, bij zowel mensen als dieren. Deze wordt gereguleerd door dihydrotestosteron, wat kan worden verstoord door hormoonontregelaars.

Verstorende factor: Een variabele die is gerelateerd aan zowel de blootstelling als de uitkomst die onderzocht wordt. Als geen rekening wordt gehouden met verstorende factoren, kan dit leiden tot onjuiste inschattingen.

Aangeboren: Aanwezig bij de geboorte.

DNA: Desoxyribonucleïnezuur, een molecuul dat de genetische instructies codeert die worden gebruikt bij de ontwikkeling en werking van alle bekende levende organismen en vele virussen.

Eindpunt: De specifieke biologische respons die wordt gemeten.

Embryo/foetus: Het embryonale stadium begint bij ongeveer 3 weken en loopt tot ongeveer 8 of 9 weken; het foetale stadium loopt vanaf 8 weken tot aan de geboorte.

Epidemiologie: De studie van de verspreiding van ziekten en hun voorlopers in menselijke populaties.

Epigenetische veranderingen: Veranderingen in genexpressie die worden veroorzaakt doordat bepaalde basenparen in DNA of ribonucleïnezuur (RNA) worden 'uitgeschakeld' of weer worden 'ingeschakeld' via chemische reacties.

Oestrogeen: Elke natuurlijke of kunstmatige stof die oestrogene activiteit induceert; meer in het bijzonder de oestrogene hormonen oestradiol en oestron die worden geproduceerd door de eierstok; de vrouwelijke geslachtshormonen.

Gameet: Een volwassen mannelijke of vrouwelijke kiemcel (zaadcel of eicel).

Gametogenese: Productie van kiemcellen (de mannelijke en vrouwelijke voortplantingscellen, zaadcel of eicel).

Zwangerschap: Periode van intra-uteriene ontwikkeling vanaf de conceptie tot de geboorte.

Gonadotoxisch: Giftig voor de geslachtsorganen.

Onvruchtbaarheid: Onvermogen om levend geboren kinderen te produceren.

Intra-uteriene groeivertraging: Slechte groei van een baby terwijl deze zich in de baarmoeder bevindt.

In vitro: Buiten het levende organisme, in een kunstmatige omgeving.

In vivo: Binnen het levende organisme.

Innesteling: Proces waarbij een bevruchte eicel zich bij aankomst in het slijmvlies van de baarmoeder nestelt en zich stevig vasthecht. Succesvolle innesteling is essentieel voor de toekomstige ontwikkeling van het embryo / de foetus en wordt soms als het werkelijke moment van conceptie gezien.

Stofwisselingsstoornis: Aangeboren fouten in het metabolisme (het geheel van levensondersteunende chemische omzettingen in de cellen).

Bevalling: Weeën en geboorte.

Post-partum of postnatale periode: De periode die onmiddellijk na de geboorte van een kind begint en ongeveer 6 weken duurt.

Potentie: In de farmacologie is de potentie een maat van de activiteit van een geneesmiddel, uitgedrukt als de vereiste hoeveelheid om een effect met een bepaalde intensiteit te produceren. Een geneesmiddel met een zeer hoge potentie (b.v. morfine, alprazolam of chloorpromazine) veroorzaakt een sterkere respons bij lage concentraties, terwijl een geneesmiddel met een lagere potentie (ibuprofen, acetylsalicylzuur) een zwakke respons veroorzaakt bij lage concentraties.

Teratogeen/teratogenese: Een agens dat de ontwikkeling van het embryo of de foetus verstoort. Een chemisch of fysiek agens dat fysieke defecten in het nageslacht veroorzaakt.

Testosteron: Een door de testes afgescheiden hormoon dat de ontwikkeling van mannelijke kenmerken bevordert.

Gevaar voor de voortplantingsgezondheid: Een chemisch, fysiek of biologisch agens dat de voortplanting schaadt bij volwassenen en de ontwikkeling schaadt of de dood veroorzaakt bij het embryo / de foetus of het kind (Hage).

Senescentie: Biologische veroudering.

Xenobioticum: Een vreemde chemische stof die in een organisme wordt aangetroffen, maar gewoonlijk niet van nature door dat organisme wordt gemaakt of verwacht wordt daarin aanwezig te zijn.

11.2 Lijst van afkortingen

BPA: bisfenol A

CLP: indeling, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels

CMR: kankerverwekkend, mutageen of giftig voor de voortplanting

DEP: dieseldeeltje

DNA: desoxyribonucleïnezuur

DNEL: afgeleide dosis zonder effect

EDC: hormoonontregelaar of hormoonontregelende stof

ENP: synthetisch nanodeeltje

EU-OSHA: Europees Agentschap voor veiligheid en gezondheid op het werk

FIOH: Finnish Institute for Occupational Health

IAO: Internationale Arbeidsorganisatie

JEM: job-exposure matrix

NIOSH: National Institute for Occupational Safety and Health (VS)

NMP: N-methyl-2-pyrrolidon

BZ: beroepsziekte

OESO: Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling

OEL: grenswaarde voor beroepsmatige blootstelling

OSH: veiligheid en gezondheid op het werk

PAK: polyaromatische koolwaterstoffen

PCB: polychloorbifenyyl

PBM: Persoonlijke beschermingsmiddelen

ppm: delen per miljoen

REACH: Registratie en beoordeling van en autorisatie en beperkingen ten aanzien van chemische stoffen

SCOEL: Wetenschappelijk Comité inzake grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling

MKB: midden- en kleinbedrijf

11.3 Aanvullend verstrekt materiaal in de bijlage van het rapport

- Stoffen die als giftig voor de voortplanting worden ingedeeld volgens de Europese Verordening (EG) nr. 1272/2008 (CLP) (geconsolideerde versie d.d. 1 december 2013).
- Lijst van chemische stoffen met grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling (OEL's), die de markering 'reproductietoxiciteit' hebben conform de CLP-verordening.
- De Poolse OEL's voor stoffen met de aantekening 'Ft'.
- Lijst van stoffen die giftig voor de voortplanting zijn die in de kandidatenlijst zijn opgenomen (per 23 juli 2014).

Het Europees Agentschap voor veiligheid en gezondheid op het werk (EU-OSHA)

helpt werkplekken in Europa veiliger, gezonder en productiever te maken. Het Agentschap verricht onderzoek naar veiligheid en gezondheid en ontwikkelt en verspreidt hierover betrouwbare, evenwichtige en onpartijdige informatie. Daarnaast organiseert het Agentschap campagnes om het bewustzijn in heel Europa te verhogen. Het Agentschap is in 1994 door de Europese Unie opgericht en gevestigd in het Spaanse Bilbao. Het brengt niet alleen vertegenwoordigers van de Europese Commissie, regeringen van de lidstaten, werkgevers- en werknemersorganisaties bij elkaar, maar ook vooraanstaande deskundigen uit alle EU-lidstaten en daarbuiten.

Europees Agentschap voor veiligheid en gezondheid op het werk

Santiago de Compostela 12, 5e etage

48003 Bilbao, SPANJE

Tel. +34 944358400

Fax +34 944358401

E-mail: information@osha.europa.eu

<http://osha.europa.eu>

