

Vraagbaak: 'Pb in bloed Hoboken - referentiewaarden'

Auteurs: Mirja Van Holderbeke, Elly Den Hond, Katleen De Brouwere, Vera Nelen

1. VRAAGSTELLING EN AANPAK.....	3
1.1 SITUATIESCHETS	3
1.2 AANPAK	4
1.3 TIMING.....	4
2. ANALYSE	5
2.1 GEZONDHEIDSKUNDIGE TOETSINGSWAARDEN EN MONITORINGSREFERENTIEWAARDEN.....	5
2.1.1 AFGELEIDE GEZONDHEIDSKUNDIGE TOETSINGSWAARDEN	5
2.1.2 GEZONDHEIDSKUNDIGE TOETSINGSWAARDEN.....	12
2.1.3 MONITORINGSREFERENTIEWAARDEN	16
2.1.4 CONCLUSIE	18
2.2 MONITORINGSWAARDEN LOOD-IN-BLOED BIJ KINDEREN	30
2.2.1 OVERZICHT VAN LOOD-IN-BLOED WAARDEN VOOR KINDEREN EN JONGEREN IN DE LITERATUUR	30
2.2.2 MONITORING VAN LOOD-IN-BLOED IN HOBOKEN: MORETUSBURG-HERTOGEVELDEN (PB HOTSPOTGEBIED) VERSUS NABURIG CONTROLEGEBIED	32
2.2.3 GEBRUIK VAN LITERATUURGEGEVENS EN GEGEVENS UIT DE CONTROLEGROEP IN HOBOKEN	36
3. ANTWOORD OP VRAAGSTELLING EN VOORSTEL REFERENTIEKADER	37
3.1.1 VRAAG 1: “KAN ER EEN REFERENTIEWAARDE VOOR LOODBLOEDWAARDEN BIJ KINDEREN IN HOBOKEN VOORGESTELD WORDEN?.....	37
3.1.2 VRAAG 2: “KAN ER EEN STEEDS WIJZIGENDE REFERENTIEWAARDE VOOR LOODBLOEDWAARDEN BIJ KINDEREN IN HOBOKEN VOORGESTELD WORDEN?”	37
3.1.3 VRAAG 3 “OF IS ER GEEN REFERENTIEWAARDE MOGELIJK?”	38
3.1.4 AANBEVELING VOOR REFERENTIEKADER LOODBLOEDWAARDEN BIJ KINDEREN IN HOBOKEN	38
4. REFERENTIES	41

1. VRAAGSTELLING EN AANPAK

1.1 SITUATIESCHETS

Op 3 maart 2021 werd onderstaande situatieschets en vraag ontvangen in het kader van de vraagbaak van de PO MGZ (Partnerorganisatie Milieugezondheidszorg): “kan PO MGZ helpen **inzicht te verkrijgen** in, of een advies te formuleren voor de te gebruiken lood-in-bloed referentiewaarde Hoboken”.

In de vergunning van Umicore, afgeleverd door Deputatie van Antwerpen in 2014, over de hervergunning en uitbreiding van de productiecapaciteit staan zeer veel bijzondere voorwaarden opgesomd waaraan het bedrijf zich moet houden. Onze dienst heeft toen een ongunstig advies gegeven en dus geen bijzondere voorwaarden voorgesteld. We waren wel aanwezig bij de bespreking. N.a.v. het ongunstig gezondheidkundige advies werd er een gezondheidkundige voorwaarde voorgesteld:

de 17^e voorwaarde: De gemiddelde lood-in-bloed-concentratie van kinderen uit de omgeving (Moretusburg, Hertogvelden, Vinkevelen) dient lager te zijn dan 10 µg/dl. Indien de WHO-richtlijn verandert voor deze parameter, wordt de norm aangepast aan de WHO-richtlijn.

De 17^e bijzondere voorwaarde verwijst naar een lood-in-bloedconcentratie van 10 µg/dl. Die concentratie staat vermeld in de WHO-richtlijn in lucht (Air Quality guidelines for Europe, 2000): de gemeten jaarlijkse gemiddelde luchtconcentratie (immissie) mag de richtwaarde van 0,5 µg/m³ niet overschrijden. Deze guideline is gebaseerd op een kritisch niveau voor humane belasting (gemeten in de mens) van 10 µg/dl (= 100 µg/l) lood-in-bloed.

In ons advies van 2014 werd naast het WHO kritisch gehalte (WHO 2000) ook de CDC advieswaarde van 5µg/dl (CDC 2012) besproken.

Ondertussen zijn deze gezondheidkundige guidelines aangescherpt omwille van vooruitschrijdend wetenschappelijk inzicht en is het aangewezen om die voorwaarde aan te passen.

Tijdens de halfjaarlijkse bloedprikonderzoeken in Hoboken waarbij de loodbloedwaarden bij kinderen van 1-12 jaar geanalyseerd worden, toetsen we de resultaten al geruime tijd niet meer af aan de 10µg/dl. Aangezien er geen veilige lood-in-bloedconcentratie is, willen we die waarden zo laag als mogelijk bereikbaar, rekening houdend met mogelijke andere blootstellingswegen. Samen met Logo Antwerpen worden er op basis van de individuele lood-in-bloedwaarde preventieve acties uitgevoerd bij de gezinnen, zoals huisbezoeken en gerichte blootstellingsbeperkende tips.

In augustus 2019 heeft WHO een fact sheet gepubliceerd waaruit blijkt dat ze afstappen van het kritische niveau van 2000: Er bestaat geen ‘veilige’ grenswaarde in bloed.

“There is no known 'safe' blood lead concentration; even blood lead concentrations as low as 5 µg/dL, may be associated with decreased intelligence in children, behavioral difficulties and learning problems. As lead exposure increases, the range and severity of symptoms and effects also increases.”

Deze vraag is geen voorafname aan de vastlegging van streef- en grenswaarden in de mens zoals bepaald in het Decreet betreffende het preventieve gezondheidsbeleid (dd 21/11/2003) waarbij de mogelijkheid voorzien is om initiatieven te nemen mbt fysische of chemische factoren. Zo kunnen volgens art 52 streefwaarden in mens worden vastgelegd door Vlaamse regering alsook grenswaarden in de mens na bespreking over de maatschappelijke aanvaardbaarheid van gezondheidsschade.

In afwachting van deze vastlegging van streef- en grenswaarden in de mens en de daaraan gekoppelde mogelijkheden om maatregelen te nemen volgens art 53, hebben we nu al in de bestaande Milieugezondheidskundige Aandachtgebieden zoals Hoboken veilige waarden in de mens nodig om aan af te toetsen.

De vraag is nu hoe die bijzondere voorwaarde best wordt geherformuleerd.

Er zijn verschillende opties maar de keuze moet op een wetenschappelijk gefundeerd wijze gemotiveerd worden. Niet enkel de vergunningverlenende overheid maar ook de andere overheidsinstanties wachten ons advies af en daarnaast is er veel aandacht voor de situatie in Hoboken door zowel de bewoners als de pers.

Te onderzoeken mogelijkheden:

1. Kan er een Referentiewaarde voor loodbloedwaarden bij kinderen in Hoboken voorgesteld worden?
 - Op basis van controlegroep omgeving Hoboken: elk halfjaar ca 40 kinderen als controle
 - Op basis van bevolkingsonderzoeken bij non-ferro industrie in Europa of internationaal
2. Kan er een steeds wijzigende Referentiewaarde voor loodbloedwaarden bij kinderen in Hoboken voorgesteld worden?
 - Over de jaren wijzigend volgens bepaalde gegevens?
 - Methodiek voor een selectie referentiewaarde elk jaar opnieuw uitvoeren?
3. Of is er geen Referentiewaarde mogelijk?

1.2 AANPAK

Om bovenstaande vraag te kunnen beantwoorden worden twee pistes onderzocht, enerzijds wordt nagegaan hoe internationale instanties omgaan met lood-in-bloedgehalten, anderzijds worden statistische gegevens van lood-in-bloed waarden en deze van de studiepopulatie in Hoboken geanalyseerd.

Blootstelling aan lood wordt in verband gebracht met een hele reeks effecten. De concentratie lood-in-bloed is een rechtstreekse maat om de blootstelling aan lood in te schatten. Een overzicht van gezondheidscundige toetsingswaarden en monitoringsreferentiewaarden voor lood-in-bloed concentraties opgesteld door internationale instanties zoals US-EPA, EFSA, ATSDR en WHO geeft meer inzicht op de effecten die door de verschillende instanties als kritisch beschouwd worden, de relaties van deze effecten met lood-in-bloed concentraties en de manier waarop omgegaan wordt met het ontbreken van een drempel voor de kritische effecten. Op basis van dit overzicht kan een keuze gemaakt worden van een gewenst niveau waarboven bij voorkeur geen lood-in-bloedwaarden teruggevonden worden.

Daarnaast worden nationale en internationale achtergrondwaarden voor lood-in-bloedgehalten bij kinderen opgelijst, en statistische gegevens van de meetwaarden van de kinderen in Hoboken en het referentiegebied geanalyseerd. Dit laat toe om lood-in-bloedwaarden te definiëren waarboven actie vereist is.

1.3 TIMING

Vraag is dringend. Er zal een antwoord geformuleerd worden tegen eind maart 2021.

2. ANALYSE

2.1 GEZONDHEIDSKUNDIGE MONITORINGSREFERENTIEWAARDEN

TOETSINGSWAARDEN

EN

Blootstelling aan lood wordt in verband gebracht met een hele reeks effecten, waaronder verschillende neurologische ontwikkelingseffecten, mortaliteit (vooral ten gevolge van hart- en vaatziekten), verminderde nierfunctie, hypertensie, verminderde vruchtbaarheid en ongunstige effecten op de zwangerschap.

Blootstelling aan lood gebeurt via inname van voedsel, water, bodem en stof en de inademing van Pb partikels. De concentratie lood in bloed (Pb_{bloed}) is een rechtstreekse maat om de blootstelling aan lood in te schatten. Verschillende instanties baseren hun afleiding voor toxicologische toetsingswaarden voor lood via de inhalatoire of orale route op lood-in-bloedwaarden.

Formele gezondheidskundige toetsingswaarden voor Pb_{bloed} werden in het verleden opgesteld door de WHO en de Duitse Humane Biomonitoringscommissie, maar deze toetsingswaarden werden ondertussen geschrapt op basis van nieuwe gezondheidskundige inzichten (zie 0 en 2.1.2.1). Verschillende andere instanties leiden op basis van lood-in-bloed waarden referentiewaarden voor het milieu en externe blootstelling af. Vanaf § 2.1 wordt voor de verschillende instanties kort toegelicht op welke lood-in-bloedwaarden en effecten de referentiewaarden gebaseerd zijn. Deze informatie is deels overgenomen uit het draft rapport 'Voorstel voor herziening van de bodemsaneringsnormen voor lood' dat VITO uitgevoerd heeft in opdracht van OVAM (Bierkens et al., 2018).

We maken in wat volgt een onderscheid tussen gezondheidskundige toetsingswaarden en monitoringsreferentiewaarden. Met *gezondheidskundige toetsingswaarden* doelen we op waarden die voorgesteld worden door (internationale) instanties en die gebaseerd zijn op risico's voor gezondheidseffecten voor de algemene bevolking. Met *monitoringsreferentiewaarden* doelen we op waarden die door (internationale) instanties vastgesteld zijn op basis van statistische gegevens over de interne blootstelling van een representatieve bevolkingsgroep. In wat volgt worden drie categorieën van referentie- en toetsingswaarden onderscheiden:

- ▼ Gezondheidskundige toetsingswaarden waarbij vertrekkende van een lood-in-bloedwaarde een toetsingswaarde voor externe blootstelling (oraal, inhalatoir) of het milieu (lucht, bodem, water) werd opgesteld (de lood-in-bloed waarden worden verder verkort '*afgeleide gezondheidskundige toetsingswaarden*' genoemd).
- ▼ Gezondheidskundige toetsingswaarden die tot doel hebben om een vergelijking toe te laten met een lood-in-bloedwaarde (de lood-in-bloed waarden worden verder verkort '*gezondheidskundige toetsingswaarden*' genoemd);
- ▼ Monitoringsreferentiewaarden waarbij lood-in-bloed waarden vergeleken worden met deze van een representatieve bevolkingsgroep.

Een samenvatting van de lood-in-bloedwaarden waarop de verschillende instanties zich baseren staat in Tabel 4**Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.**

2.1.1 Afgeleide gezondheidskundige toetsingswaarden

De lood-in-bloed waarden hieronder werden door de verschillende instanties gebruikt om gezondheidskundige toetsingswaarden op te stellen voor externe blootstelling of concentraties in het milieu.

2.1.1.1 World Health Organisation (WHO (2000))

De richtwaarde voor lood in buitenlucht ($0,5 \mu\text{g Pb/m}^3$) zoals gepubliceerd door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO (2000)) is gebaseerd op lood in bloed. De bloedconcentratie van lood is de best beschikbare indicator voor omgevingsblootstelling aan lood. Biologische effecten worden dan ook vaak gerelateerd aan lood in bloed als indicator. De relatie tussen lood in lucht en lood in bloed is golvend-lineair bij hoge blootstellingsconcentraties, en zo goed als lineair bij lage concentraties.

De richtwaarde van WHO is gebaseerd op de volgende kritische effecten, die bovendien als nadelig worden beschouwd: **verhoging van vrij protoporfyrine in de rode bloedcellen (erythrocyten) bij volwassenen, en cognitief deficit, verminderd gehoor en verstoord vitamine D metabolisme bij kinderen.** WHO (2000) stelt **$10 \mu\text{g Pb/dl}$** bloed voor als kritisch gehalte. Deze waarde is gebaseerd op gemiddelde waarden van populatiestudies en WHO geeft de volgende argumenten voor haar keuze:

1. Huidige (bij publicatie rapport in 2000) gemeten achtergrondwaarden (weinig antropogene invloed) in bloed bedragen vermoedelijk $1\text{--}3 \mu\text{g Pb/dl}$. WHO gaat ervan uit dat het aandeel van niet-antropogeen lood in bloed maximaal $3 \mu\text{g/dl}$ is.
2. Verschillende internationale experts hebben bepaald dat de vroegste nadelige effecten van lood in een populatie van kinderen optreden vanaf $10\text{--}15 \mu\text{g/dl}$; WHO erkent dat het niet kan uitgesloten worden dat er beneden dit interval toch nadelige effecten kunnen optreden in een populatie, maar acht het voldoende voorzichtig de laagste waarde van het interval ($10 \mu\text{g/dl}$) te nemen als kritisch niveau. Indien er kan voor gezorgd worden dat bij 98% van een blootgestelde bevolking, inclusief baby's en peuters, de bloedconcentratie niet boven $10 \mu\text{g/dl}$ uitkomt, dan zou de mediane concentratie niet hoger zijn dan **$5,4 \mu\text{g/dl}$** .
3. Blootstelling aan lood via inhalatie is mogelijk een significante route voor volwassenen maar is minder significant voor jonge kinderen voor wie andere blootstellingswegen zoals orale opname belangrijker zijn.
4. $1 \mu\text{g Pb/m}^3$ lucht leidt rechtstreeks tot $1,9 \mu\text{g Pb/dl}$ bloed in kinderen en $1,6 \mu\text{g Pb/dl}$ bloed in volwassenen, ook al wordt algemeen aanvaard dat de relatieve bijdrage van lucht minder relevant is bij kinderen. Deze waarden gelden voornamelijk bij lage bloedconcentraties. Om te corrigeren voor verhoogde opname via bijkomende indirecte omgevingsroutes neemt WHO aan dat $1 \mu\text{g Pb/m}^3$ lucht leidt tot $5 \mu\text{g Pb/dl}$ bloed.

In de meeste Europese steden liggen typische loodconcentraties tussen $0,15$ en $0,5 \mu\text{g/m}^3$. De richtwaarde van WHO bedraagt $0,5 \mu\text{g Pb/m}^3$ lucht. Deze waarde is overgenomen door de EU als grenswaarde voor lucht (EG, 2008).

Hoewel sommige loodzouten carcinogeen blijken te zijn in proefdieren, is WHO van mening dat het bewijs voor mogelijke humane carcinogeniteit ontoereikend is.

Tot 2010 hanteerde de WHO $10 \mu\text{g/dl}$ voor Pb_{bloed} als gezondheidkundige toetsingswaarde. Momenteel wordt echter het standpunt ingenomen dat ook **beneden deze kritische drempel gezondheidseffecten kunnen optreden**. De WHO refereert in haar gezondheidkundig advies naar een **richtwaarde van $5 \mu\text{g/dl}$, zonder dit echt als drempelwaarde te beschouwen**. In een fact sheet over lood wordt dit als volgt uitgedrukt: *"The most critical effect of lead in young children is that on the developing nervous system. Subtle effects on intelligence quotient (IQ) are expected from blood lead levels at least as low as $5 \mu\text{g/dl}$ ($50 \mu\text{g/l}$), and the effects gradually increase with increasing levels of lead in blood. A 2010 review of the latest scientific evidence indicating effects at lower levels did not provide any indication of a threshold for the key adverse effects of lead. Lead exposure has also been linked epidemiologically to attention deficit disorder and aggression."* (<https://www.who.int/ipcs/features/lead..pdf?ua=1>).

2.1.1.2 European Food Safety Authority (EFSA (2013))

Op basis van de analyse van de toxiciteit van lood, voerde EFSA (European Food Safety Authority) een dosis-responsanalyse uit voor volgende effecten: toxiciteit voor het ontwikkelend brein, cardiovasculaire effecten en niertoxiciteit. De effecten op neurologische ontwikkeling worden als de meest gevoelige beschouwd. Studies waren beschikbaar voor kinderen in de leeftijd van 4 – 10/12 jaar met Full Scale IQ als het primaire eindpunt. Voor cardiovasculaire effecten werd gefocust op bloeddruk als meest gevoelige eindpunt, met systolische bloeddruk (SBP) als meest kritische eindpunt. Voor effecten op de nieren werd de aan- of afwezigheid van CKD (Chronic Kidney Disease) geanalyseerd als een quantale respons.

Voor de effecten op **neurologische ontwikkeling** werd vertrokken van de gepoolde analyse van Lanphear *et al.* (2005) (zie kadertekst), bestaande uit 6 cohorten met kinderen in de leeftijd van 4 jaar en 10 maanden tot 7 jaar en 1 cohorte met kinderen tussen 5 en 10 jaar (= leeftijd waarop de IQ test werd afgenomen). In opdracht van EFSA werd een benchmark dose-analyse uitgevoerd op de dataset gebruikt in Lanphear (2005) en werden BMDL₀₁ (benchmark dose lower confidence limit - 1 % effect, overeenkomend met een **daling van 1 IQ-punt**) waarden berekend voor de verschillende loodbloedmetingen: 1) gelijktijdig = zo dicht mogelijk bij het moment van de IQ-meting, 2) piek, 3) levenslang = uitgemiddeld van 6 maanden tot het moment van de IQ-meting (nota: de meeste studies lopen over 5 tot 10 jaar) en 4) vroege leeftijd, van 6–24 maanden.

Infobox 1: samenvatting van studie Lanphear *et al.* (2005)

Lanphear *et al.* (2005) heeft het verband onderzocht tussen IQ-scores en lood-in-bloed concentraties voor kinderen met een maximale Pb_{bloed} concentratie lager dan 10 µg/dl. Hiervoor werden de gegevens van 1.333 kinderen onderzocht die deel uitmaakten van zeven internationale populatie-gebaseerde longitudinale cohortestudies (VS, Mexico, Australië en Joegoslavië) en waarbij de opvolging gebeurde vanaf de geboorte of vanaf zuigeling tot de leeftijd van 5-10 jaar. De geometrisch gemiddelde loodconcentratie in het bloed piekte op 17,8 µg/dl voor kinderen van 2,5 jaar en daalde naar 9,4 µg/dl voor 5-7-jarigen. 18% (244) van de kinderen had een maximale Pb_{bloed} concentratie lager dan 10 µg/dl, 8% (103) van de kinderen had een maximale Pb_{bloed} concentratie lager dan 7,5 µg/dl. Het gemiddelde IQ van alle kinderen bedroeg 93. Met behulp van een loglineair model voorspelden de auteurs een daling van 3,9 IQ-punten met een toename van de Pb_{bloed} concentratie van 2,4 tot 10 µg/dl en een daling van 6,2 IQ punten voor een toename van <1 tot 10 µg/dl. De invloed van de Pb_{bloed} concentraties op het IQ was significant groter bij waarden lager dan 7,5 µg/dl dan bij waarden hoger dan 7,5 µg/dl. Met andere woorden; de hellingsgraad (-Δ IQ/ Δ Pb_{bloed}) was steiler bij waardes < 7,5 µg/dl dan bij waardes > 7,5 µg/dl. De auteurs besloten dat blootstelling aan lood in het milieu voor kinderen met een maximaal lood-in-bloedgehalte lager dan 7,5 µg/dl samengaat met effecten op het IQ, ze hebben geen drempel gevonden voor deze effecten.

Uit de data van Lanphear, die werden gebuikt voor opmaak van een dosis respons curve tussen 2,4 en 30 µg/dl (i.e. P5 en P95 van de blootstelling), werd een interpolatie gedaan voor een effect van 1%. Hierop zit onzekerheid omwille van de interpolatie en het feit dat er weinig gemeten waarden vallen binnen het gebied van interpolatie. Bij deze interpolatie kwam men op een BMD₀₁ (Bench Mark Dose voor 1% effect) van 1,8 µg/dl. Op deze BMD werd dan nog de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval berekend, nl. de BMDL₀₁. De BMDL₀₁ bedraagt 1,2 µg/dl. (zie kadertekst voor meer uitleg over BMD en BMDL). Omdat de bedoeling van EFSA is om vanuit de

lichaamsblootstelling de aanvaardbare dagelijkse opname per lichaamsgewicht te berekenen bouwt men een veiligheid in door gebruik te maken van de BMDL₀₁. Het is de loodblootstelling die het dichtst bij de IQ-meting ligt (zie optie 1 hierboven) en de levenslange blootstelling (optie 3) die de beste correlatie opleveren; beter dan de piekblootstelling (optie 2) en de blootstelling op vroege leeftijd (optie 4).

Een BMDL₀₁ van **1,2 µg/dl** (voor de gelijktijdige lood in bloedmeting) werd geselecteerd als referentiepunt voor de risicokarakterisering. **De 1 % respons (of 1 IQ-punt daling in dit geval) wordt onderbouwd door het feit dat een verschuiving van de IQ-verdeling met 1 punt naar lagere waarden een impact zou hebben op de socio-economische status en de productiviteit van een populatie.** EFSA baseert zich hiervoor op de studies van Schwartz (1994) en Grosse *et al.* (2002). Schwartz (1994) legde een verband tussen een daling van het IQ met 1 punt en een stijging van het risico om de middelbare school niet af te maken met 4,5 %. Grosse *et al.* (2002) bestudeerden de economische voordelen van de te verwachten verbetering van de productiviteit van werknemers door de vermindering van de blootstelling van kinderen aan lood in de VS. Ze schatten dat elke verhoging van 1 IQ-punt de productiviteit van de werknemers met 1,76 tot 2,38 % verhoogt, bijgevolg kan een daling van 1 IQ punt bij kinderen gerelateerd worden met een daling van de latere productiviteit met ongeveer 2%.

Omdat niet geweten is wat de impact is op het ongeboren kind, gaat EFSA er van uit dat de foetus even gevoelig is als het kind, en geldt de BMDL₀₁ ook voor vrouwen in vruchtbare leeftijd. Lood wordt immers via de navelstreng doorgegeven aan het kind.

Infobox 2: Benchmarkdosis (BMD)

Bij de beoordeling van chemische risico's kunnen zowel het niveau waarbij geen schadelijk effect meer wordt waargenomen (NOAEL) als de benchmarkdosis (BMD) gebruikt worden als uitgangspunt (Point Of Departure) om een gezondheidkundige toetsingswaarde af te leiden.

Een BMD is een dosis of concentratie (BMC) die een vooraf bepaalde verandering in de respons van een schadelijk effect teweegbrengt. Deze vooraf bepaalde verandering in de respons wordt de benchmarkrespons (BMR) genoemd, meestal wordt gekozen voor 5 of 10%, maar ook 1% verandering zoals hier door EFSA gekozen is mogelijk. Nadat een kritisch effect en de BMR zijn bepaald, worden verschillende wiskundige modellen toegepast om de dosis-responsgegevens te fitten en de benchmarkdosis (BMD) te schatten. Een dergelijk model resulteert in een betrouwbaarheidsinterval voor de geschatte BMD. Doorgaans wordt de onderste (bijvoorbeeld 95%) betrouwbaarheidsgrens op de BMD (BMDL Benchmark Dose Lower confidence limit) gebruikt om gezondheidkundige toetsingswaarden te berekenen, de BMDL is een dosis waarbij het effect kleiner is dan de BMR.

[https://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/What_Is_Benchmark_Dose_\(BMD\)_and_How_to_Calculate_BMDL.html](https://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/What_Is_Benchmark_Dose_(BMD)_and_How_to_Calculate_BMDL.html)

Voor de **cardiovasculaire effecten** bij volwassenen werd gebruik gemaakt van gegevens uit 5 epidemiologische studies (Cheng *et al.*, 2001; Glenn *et al.*, 2003; Nash *et al.*, 2003; Vupputuri *et al.*, 2003; Glenn *et al.*, 2006). Telkens werd een BMDL₀₁ berekend. De gemiddelde **BMDL₀₁ van 3,6 µg/dl** (bereik: 6,5 – 78 µg/l) werd geselecteerd als waarde voor de risicokarakterisering. Een gemiddelde jaarlijkse toename van 1 % in de systolische bloeddruk van de hele populatie werd beschouwd als een reden tot bezorgdheid naar de gezondheid. Volgens (Selmer *et al.* (2000) in EFSA (2013)) zou een toename van 1 % in SBP (1,2 mmHg onder aanname van een gemiddelde SBP van 120 mmHg) het

percentage van de bevolking dat behandeld wordt voor hypertensie doen stijgen met 3,1 % en de verwachte jaarlijkse mortaliteit door hersenberoerte of hartinfarct met respectievelijk 2,6 % of 2,4 %.

Voor de afleiding van een referentiewaarde voor **effecten op de nieren** voerde EFSA een fit uit op de meest recente cross-sectionale data (NHANES 1996-2006). Er werd een BMDL₁₀ van **1,5 µg/dl** bekomen. De keuze van 10 % respons (BMR of benchmark respons) is overeenkomstig de EFSA-procedures om normen voor voeding af af te leiden (EFSA (2009), guidance on use of benchmark dose approach). *(merk op: voor effecten van Pb op IQ is gekozen om af te wijken van de 10 % response, in dit geval werd voor 1 % respons gekozen).*

De lood in bloedgehalten werden omgerekend naar externe inname via voeding. Omdat geen drempel waargenomen is voor de beschouwde effecten, maakt EFSA gebruik van een Margin of Exposure (MOE) benadering. Voor neurologische effecten stelde EFSA dat een MOE van minstens 10 voldoende zou moeten zijn om te verzekeren dat er geen waarneembaar risico is op klinisch significante effecten op het IQ. EFSA heeft op basis van deze waarden een TDI (toelaatbare dagelijkse inname) van 0,50 µg/kg.d afgeleid.

De door EFSA berekende loodinnames in België voor voeding staan in *Tabel 1* (Bierkens *et al.*, 2018). Hieruit blijkt dat de **TDI in de meeste gevallen overschreden wordt door enkel de inname van voeding**. Er is bijgevolg **geen marge om extra blootstelling aan lood toe te laten via andere routes zoals lucht of ingestie van bodem**.

Tabel 1: Gemiddelde inname van lood berekend door EFSA (EFSA 2012) voor België, (µg/kg.d)

leeftijd	Peiling	N	lower bound(a)	medium bound(a)	upper bound(a)
Peuters en kleuters (12 maanden - < 3 jaar)	Regionaal Vlaanderen	36	1,30	1,54	1,77
Kinderen (3 – < 10 jaar)	Regionaal Vlaanderen	625	1,08	1,27	1,46
Adolescenten (10 - < 18 jaar)	BVCP 2004 (b)	584	0,47	0,54	0,61
Volwassenen (18 - < 65 jaar)	BVCP 2004	1304	0,44	0,51	0,58
Ouderen (65 – < 75 jaar)	BVCP 2004	518	0,41	0,48	0,54
Zeer ouden (75 jaar en meer)	BVCP 2004	712	0,39	0,46	0,52

(a): lower bound: meetwaarden lager dan de detectielimiet worden gelijkgesteld aan 0, medium bound: meetwaarden lager dan de detectielimiet worden gelijkgesteld aan de helft van detectielimiet, upper bound: meetwaarden lager dan de detectielimiet worden gelijkgesteld aan de detectielimiet.

(b): Belgische VoedselConsumptiePeiling 2004

2.1.1.3 National Ambient Air Quality Standard (US EPA, 2016)

NAAQS (National Ambient Air Quality Standard, US-EPA (2016)) heeft een norm voor luchtkwaliteit afgeleid van 0,15 µg/m³. Deze is gebaseerd op het meest gevoelige eindpunt, namelijk **IQ-verlies bij kinderen**, en loodbloedconcentratie als maatstaf voor blootstelling (analyse van de Lanphear (2005) data). Deze waarde van 0,15 µg/m³ moet bescherming bieden aan 99,5% van de populatie van kinderen. Deze waarde is gebaseerd op een evaluatie door US-EPA van recente (na 2000, o.a. Miranda *et al.* (2009)) wetenschappelijke cohortestudies met baby's, kinderen en jongeren (tot 16 jaar) met een gemiddelde Pb-concentraties **<5 µg/dl**, bij wie neurocognitieve effecten werden gemeten (US-EPA, 2014). Op basis van die evaluatie werd de standaard afgeleid met de volgende wetenschappelijk onderbouwde aannames:

- ▼ Verlies van 1,75 IQ-punten per $\mu\text{g}/\text{dl}$ bloed afgeleid uit de relatie IQ en Pb-in-bloed voor 4 VS populaties¹ waarvan de lood-in-bloed concentraties een goed beeld gaven van de gangbare concentraties bij jonge kinderen in de VS. De geometrisch gemiddelde lood-in-bloed concentraties bedroegen 2,9 tot 3,8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ bloed. Het verlies in IQ-punten is berekend als de mediane waarde van de gemiddelde lineaire hellingsfactoren voor de 4 studies uitgedrukt in IQ punten per $\mu\text{g}/\text{dl}$.
- ▼ Verhouding lucht:bloed bedraagt 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$: 7 $\mu\text{g}/\text{dl}$

Een concentratie die niet hoger ligt dan 0,15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, zou het IQ-verlies dan beperken tot 1,8 punten.

Gebruik makend van bovenstaande cijfers komt de standaard van 0,15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Pb in de lucht overeen met een lood-in-bloed concentratie van ongeveer 1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ bloed.

(US-EPA, 2014) verwijst voor de keuze van het kritisch effect naar een document van 2008 waarin CASAC (Clean Air Scientific Advisory Committee) gesteld heeft dat de NAAQS een lucht gerelateerd IQ-verlies van significante omvang, zoals 1-2 IQ-punten, moet voorkomen bij alle behalve een klein percentiel van de bevolking. Op basis hiervan heeft US EPA beslist een lucht gerelateerd IQ-verlies van 2 punten te gebruiken voor afleiding van de standaard. CASAC weerlegt echter de interpretatie van US EPA met betrekking tot deze stelling²:

*'The air-related IQ loss framework proposes a target mean IQ decrement of roughly one to two (1-2) points in the population as a level of damage that the proposed standard is intended to protect against. This target level has been **erroneously attributed as being the CASAC's recommendation**. The use of this target level is inappropriate for several reasons. First, in the CASAC's letter dated March 27, 2007 (EPA-CASAC-07-003) from its review of the Agency's 1st Draft Lead Staff Paper and Draft Lead Exposure and Risk Assessments, the CASAC wrote that "the CASAC Lead Review Panel considers that a population loss of 1-2 IQ points is highly significant from a public health perspective. Therefore, the primary lead standard should be set so as to protect 99.5% of the population from exceeding that IQ loss". The CASAC wishes to emphasize that this comment refers to 1-2 IQ points as being a "highly significant" loss to be prevented — not as a desired national damage level goal that a standard should be set to assure. The CASAC also notes that the recommendation is that IQ decrements as large as this should be prevented in all but a small percentile of the population — and certainly not accepted as a reasonable change in mean IQ scores across the entire population.'*

NAAQS verwijst bij haar standaard voor Pb niet expliciet naar PM_{10} . Vermoedelijk is de loodbloedwaarde terug omgerekend naar een totale 'inhaleerbare' fractie van de deeltjes in lucht (Geerts & Van Holderbeke, 2017).

2.1.1.4 National Toxicology Program (US Department of Health and Human Services, NTP, (2012)

NTP (2012) besluit dat er voldoende bewijs is voor nadelige effecten bij kinderen bij loodbloedconcentraties $<5 \mu\text{g}/\text{dl}$, en dat deze effecten geassocieerd zijn met stijgende diagnoses van **aandacht-gerelateerde gedragsproblemen, groter voorkomen van probleemgedrag en dalende cognitieve resultaten**, zoals lagere schoolprestaties en lager IQ.

¹ Één van deze populaties werd ook door Lanphear et al. meegenomen werd in hun analyse.

² [https://yosemite.epa.gov/sab/sabproduct.nsf/427DE71C7D43AFDC852573D8006FB5BC/\\$File/EPA-CASAC-08-007-unsigned.pdf](https://yosemite.epa.gov/sab/sabproduct.nsf/427DE71C7D43AFDC852573D8006FB5BC/$File/EPA-CASAC-08-007-unsigned.pdf) geconsulteerd op 25/03/2021

2.1.1.5 Joint FAO/WHO Expert Committee on food additives (JECFA, 2010)

Op een bijeenkomst van JECFA werd beslist dat de effecten op de **neurologische ontwikkeling en de stijging van de systolische bloeddruk** de juiste basis vormen voor dosis-responsanalyses. Op basis van de dosis-responsanalyses schatte het comité dat de eerder vastgestelde PTWI (Provisional tolerable weekly intake) van 25 µg/kg lichaamsgewicht geassocieerd is met een daling van het IQ met ten minste 3 punten bij kinderen en een stijging van de systolische bloeddruk met ongeveer 3 mmHg (0,4 kPa) bij volwassenen. Hoewel dergelijke effecten op individueel niveau onbeduidend kunnen zijn, zijn deze veranderingen belangrijk wanneer zij worden beschouwd als een verschuiving in de verdeling van het IQ of de bloeddruk binnen een bevolking. Het comité concludeerde derhalve dat de PTWI niet langer als gezondheidsbeschermend kon worden beschouwd en trok deze in. Aangezien de dosis/responsanalyses (op basis van de Lanphear populatie – resultaten niet beschikbaar in het document) geen indicatie geven van een drempelwaarde voor de belangrijkste schadelijke effecten van lood, concludeerde het comité voorts dat **het niet mogelijk was een nieuwe PTWI vast te stellen die de gezondheid zou beschermen**. De eerder door het comité uitgevoerde dosis/responsanalyses moeten als leidraad worden gebruikt bij de bepaling van de omvang van het effect in verband met vastgestelde niveaus van blootstelling aan lood via de voeding in verschillende bevolkingsgroepen. JECFA vermeldt volgende relaties tussen IQ en de dagelijkse inname via voeding:

- ▼ Bij een chronische looddosis van 0,3 µg/kg lg/dag werd een daling van het IQ met 0,5 punten vastgesteld; en
- ▼ Een chronische looddosis van 1,9 µg/kg lg/dag werd geassocieerd met een daling van het IQ met 3 punten.

Hieruit blijkt dat de dosis-respons curve ongeveer lineair is, zodat de dosis die overeenkomt met een daling van 1 IQ-punt 0,6 µg/kg lg/dag bedraagt.

2.1.1.6 RIVM (Otte *et al.*, 2015)

In haar rapport 'Diffuse loodverontreiniging in de bodem' maakt RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, NI) een grondige analyse van de beoordeling van lood die door EFSA (2013) is uitgevoerd. De auteurs leiden geen gezondheidskundige referentiewaarde af (Otte *et al.*, 2015).

Uit haar evaluatie van het rapport van EFSA besluit RIVM dat bij elke bodemlood concentratie er sprake is van blootstelling welke leidt tot een verhoging van het loodbloed gehalte. In de range van 200 tot 1000 mg Pb/kg bodem lopen de loodbloedwaarden op van afgerond 20 tot 85 µg/l. Deze waarden overschrijden de EFSA-richtwaarde van **1,2 µg/dl**. Volgens modelberekeningen zal bij een bodemgehalte van 100-200 mg/kg lood eenzelfde hoeveelheid lood als via de voeding worden opgenomen via de ingestie van grondeeltjes.

2.1.1.7 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR (1997) (vermeld in ATSDR 2007))

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) heeft geen drempelwaarde voor orale of inhalatoire blootstelling (Minimum Risk Level, MRL) afgeleid omdat een duidelijke drempel voor sommige zeer gevoelige eindpunten nog niet is geïdentificeerd. De overvloedige literatuur suggereert dat bepaalde neurologische effecten op het gedrag bij kinderen kan voorkomen bij zeer lage loodbloedconcentraties (ATSDR, 2007).

ATSDR hanteert een actieniveau voor kinderen van **10 µg/dl** (ATSDR 1997 in ATSDR, 2007, blz 405). Het is niet duidelijk wat de oorsprong van deze waarde is, dit wordt niet toegelicht in het rapport van 2007 en het rapport uit 1997 kon niet teruggevonden worden.

Deze waarde is gelijk aan de vroegere referentiewaarde van CDC (inmiddels 5 µg/dl).

2.1.1.8 United States Environmental Protection Agency (US-EPA (2004))

Niet carcinogeen:

De US-EPA (United States Environmental Protection Agency) geeft in een toelichting op haar 'Screening Level Values' voor lood in de bodem aan dat er geen eensgezindheid is over het vaststellen van een toxicologische drempelwaarde (Reference dose, RfD). Net zoals EFSA (2013) gebruikte US-EPA het IEUBK model om de relatie te leggen tussen blootstelling en loodbloedwaarden. Het 'Superfund' programma van US-EPA faciliteert site-specifieke risicobeoordeling van verontreinigde sites die voorkomen op de nationale prioriteitslijst. In dit 'Superfund'³ voor bodem hanteert US-EPA een loodbloedwaarde van **10 µg/dl** (gezien op 20/03/2021) als een niveau dat aanleiding geeft tot bezorgdheid en waarboven significante gezondheidseffecten optreden (de herkomst van de 10 µg/dl wordt in het document niet verder toegelicht). US-EPA verwijst hierbij naar de waarde van **10 µg/dl die destijds is vastgelegd door het CDC**, maar ondertussen heeft CDC deze waarde vervangen door de referentiewaarde van 5 µg/dL.

Carcinogeen:

US-EPA heeft geen hellingsfactor afgeleid. Volgens US-EPA zijn er te veel onzekerheden, waarvan een aantal specifiek voor lood zou kunnen zijn, om het kankerrisico te kwantificeren. Leeftijd, gezondheid, voedingstoestand, lichaamsbelasting beïnvloeden de absorptie, vrijzetting en excretie van lood. Bovendien geeft de huidige kennis van farmacokinetiek aan dat een schatting volgens de gangbare procedures niet het echte potentiële risico zou beschrijven.

2.1.2 Gezondheidskundige toetsingswaarden

Onderstaande waarden zijn afgeleid met als doel een toetsingswaarde te geven voor interne blootstelling aan lood. In tegenstelling tot de toetsingswaarden in 2.1.1 worden deze niet verder gebruikt voor het afleiden van waarden voor het milieu of externe blootstelling.

2.1.2.1 Duitse Humane Biomonitoring Commissie

De Duitse Humane Biomonitoring Commissie publiceert humane biomonitoring (HBM) waarden (Schulz *et al.*, 2007). Het zijn gezondheidskundige toetsingswaarden, die door een expertcommissie worden afgeleid op basis van epidemiologische en toxicologische studies. Er worden 2 types van HBM-waarden afgeleid. HBM-I waarden zijn concentraties in humane biologische materialen (bijv. bloed) die – op basis van de huidige kennis en het oordeel van de HBM-commissie – geen risico vormen voor de gezondheid; bij HBM-II waarden is er een verhoogd risico voor nadelige effecten op de gezondheid. HBM-I waarden zijn controle of verificatie niveaus; onder deze drempel worden waarden als veilig beschouwd. Concentraties tussen HBM-I en HBM-II verdienen verder onderzoek (bijv. bijkomende metingen of bronnen onderzoek). HBM-II waarden zijn interventie of actie niveaus. Concentratie boven de HBM-II waarde geven een acute nood aan voor reductiemaatregelen.

³ <https://www.epa.gov/superfund/lead-superfund-sites>

Voor bloed lood was er van 1996 tot 2010 een HBM-I waarde van 10 µg/dl voor kinderen ≤ 12 jaar. In 2010 besloot de HBM-commissie dat er aanwijzingen zijn voor kritische gezondheidseffecten bij kinderen (cognitieve functie, gedrag) en volwassenen (carcinogeniteit) onder de HBM-I waarde van 10 µg/dl. De commissie besloot dat er geen veilige drempel is voor lood-in-bloed. De gezondheidkundige richtlijn werd daarom geschrapt (Wilhelm *et al.*, 2010).

2.1.2.2 International Programme on Chemical Safety (IPCS (WHO) 1977)

De gegevens die nodig zijn om de dosis-respons relatie te evalueren zijn volgens IPCS vrij beperkt tot onbestaande. IPCS leidt dan ook geen klassieke toxicologische referentiewaarde af maar volgt een alternatieve benadering. IPCS richt zich voor de referentiewaarde naar de 5% respons niveaus, i.e. dat niveau van lood in bloed waarbij verwacht wordt dat niet meer dan 5% van de populatie de specifieke intensiteit van een bepaald effect vertoont. De 5% niveaus die IPCS aanbeveelt zijn deze van Zielhuis (1975) en komen overeen met deze van Hernberg (1975). Tabel 2 geeft een overzicht van deze 5%-niveaus voor verschillende biochemische effecten.

Tabel 2: Loodbloedgehaltes (Pb_{bloed}) waarbij niet meer dan 5% van de populatie de intensiteit van het effect vertoont

Biochemisch effect	Intensiteit van het effect	Populatie	Lood-in-bloed (µg Pb/dl)
ALAD* inhibitie	waarneembare inhibitie	volwassenen, kinderen	10
	>40% inhibitie	volwassenen	15-20
	>70% inhibitie	volwassenen	30
	>70% inhibitie	kinderen	25-30
ALA-U*	waarneembare toename	volwassenen, kinderen	40
	> 10 mg/l	volwassenen, kinderen	50
FEP*	waarneembare toename	volwassen mannen	30
		volwassen vrouwen	25
		kinderen	20

Bron: Zielhuis, 1975 in IPCS (1977)

*delta-aminolevulinezuur dehydratase (ALAD); delta-aminolevulinezuurexcretie in urine (ALA-U); vrije (niet-heemgebonden) porfyries in erythrocyten (free erythrocyte porphyrins (FEP))

2.1.2.3 Office of Environmental Health Hazard Assessment, Californië (OEHHA-, 2007)

Het Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) heeft een kind-specifieke gezondheidkundige richtwaarde (Health Guidance Value, HGV) afgeleid voor lood. OEHHA gebruikt de hellingsfactor voor loodbloedconcentratie en **IQ-effect** berekend op basis van de populaties in Lanphear *et al.* (2005), en niet de klassieke benadering met een NOAEL en veiligheidsfactoren. Een punt waarop de helling afvlakt, i.e. waar verdere reductie in loodconcentratie geen verdere verbetering geeft van de intellectuele functies, is immers nog niet geïdentificeerd. OEHHA is van mening dat de inverse relatie tussen bloedlood en IQ geldig is tot ten minste 1 µg/dl lood in bloed. Het is mogelijk dat nog lagere lood-in-bloed-niveaus de cognitieve functie nadelig beïnvloeden, maar een correlatie tussen IQ en bloedlood in het bereik onder 1 µg/dl is niet vastgesteld wegens ontoereikende gegevens in dat bereik. OEHHA gebruikt de verandering van **1 IQ punt** als benchmark response (BMR). In het ideale geval gaan geen nadelige effecten gepaard met een HGV (Health Based Guidance Value). Dat is echter niet haalbaar, aangezien er geen niveau zonder effect is vastgesteld, en zelfs als er een was vastgesteld, zouden veel kinderen reeds bestaande lood-in-bloed-waarden hebben die het niveau zonder effect overschrijden. OEHHA verwijst voor deze keuze naar de studie van Bellinger (2004) waarin gesteld wordt dat een verandering van 1 punt in het IQ (hoewel binnen

de standaardfout van een individuele meting) zeer significant is op bevolkingsniveau, en dat een klein verschil in de loodbelasting van de bevolking gepaard gaat met grote verschillen in het aantal kinderen in de twee staarten van de IQ-verdeling.

OEHHA gebruikt een nieuwe term, “kind-specifieke benchmark verandering in loodbloedconcentratie” (**ΔPbB**) voor de HGV voor lood, omdat het noch een dosis is noch een concentratie in de lucht. Een oplopende **verandering** in loodbloedconcentratie **van 1 µg/dl** in het bloed van kinderen zou het **IQ** met tot **1 punt** doen veranderen (de minimus). OEHHA heeft een gemiddelde verandering in IQ berekend over een interval van <1 tot 10 µg/dl, gebaseerd op het best-fit log-lineair model van Lanphear *et al.* (2005) van 2,4 tot 30 µg/dl (respectievelijk de 5^{de} en 95^{ste} percentielen voor de gepoolde data set) om de HGV te ontwikkelen. De gemiddelde helling over dit bereik was -0,69 (95% betrouwbaarheidsinterval = -0,42 tot -0,96) IQ-punten per µg/dl. De bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van die helling (-0,96 punten per µg/dl) werd gekozen als basis voor ΔPbB om de variabiliteit en onzekerheid in de gegevens in rekening te brengen en om er voldoende op te kunnen vertrouwen dat het resultaat geen onderschatting is van de werkelijke helling. OEHHA heeft ervoor gekozen de gemiddelde helling over het onderste deel van de verdeling te gebruiken omdat, naarmate de PbB-niveaus voor de hele bevolking blijven dalen, steeds meer kinderen in dit bereik zullen vallen. Bovendien is het de opdracht van OEHHA gevoelige kinderen te beschermen, en de gegevens suggereren dat kinderen aan de onderkant van het blootstellingsspectrum mogelijk een grotere verandering in IQ kunnen vertonen bij een gegeven verandering in lood-in-bloed gehalten.

2.1.2.4 Anses 2013

ANSES (2013) (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) heeft een loodbloedwaarde van **1,5 µg/dl** afgeleid voor opname via zowel de orale als de inhalatoire route. De kritische effecten zijn **chronische nieraandoeningen bij volwassenen** en neurotoxiciteit bij jonge kinderen. Anses maakt voor haar afleiding geen gebruik van de Lanphear studie, de Anses experts zijn immers van mening dat:

- ▼ De gebruikte IQ testen niet ontwikkeld werden om de neurotoxiciteit van chemische stoffen te evalueren;
- ▼ De bepaling van het IQ onderhevig is aan grote intra- en interindividuele variaties en de omstandigheden van de test;
- ▼ Een daling van het IQ met 1 punt op het niveau van de bevolking kan statistisch significant zijn op niveau van de bevolking, maar niet op individueel niveau;
- ▼ Omwille van de beperkte gegevens en analytische beperkingen is het moeilijk om een correlatie te vinden tussen IQ en lood-in-bloed niveaus onder 1 µg/dl.

Het expertenpanel was daarom van mening dat een daling van het IQ met één punt niet bruikbaar is voor de kwantitatieve beoordeling van gezondheidsrisico's. Ze waren bovendien van mening dat een vastgesteld loodgehalte in het bloed voor het kritische effect van renale effecten bij volwassenen de hele bevolking, ook kinderen, zal beschermen tegen alle nadelige effecten van lood die tot nu toe zijn vastgesteld.

ANSES selecteerde hiervoor de studie van Navas-Acien *et al.* (2009) waarin op basis van de NHANES cohorte 1999-2006 renale effecten bij volwassenen bestudeerd werden. 14778 Volwassenen ouder dan 20 jaar vertoonden associaties tussen bloedloodconcentraties en een afname van de glomerulaire filtratiesnelheid. De gebruikte methodologie (IEUBK model en Carlisle and Wade 1992) komt overeen met deze van EFSA (2010). De studie toont een associatie aan tussen de bloedconcentraties van

cadmium en lood, en een daling van het percentage van glomerulaire filtratie en een stijging van chronische nierziekten. De concentratie is gecorrigeerd voor onder andere roken, alcoholgebruik en cadmiumconcentratie in het bloed. Op basis van dezelfde studie heeft EFSA (2010) het verband tussen het loodgehalte in het bloed en de prevalentie van chronische nierziekte (gedefinieerd als meer dan drie maanden een glomerulaire filtratiesnelheid lager dan 60 ml/min/1,73 m² lichaamsoppervlak) gemodelleerd. Er werd een kritisch lood-in-bloed gehalte van 1,5 µg/dl bepaald (waarde die geassocieerd wordt met een **toename van 10% in de prevalentie van chronische nierziekte** – BMDL₁₀). Deze waarde kan worden beschouwd als beschermend tegen effecten op het centrale zenuwstelsel bij kinderen. Er werden geen niereffecten waargenomen bij kinderen (jonger dan 12 jaar) bij bloedloodgehalten van minder dan 5 µg/dl (NTP, 2012). De waargenomen effecten op de nieren bij volwassenen zijn het resultaat zijn van **levenslange blootstelling** (sinds de kindertijd). Daarom is de nefrotoxiciteit een kritisch effect voor de hele bevolking, ongeacht de leeftijd.

2.1.2.5 Health Canada (Healey *et al.*, 2010)

In Healey *et al.* (2010) worden **voorstellen** voor TRV's (Toxicological Reference Values) bepaald op basis van loodconcentraties in het bloed **op jonge leeftijd en IQ en bloedloodconcentraties bij volwassenen en verhoogde systolische bloeddruk** (volwassenen worden hier niet verder besproken). De studie van Lanphear *et al.* (2005) werd geselecteerd als de kritische studie die het best de bloedloodconcentratie-IQ relatie bij aan het milieu blootgestelde Canadese kinderen weergeeft. De meeste studies die de bloedloodconcentratie-IQ relatie hebben onderzocht, geven aan dat de helling van de relatie steiler is bij lagere bloedloodconcentraties en meerdere studies tonen aan dat deze **relatie zich uitstrekt tot ten minste 1 µg/dl**. De beschikbare studies zijn echter niet unaniem in deze conclusie en er zijn belangrijke bronnen van onzekerheid en variabiliteit in de geschatte helling van de bloedloodconcentratie-IQ-relatie. Een stijging van de bloedloodconcentratie bij kinderen van 1 tot 4 µg/dl (ongeveer de P25 en P95 bloedloodconcentraties bij Canadese kinderen jonger dan 6 jaar) gaat gepaard met een geschatte daling van het gemiddelde IQ van de bevolking van 2,3 tot 5,2 IQ-punten, met een beste schatting van 3,7 IQ-punten (gebaseerd op een log-lineaire regressie coëfficiënt van -2,7⁴). Het potentiële bereik van de IQ-afname kan echter groter zijn omdat de schattingen geen rekening houden met alle potentiële bronnen van onzekerheid en variabiliteit in de relatie bloedloodconcentratie-IQ.

De auteurs hebben benchmark dose modelling toegepast om risicospecifieke bloedloodconcentraties te berekenen die kunnen gebruikt worden als referentiepunt voor het nemen van beslissingen over de primaire preventie van effecten van blootstelling aan lood op de gezondheid van de bevolking. De risicospecifieke bloedloodconcentraties zijn niet bedoeld om een effectdrempel aan te geven, noch zijn ze bedoeld als een “aanvaardbaar” risico. Zij kwantificeren de bloedloodconcentraties die samenhangen met een bepaald risiconiveau voor de bevolking. Als BMR (benchmark response) werd een absolute **daling van 1 IQ punt** aangenomen. De bevolkingsrisico's berekend door de auteurs is de gemiddelde loodconcentratie in het bloed van kinderen die gepaard gaat met een **gemiddeld IQ-verlies van 1 punt of minder bij 95% van de bevolking**. Bij deze bloedloodconcentratie zou 5% van de bevolking een gemiddeld IQ-verlies van 1 punt of meer hebben. Healey *et al.* (2010) verwijzen voor hun keuze naar de studies van Schwartz (1994) en Nevin (2000). Nevin *et al.* (2000) schatten dat elke IQ punt verhoging de productiviteit van de werknemer verhoogt en zich vertaalt in een toename van het levensinkomen van Amerikaanse burgers met 16.809 dollar. Het concept van het relateren van veranderingen in de bevolkingsspreiding van IQ aan veranderingen in de prevalentie van kinderen met een IQ < 70 of veranderingen in de prevalentie van “hoogbegaafde” kinderen (IQ > 130) is uitgebreid

⁴ Met IQ = regressie coëfficiënt x ln(lood-in-bloed concentratie)

besproken in de literatuur (Weiss, 1988; Weiss, 2000; Fewtrell et al, 2004; Gilbert and Weiss, 2006). Een verschuiving in een populatiegemiddelde (van 100) van -1 IQ-punt is geassocieerd met een toename van de prevalentie (toegevoegd risico) van kinderen met IQ < 70 van 17% (van 2.275 naar 2.660 op 100.000) en een afname in de prevalentie van kinderen met IQ >130 van 15% (van 2.275 naar 1.938 op 100.000).

De helling van de bloedloodconcentratie-IQ-relatie die in de BMD-modellering is gebruikt is lineair met een helling van -2,94 (-0,71 tot -5,16) IQ-punten per µg/dl onder een concentratie van 0,9 (2,3 tot 0,3) µg/dl lood-in-bloed en is zij log-lineair boven deze concentratie met een helling van -2,70 (-1,66 tot -3,74) IQ-punten per natuurlijke log µg/dl. De berekende benchmark bloedloodconcentraties (BMC's) (µg/d) die overeenkomen met verschillende BMR's (= verandering in het gemiddelde IQ van de bevolking) staan in Tabel 3. Er worden BMC's gegeven voor de beste, de laagste en de hoogste schattingen van de bloedloodconcentratie-responsrelaties die werden afgeleid uit de internationale gepoolde analyse van Lanphear et al. (2005).

Om een bruikbare TRV af te leiden, hebben de auteurs deze gedefinieerd als het geometrisch gemiddelde van de bloedloodverdeling van een populatie waarbij het 95e percentiel van die verdeling gelijk is aan de BMC. Om hiervoor te corrigeren werden de BMC's gedeeld door 3 (verhouding P95 /gemiddelde bloedloodconcentratie) wat resulteerde in een beste schatting van de bloedloodconcentratie van 0,1 µg/dl (met een onder- en bovengrens van respectievelijk 0,1 tot 0,5 µg/dl) voor kinderen waarbij de gemiddelde daling van het IQ ten gevolge van lood niet meer dan 1 IQ-punt zal bedragen bij 95% van de bevolking.

Tabel 3: Benchmark bloedloodconcentraties in functie van afname van IQ (overgenomen van (Healey et al., 2010))

BMR (IQ punten)	Ondergrens BMC µg/dl	Beste schatting BMC µg/dl	Bovengrens BMC µg/dl
-0,5	0,1	0,2	0,7
-1	0,2	0,3	1,4
-1,5	0,3	0,5	2,1
-2	0,4	0,7	2,9
-3	0,6	1,0	5,2
-4	0,8	1,5	9,6
-5	1,0	2,2	17,5

2.1.3 Monitoringsreferentiewaarden

Verschillende landen voeren nationale, representatieve humane biomonitoringstudies uit. Zij publiceren op regelmatige basis referentiewaarden voor biomerkers van blootstelling, i.e. concentraties van chemische stoffen (of afbraakproducten) in humane matrices. Deze referentiewaarde laten toe om de blootstelling van individuen of populatiegroepen te vergelijken met de achtergrondblootstelling in de algemene bevolking. Aangezien de milieuomstandigheden kunnen wijzigen, is het belangrijk om de referentiewaarden op regelmatige basis te updaten. De referentiewaarden worden berekend volgens vooraf bepaalde statistische technieken, bijvoorbeeld percentielwaarden.

Een **monitoringsreferentiewaarde** is dus gebaseerd op de statistische verdeling van de lood-in-bloedwaarde van een representatieve bevolkingsgroep. Een referentiewaarde is nuttig om individuele

resultaten als “verhoogd” of “niet verhoogd” te karakteriseren in vergelijking met de gemiddelde waarde van de populatie. Verder kunnen gegevens van de referentiepopulatie gebruikt worden voor vergelijking met een blootgestelde populatie.

2.1.3.1 Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2012)

In januari 2012 gaf het Adviescomité van het Amerikaanse CDC het advies het laagste loodgehalte in bloed dat aanleiding geeft tot bezorgdheid te verlagen van 10 naar **5 µg/dl** (blood-lead level, BLL). Omdat een groeiend aantal wetenschappelijke studies erop wijst dat zelfs lage loodconcentraties in bloed een levenslang nadelig effect kunnen hebben op de gezondheid, en een veilige bloedwaarde voor lood dus niet bestaat, adviseerde het Comité bovendien niet meer te spreken van een ‘niveau dat aanleiding geeft tot bezorgdheid’, maar van een referentiewaarde. Deze nieuwe waarde van 5 µg/dl bloed wordt dan ook ‘referentiewaarde’ genoemd. CDC stelt ook dat het volksgezondheids- en milieubeleid acties moet aanmoedigen om alle blootstelling aan lood te verminderen, voor zover dit haalbaar is.

De waarde van 5 µg/dl komt overeen met de **97,5^{ste} percentiel** van de BLL-distributie van kinderen van **1-5 jaar in de NHANES** databank (Bierkens et al., 2018). **NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey)** is een nationaal, representatief bevolkingsonderzoek met als doel om de gezondheid, chemische blootstelling en voedingsgewoonten van de algemene Amerikaanse bevolking in kaart te brengen en de voornaamste risicofactoren van chronische ziekten te identificeren. CDC beoordeelt de NHANES-gegevens om de vier jaar aan de hand van de twee meest recente onderzoekscycli van beschikbare gegevens om te bepalen of de referentiewaarde voor lood in het bloed moet worden geactualiseerd. Op de website van CDC (<https://www.cdc.gov/nceh/lead/data/blood-lead-reference-value.htm>⁵) wordt nog steeds verwezen naar de referentiewaarde van 5 µg/dl gebaseerd op de NHANES-data van 2007-2008 en 2009-2010.

De CDC-subcommissie voor preventie van loodvergiftiging heeft onlangs aan CDC aanbevolen om de referentiewaarde voor bloedlood bij kinderen te herzien naar **3,5 µg/dl**, op basis van NHANES van 2011-2014. Hoe deze nieuwe referentiewaarde in de praktijk zal worden toegepast, staat nog ter discussie (Paulson & Brown, 2019).

2.1.3.2 Umweltbundesamt (UBA) (2019)

Het Duitse UBA (Umweltbundesamt) definieert referentiewaarden als de 95^e percentiel van de gemeten pollutant in de algemene populatie (afgerond binnen het 95% betrouwbaarheidsinterval). Een referentiewaarde wordt gedefinieerd voor de totale populatie, of voor subgroepen (bijv. leeftijd). Het gaat om statistisch afgeleide waarden, zonder gezondheidsrelevantie. De referentiewaarden voor bloed lood worden afgeleid van de resultaten van **GerES (German Environmental Survey)**, een bevolkingsonderzoek dat tot doel heeft om chemische blootstelling in de algemene Duitse populatie in kaart te brengen. In de periode 2003-2006 werd GerES IV uitgevoerd en werd een referentiewaarde (95^e percentiel) van 3,5 µg/dl afgeleid (Schulz et al., 2009).

In september 2019 werd op de website van UBA een update van de Duitse referentiewaarden gepubliceerd op basis van de data van GerES V (https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/4031/dokumente/tab_referenzwerte_-_metalle_30_september_2019_aktualisiert.pdf⁶). GerES V is de laatst beschikbare representatieve humane biomonitoringsstudie bij kinderen en jongeren van 3 tot 17 jaar oud,

⁵ Geconsulteerd 16/03/2021

⁶ Geconsulteerd 31/03/2021

uitgevoerd in de periode 2014-2017. Voor het opstellen van de referentiewaarden (**P95**) wordt een onderscheid gemaakt volgens geslacht en leeftijd. De monitoringsreferentiewaarde (op basis van P95) bedraagt **1,5 µg/dl voor meisjes van 3 tot 17 jaar; 2,0 µg/dl voor jongens van 3 tot 10 jaar en 1,5 µg/dl voor jongens van 11-17 jaar.**

2.1.3.3 Flemish Environment and Health Study (FLEHS) (2020)

In het Vlaams humaan biomonitoringsprogramma worden om de 4 tot 5 jaar referentiewaarden gegeneerd voor blootstelling aan chemische stoffen bij de algemene Vlaamse bevolking. Het onderzoek wordt uitgevoerd door het Steunpunt Milieu en Gezondheid in opdracht van de Vlaamse overheid. De laatst beschikbare cyclus van de humane biomonitoring is FLEHS IV (Flemish Environment and Health Study IV), uitgevoerd in de periode 2016-2020. De doelgroep in deze cyclus waren jongeren van 14-15 jaar oud. De representatieve steekproef bestond uit 428 jongeren.

In het rapport met Vlaamse referentiewaarden (https://www.milieu-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Referentierapport_versie2_mei2020-gecomprimeerd.pdf⁷) wordt de distributie in de populatie beschreven. Het gemiddelde bloedloodgehalte bedraagt 0,77 µg/dl (95%BI:7,4-8,0); de **95e percentiel** bedraagt **1,43 µg/dl** (95%BI: 1,36-1,75) voor jongeren 14-15 jaar.

2.1.4 Conclusie

De bloedconcentratie van lood is de best beschikbare indicator voor omgevingsblootstelling aan lood. Verschillende instanties leiden gezondheidkundige waarden af op basis van effecten gelinkt aan lood-in-bloed gehalten **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden..** Het eindpunt met betrekking tot ontwikkelingsneurotoxiciteit is het meest bestudeerd en er is dan ook het meeste bewijs voor een causaal verband: de nadelige gevolgen van blootstelling aan lood op intelligentietests (IQ) bij kinderen op schoolleeftijd (zie ook verder de kadertekst hierover). Andere eindpunten die als kritisch beschouwd worden zijn o.a. ALAD-inhibitie, renale effecten en vitamine D3 reductie.

Wat betreft de (afgeleide) gezondheidkundige toetsingswaarden merken we dat vooruitschrijdend inzicht bij verschillende instanties (o.a. WHO, UBA) geresulteerd heeft in het inzicht dat eerder afgeleide toetsingswaarden (bvb. WHO: 10 µg/l; uit 2000) niet langer als veilig kunnen beschouwd worden; meer nog: verschillende instanties (WHO, UBA) zeggen dat er geen veilige drempel is waar beneden er geen effecten optreden. Om toch een pragmatisch instrument te komen, hanteren verschillende instanties een daling van 1 % IQ als basis voor een referentiewaarde; hetgeen resulteert in **toetsingswaarden voor lood-in-bloed tussen 1 – 1,5 µg/dl** (EFSA, 2013; NAAQS 2016; OEHA, 2007, RIVM, 2015; verschillen en gelijkenissen in afleiding tussen instanties: zie infobox 3). Ook de waarde van ANSES (gebaseerd op renale effecten) uit 2013 (1.5 µg/dl) ligt in dit bereik.

Complementair aan (afgeleide) gezondheidkundige toetsingswaarden, zijn ook monitoringsreferentiewaarden relevant. Immers, dit geeft ook inzicht m.b.t. haalbaarheid van voldoen aan de gezondheidkundig gebaseerde referentiewaarden.

Afhankelijk van de regio of het land, de leeftijd van de doelgroep, de grootte van de populatie en de keuze van een 95^e of 97,5^e percentiel variëren de monitoringsreferentiewaarden van 1.4 -1.5 µg/dl (UBA GerES V 2014-2017 P95 : meisjes van 3 tot 17 jaar; 1,5 µg/dl voor jongens van 11-17 jaar; FLEHS 2016- 2020 P95: jongeren van 14-15 jaar oud), over 2.0 µg/dl (UBA GerES V 2014-2017 P95: jongens van 3 tot 10 jaar), tot 5 µg Pb/dl bloed (NHANES 2004-2007; P97.5 1-5 jaar); hoewel het aanwezig lijkt

⁷ Geconsulteerd 31/03/2021

om dit laatste getal naar beneden bij te stellen (tot 3.5 µg Pb/dl op basis van de recentere NHANES gegevens van 2011-2014).

Hieronder worden de verschillende cijfers per instantie kort samengevat:

(afgeleide) gezondheidkundige toetsingswaarden

WHO (2000) – **10 µg Pb/dl** bloed – baseert haar afleiding op de **LOAEL** voor **cognitieve stoornissen en vitamine D3 reductie** bij kinderen. Inmiddels neemt WHO echter het standpunt in dat ook **beneden deze kritische drempel gezondheidseffecten** kunnen optreden.

EFSA (2013) – **1,2 µg Pb/dl** bloed – selecteert een lood-in-bloedwaarde die overeenkomt met een daling van **1 IQ punt** (BMDL₀₁) voor de studiepopulatie van Lanphear et al. (2000). Ze verantwoordt dit door te verwijzen naar studies die een verband leggen tussen een verandering in IQ en factoren zoals economische productiviteit en opleidingsniveau. Deze waarde wordt ook door RIVM (2015) overgenomen.

NAAQS (US EPA 2016) – **1 µg Pb/dl** bloed – gaat uit van een **IQ-verlies** dat maximaal **2 (1,8) punten** mag bedragen en baseert deze stelling op een advies van CASAC. Volgens CASAC werd dit advies echter verkeerd geïnterpreteerd en moet een verlies van 1-2 IQ-punten als een zeer belangrijk verlies beschouwd worden dat voorkomen dient te worden, niet als een gewenst nationaal schadeniveau waarop een norm kan gebaseerd worden. NAAQS leidt uit 4 populatiestudies in de VS af dat een **IQ-verlies van 1,75 punten overeenkomt met 1 µg Pb/dl** bloed.

JECFA (2010) en NTP (2012) leiden geen toetsingswaarden af, maar besluiten wel dat er voldoende bewijs is voor nadelige effecten bij een loodbloedconcentraties **<5 µg/dL** (JECFA) of dat er reeds een daling van het IQ is met 0,5 punten bij een chronische looddosis van 0,3 µg/kg lg/dag via de voeding.

De Duitse Humane Biomonitoringscommissie besloot in 2010 om de **HBM-I waarde van 10 µg/dl voor kinderen ≤ 12 jaar te schrappen** vermits er aanwijzingen zijn voor kritische gezondheidseffecten bij kinderen (cognitieve functie, gedrag) en volwassenen (carcinogeniteit) onder deze waarde.

OEHHA (OEHHA, 2007) – **1 µg Pb/dl** bloed – beschouwt een **verandering van 1 IQ punt** als benchmark response en baseert zich hierbij op Bellinger (2004) waarin gesteld wordt dat een verandering van 1 punt in het IQ zeer significant is op bevolkingsniveau. Op basis van de Lanphear *et al.* (2005) data wordt een helling van **1 IQ punt per µg/dl lood** in bloed afgeleid.

ANSES (2013) – **1,5 µg Pb/dl** bloed – beschouwt de verandering van 1 IQ punt niet als een bruikbare methode om een toetsingswaarde af te leiden. Anses kiest voor **renale effecten** (levenslange blootstelling) bij volwassenen als kritisch effect. Ze baseert zich hiervoor op resultaten van de NHANES cohorte en een toename van **10% in de prevalentie** van het kritisch effect (BMDL₁₀). Deze waarde is ook beschermend voor kinderen

Health Canada (2010) stelt geen toetsingswaarde voor, maar berekent risico-specifieke lood-in-bloed concentraties voor het kritisch eindpunt IQ. De auteurs baseren zich voor hun afleiding op de Lanphear studie. De auteurs hebben een log-lineaire IQ – lood-in-bloedconcentratie-relatie afgeleid voor een concentratie boven 0,9 µg/dl lood in bloed en een lineaire relatie voor bloedloodconcentraties onder 0,9 µg/dl.

US-EPA (2004) en ATSDR (2007) hanteren een actieniveau voor kinderen van **10 µg/dl**, gelijk aan de vroegere referentiewaarde van CDC (inmiddels 5 µg/dl). Beide instanties geven geen extra informatie over de herkomst van de actieniveaus.

monitoringstoetsingwaarden

CDC (2012) – **5 µg Pb/dl** bloed – stelt de referentiewaarde gelijk aan het **97,5^{ste} percentiel** van de lood-in-bloed-distributie van kinderen van **1-5 jaar in de NHANES**-databank. Deze waarden worden na 2 nieuwe NHANES campagnes herzien. De CDC-subcommissie voor preventie van loodvergiftiging heeft aan CDC aanbevolen om de referentiewaarde voor bloedlood bij kinderen te herzien naar **3,5 µg/dl**, op basis van NHANES van 2011-2014.

UBA (2019) – de **95^e percentiel** van de bloedloodconcentratie bij kinderen en jongeren van 3 tot 17 jaar oud, uitgevoerd in de periode 2014-2017 (**GerES V**) wordt door UBA gepubliceerd als de meest recente referentiewaarde voor de algemene populatie. De monitoringsreferentiewaarde bedraagt **1,5 µg/dl voor meisjes van 3 tot 17 jaar; 2,0 µg/dl voor jongens van 3 tot 10 jaar en 1,5 µg/dl voor jongens van 11-17 jaar**.

FLEHS (2020) – het **95^e percentiel** voor bloed lood bij een representatieve referentiepopulatie van jongeren van 14-15 jaar oud, gerekruteerd in 2016-2020 in de Flemish Environment and Health Study (**FLEHS IV**), bedraagt **1,43 µg/dl**.

Tabel 4: overzicht (afgeleide) gezondheidkundige en monitoringstoetsingswaarden voor lood in bloed (chronische blootstelling)

Instantie	Type waarde	Waarde (µg/dl)	Effect	studie	Argumentatie afleiding	Referentie
Afgeleide gezondheidkundige toetsingswaarde						
WHO	Basis voor toetsingswaarde in lucht: 0,5 µg/m ³	10 Momenteel stelt WHO dat ook beneden deze kritische drempel gezondheidseffecten kunnen optreden (advies 5 µg/dl zonder dit als drempel te beschouwen)	Verhoging van vrij protoporphyrine in de rode bloedcellen (erythrocyten) bij volwassenen, en cognitief deficit, verminderd gehoor en verstoord vitamine D metabolisme bij kinderen	Stollery, 1989,1991 Schwarz, 1994 & WHO 1995 Mahaffey 1982 & Rosen 1980	Afgeleid op basis van gezondheidseffecten bij volwassenen en kinderen (gemiddelde waarden van populatiestudies) LOAEL: Verhoging vrij protoporphyrine in de rode bloedcellen (erythrocyten) bij volwassenen: 15-30 µg/dl Cognitieve stoornissen en vitamine D3 reductie bij kinderen: 10-15 µg/dl	WHO, 2000 Let op mogelijk aanpassing zomer 2021
EFSA	Basis voor toetsingswaarde orale inname: 0,50 µg/kg.d	1,2 BMDL ₀₁ 1,8 BMD ₀₁	Neurologische ontwikkeling	Lanphear 2005	Benchmark dose-analyse uitgevoerd op de dataset gebruikt in Lanphear (2005): BMDL ₀₁ (1 % effect, overeenkomend met een daling van 1 IQ-punt) waarden berekend voor de verschillende loodbloedmetingen. Een BMDL ₀₁ van 1,2	EFSA, 2013

Instantie	Type waarde	Waarde (µg/dl)	Effect	studie	Argumentatie afleiding	Referentie
NAQQS (US-EPA)	Basis voor toetsingswaarde in lucht: 0,15 µg/m ³	1	Neurocognitieve effecten	4 VS populaties	µg/dl (gelijktijdige lood in bloedmeting met de IQ test) werd geselecteerd als referentiepunt voor de risicokarakterisering. De 1 % respons (= 1 IQ-punt daling) wordt onderbouwd door het feit dat een verschuiving van de IQ-verdeling met 1 punt naar lagere waarden een impact zou hebben op de socio-economische status en de productiviteit van een populatie. Maximaal verlies van 2 (1,8) IQ-punten. Deze waarde zou overgenomen zijn van een advies van CASA, maar CASAC stelt dat hun advies verkeerd geïnterpreteerd werd.	US EPA, 2016
JECFA	PTWI – niet mogelijk om een PTWI vast te stellen die de gezondheid zou beschermen		Neurologische ontwikkeling en stijging van de systolische bloeddruk		Geen afleiding mogelijk, wel worden volgende relaties vermeld: Chronische looddosis 0,3 µg/kg lg/dag: daling IQ 0,5 punten Chronische looddosis 1,9 µg/kg lg/dag: daling IQ 3 punten	JECFA, 2010

Instantie	Type waarde	Waarde (µg/dl)	Effect	studie	Argumentatie afleiding	Referentie
RIVM	Basis voor gezondheidkundige referentiewaarde voor bodem	1,2	Neurologische ontwikkeling	EFSA, 2013		Otte et al., 2015
ATSDR	MRL niveau niet afgeleid, wel Actieniveau voor kinderen	10	Loodbloedconcentratie van kinderen		Gelijk aan de vroegere referentiewaarde van CDC Uit het rapport kan niet afgeleid worden of ATSDR zich hierop gebaseerd heeft	ATSDR, 1997 in ATSDR, 2007
US-EPA, Superfund	Screeningswaarde voor bodem	10	Significante gezondheidseffecten		Gelijk aan de vroegere referentiewaarde van CDC	US-EPA, 1991, 2004
Gezondheidkundige toetsingswaarde						
Duitse humane biomonitoringscommissie		Er is geen veilige drempel voor lood-in-bloed. De gezondheidkundige richtlijn (HBM-I-waarde van 10 µg/dl voor kinderen ≤ 12 jaar) werd daarom geschrapt				
IPCS	Waarneembaar effect bij 5% van de populatie van volwassenen en kinderen	10	ALAD-inhibitie (waarneembaar)	Zielhuis, 1975	Niet meer dan 5% van de populatie vertoont de specifieke intensiteit van een bepaald effect.	IPCS, 1977
OEHHA, Californië	Gezondheidkundige richtwaarde: kind-specifieke benchmark verandering in loodbloedconcentratie	1,0	Daling met 1 IQ-punt	Lanphear (2005)	Verandering 1IQ punt = benchmark response want Bellinger (2004) stelt dat een verandering van 1 punt zeer significant is op bevolkingsniveau Op basis van Lanphear populatie werd een	OEHHA, 2007

Instantie	Type waarde	Waarde (µg/dl)	Effect	studie	Argumentatie afleiding	Referentie
ANSES	Gezondheidskundige toetsingswaarde voor opname via zowel de orale als de inhalatoire route	1,5	een daling van het percentage van glomerulaire filtratie en een stijging van chronische nierziekten als resultaat van levenslange blootstelling (10% toename in prevalentie), deze waarde kan worden beschouwd als beschermend tegen effecten op het centrale zenuwstelsel bij kinderen een daling van 1 IQ punt werd als niet bruikbaar beschouwd voor het afleiden van een toetsingswaarde	Navas-Acien et al., 2009	helling berekend van 1 IQ punt per µg Pb/dl Blootstelling met stijging van de loodbloedconcentratie bij een kind met meer dan 1 µg/dl is significant voor risicobeoordeling NHANES cohorte 1999-2006 De concentratie is gecorrigeerd voor onder andere roken, alcoholgebruik en Cd-concentratie in bloed. Deze waarde is beschermend voor de volwassenen en kinderen.	Anses, 2013
Health Canada	Voorstel toetsingswaarde		IQ (jonge leeftijd) Verhoging systolische bloeddruk (volwassenen)	Lanphear 2005	Risicospecifieke bloedloodconcentraties zijn niet bedoeld om een effectdrempel aan te geven, noch zijn ze bedoeld als een "aanvaardbaar" risico. Zij kwantificeren de	Healey, 2010

Instantie	Type waarde	Waarde (µg/dl)	Effect	studie	Argumentatie afleiding	Referentie
					bloedloodconcentraties die samenhangen met een bepaald risiconiveau voor de bevolking.	
Monitoringsreferentiewaarden						
CDC	Referentiewaarde	5 De CDC-subcommissie voor preventie van loodvergiftiging heeft aan CDC aanbevolen om de referentiewaarde voor bloedlood bij kinderen te herzien naar 3,5 µg/dl , op basis van NHANES van 2011-2014.	Loodbloedconcentratie van kinderen	NHANES data (P97,5 van kinderen 1-5 jaar))	CDC zal deze waarde herzien na 2 nieuwe NHANES campagnes (= om de 4 jaar)	CDC, 2012
UBA	Referentiewaarde	1.5 (meisjes 3 -17 jaar) 2.0 (jongens 3-10 jaar) 1.5 (jongens 11 – 17 jaar)	Loodbloedconcentratie van kinderen	GerES V (95 ^{ste} percentiel van meest recente studie, nl 2014-2017)		UBA
FLEHS	Referentiewaarde	1.43 (jongeren 14-15 jaar)	Loodbloedconcentratie van kinderen	FLEHS IV		

Infobox 3 : Gezondheidskundige toetsingswaarden op basis van IQ (gelijkenissen en verschillen tussen instanties)

Zowel EFSA (2013), NAAQS (2016) als OEHHA (2007) leiden gezondheidskundige toetsingswaarden af op basis van een verandering in IQ. Health Canada stelt risico-specifieke lood-in-bloed concentraties voor, zie ook Tabel 5 voor een samenvatting van de verschillende studies. EFSA, Health Canada en OEHHA berekenen de toetsingswaarden uitgaande van een IQ-verandering van 1 punt, NAAQS gebruikt hiervoor 2 punten. CASAC (de bron waarnaar NAAQS refereert voor deze keuze) stelt echter dat NAAQS het advies van CASAC verkeerd geïnterpreteerd heeft: een verlies van 1-2 IQ-punten moet als een zeer belangrijk verlies beschouwd worden dat voorkomen dient te worden, niet als een gewenst nationaal schadeniveau waarop een norm kan gebaseerd worden.

De keuzes van EFSA en OEHHA voor 1 IQ punt worden gesteund door Budtz-Jørgensen *et al.* (2013) met de argumentatie dat zelfs economen het verlies aan levensinkomen berekenen op basis van het verlies van 1 IQ-punt. *'Een BMR van 1 IQ punt moet ook worden overwogen in het kader van de gevolgen voor de volksgezondheid van een IQ-verlies voor de gehele bevolking. Recente kosten-baten analyses hebben gebruik gemaakt van levenslange inkomensberekeningen met IQ en hebben economische gevolgen gerapporteerd die oplopen tot honderden miljarden dollars per jaar. Een recente studie uit Frankrijk toonde ook zeer grote voordelen van het elimineren van blootstellingsbronnen. In de Verenigde Staten werd geschat dat elke dollar die geïnvesteerd wordt in het terugdringen van risico's in woningen, een voordeel van 17 tot 220 dollar zou opleveren.'*

De helling die de relatie legt tussen IQ en lood-in-bloed concentraties varieert voor EFSA (2013), NAAQS (2016) als OEHHA (2007) van 0,6 tot 1,2 $\mu\text{g Pb/dl}$ bloed per IQ punt (Tabel 5). De basis voor de berekeningen is voor de 3 instanties verschillend, EFSA baseert zich op de volledige dataset van de Lanphear studie en leidt hieruit een BMDL_{01} af, OEHHA beschouwt enkel de populatie met lood-in-bloedgehalten gaande van $<1 - 10 \mu\text{g/dl}$ en geeft de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval, en NAAQS baseert haar afleiding op een deel van de Lanphear populatie aangevuld met 3 bijkomende studies in de VS, allen voor lood-in-bloedconcentraties die werden geselecteerd op de laagste gemiddelde bloed Pb niveaus en het dichtst bij het gemiddelde waarden voor kleuters in de VS. De helling IQ punten per $\mu\text{g/dl}$ werd berekend als mediane waarde van de gemiddelde lineaire hellingsfactoren voor de 4 studies

Budtz-Jørgensen *et al.* (2013) hebben een gevoeligheidsanalyse uitgevoerd op de modellering van de data van de Lanphear cohorte. Hieruit bleek dat de benchmarkresultaten vrij **robuust** waren en slechts weinig afhingen van de modelaannames. De twee best passende dosis/respons-functies, namelijk het Hill-model en een logaritmisch model, leidden beide tot **BMDL's van 0,1-0,25 $\mu\text{g/dl}$, terwijl lineaire modellen iets hogere resultaten opleverden van ongeveer 1 $\mu\text{g/dl}$.** Volgens de auteurs moet een BMDL van 1 $\mu\text{g/dl}$ geïnterpreteerd worden als dat bij dit blootstellingsniveau de bovenste 95%-betrouwbaarheidsgrens voor het IQ-verlies 1 punt is.

JECFA (2010) stelt dat het niet mogelijk was een nieuwe PTWI vast te stellen die de gezondheid zou beschermen en de effecten op de neurologische ontwikkeling en de stijging van de systolische bloeddruk de juiste basis vormen voor dosis-responsanalyses. JECFA vermeldt dat de dosis-respons curve tussen IQ en de dagelijkse inname via voeding ongeveer lineair is, zodat de dosis die overeenkomt met een daling van 1 IQ-punt 0,6 $\mu\text{g/kg lg/dag}$ bedraagt.

Tabel 5: Toetsingswaarden afgeleid op basis van verandering in IQ.

Studie	Toetsingswaarde lood in bloed µg/dl	Benchmark response of IQ afname waarop toetsingswaarde gebaseerd is (IQ punten)	Onderbouwing	Helling bloed/IQ (µg Pb/dl bloed / IQ punt) IQ/bloed (IQ punt / µg Pb/dl)	Populatie
EFSA 2013	1,2	1	Een verschuiving van de IQ-verdeling met 1 punt naar lagere waarden heeft een impact op de socio-economische status en de productiviteit van een populatie (Schwartz (1994), Grosse et al. (2002))	Bloed/IQ: 1,2* IQ/bloed: 0,83** Lineair model BMD ₀₁ = 1,8; BMDL ₀₁ = 1,2 (ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval bloed/IQ)	Lanphear studie Gebaseerd op <u>alle</u> 1333 kinderen en voor een gelijktijdige lood-in-bloed meting met IQ test
NAAQS 2016	1	1,8	CASAC advies (verkeerde interpretatie): Volgens CASAC werd het advies verkeerd geïnterpreteerd en moet een verlies van 1-2 IQ-punten als een zeer belangrijk verlies beschouwd worden dat voorkomen dient te worden, niet als een gewenst nationaal schadeniveau waarop een norm kan gebaseerd worden	Bloed/IQ: 0,6** IQ/bloed: 1,75* mediane waarde van de gemiddelde lineaire hellingsfactoren	4 populaties in de VS (o.a. deel van Lanphear populatie) Kinderen werden geselecteerd op de laagste gemiddelde bloed Pb niveaus en <u>het dichtst bij het gemiddelde waarden voor kleuters in de VS</u> (geometrisch gemiddelde geselecteerde studiebevolking = 2,9 tot 3,8 µg/dl bloed). IQ meting en lood-in bloed meting waren voor 2 van de 4 populaties gelijktijdig

Studie	Toetsingswaarde lood in bloed µg/dl	Benchmark response of IQ afname waarop toetsingswaarde gebaseerd is (IQ punten)	Onderbouwing	Helling bloed/IQ (µg Pb/dl bloed /IQ punt) IQ/bloed (IQ punt / µg Pb/dl)	Populatie
					De helling IQ punten per µg/dl werd berekend als mediane waarde van de gemiddelde lineaire hellingsfactoren voor de 4 studies
OEHHA 2007	1	1	een verandering van 1 punt in het IQ zeer significant is op bevolkingsniveau (Bellinger 2004))	Bloed/IQ**: 1 IQ/bloed*: 1 Bovengrens 95% betrouwbaarheidsinterval (IQ/bloed)	Lanphear studie Gemiddelde verandering in IQ voor lood-in-bloedgehalten van <1 – 10 µg/dl gebaseerd op het best-fit log-lineair model van Lanphear <i>et al.</i> (2005) van 2,4 tot 30 µg/dl. De gemiddelde helling over dit bereik was -0,69, de waarde -0,96 (1) komt overeen met de bovengrens van het 95 % betrouwbaarheidsinterval van de helling
Health Canada (voorstel)		1	Risico-specifieke bloedloodconcentraties zijn niet bedoeld om een effectdrempel aan te geven, noch zijn ze bedoeld als een "aanvaardbaar" risico. Zij kwantificeren de	Bloed/IQ: <i>lineair</i> -0,34 ** (< 0,9 µg/dl) IQ/bloed:	Lanphear studie BMC waarden, deze werden door de auteurs gelijkgesteld aan de P95 distributie op het geometrisch gemiddelde van de bevolking.

Studie	Toetsingswaarde lood in bloed µg/dl	Benchmark response of IQ afname waarop toetsingswaarde gebaseerd is (IQ punten)	Onderbouwing	Helling bloed/IQ (µg Pb/dl bloed /IQ punt) IQ/bloed (IQ punt / µg Pb/dl)	Populatie
JECFA			bloedloodconcentraties die samenhangen met een bepaald risiconiveau voor de bevolking. Als BMR (benchmark response) werd een absolute daling van 1 IQ punt aangenomen = 5 % van de bevolking heeft een gemiddeld IQ verlies van 1 punt of meer). Hierbij wordt voor de keuze van 1 IQ punt verwezen naar Schwartz (1994) en Nevin (2000) Het is niet mogelijk een nieuwe PTWI vast te stellen die de gezondheid zou beschermen	<i>lineair</i> 2,94* (< 0,9 µg/dl) <i>log-lineaire</i> regressiecoëfficiënt -2,7 per ln µg/dl * (> 0,9 µg/dl) BMC waarden IQ en de dagelijkse inname via <u>voeding</u> 1 IQ-punt per 0,6 µg/kg lg/dag	Om hiervoor te corrigeren werden de BMC's gedeeld door 3 (verhouding P95 /gemiddelde bloedloodconcentratie) wat resulteerde in een beste schatting van de bloedloodconcentratie van 0,1 µg/dl (met een onder- en bovengrens van respectievelijk 0,1 tot 0,5 µg/dl) voor kinderen waarbij de gemiddelde daling van het IQ ten gevolge van lood niet meer dan 1 IQ-punt zal bedragen bij 95% van de bevolking.

*: bloed/IQ of IQ/bloed waarde vermeld door instantie

**: berekend als 1/waarde vermeld door instantie

2.2 MONITORINGSWAARDEN LOOD-IN-BLOED BIJ KINDEREN

In dit hoofdstuk geven we een overzicht van lood-in-bloed bij kinderen die blootgesteld zijn aan ‘achtergrondniveaus’ van lood. Immers, de algemene bevolking die niet in de buurt van industriële lood-emitterende activiteiten woont, is ook – zij het in een eerder beperkte mate – blootgesteld aan allerlei diffuse antropogene en natuurlijke bronnen van lood (bvb. via voeding, lucht, bodem, stof,...). Immers, lood is heel wijdverspreid aanwezig in onze leefomgeving. Het is nuttig om deze achtergrondniveaus in kaart te brengen, om zicht te krijgen hoe de loodblootstelling in Hoboken zich verhoudt tot de achtergrondblootstelling in de algemene bevolking.

2.2.1 Overzicht van lood-in-bloed waarden voor kinderen en jongeren in de literatuur

In Tabel 6 wordt een overzicht gegeven van de beschikbare studies in het HBM4EU DASHBOARD (<https://www.hbm4eu.eu/eu-hbm-dashboard/>)⁸ voor referentiepopulaties in België (FLEHS), Duitsland (GerES) en Tsjechië (nationale HBM studie) van verschillende tijdsperiodes bij kleuters (3-5 jaar), lagere schoolkinderen (6-11 jaar) en adolescenten (12-19 jaar). Er wordt telkens een mediaan (50e percentiel), P90 (90e percentiel) en P95 (95e percentiel) gegeven.

Tabel 6: Humane biomonitoringsdata voor lood in bloed bij kinderen en jongeren in Europa in periode 2003-2020

Land	Studie	Periode	Leeftijd	N	Pb _{bloed} (µg/dl)		
					P50	P90	P95
België (1) <i>Algemene populatie</i>	FLEHS IV	2017-2018	12-19 jaar	419	0,77	1,28	1,43
	FLEHS III	2013-2014	12-19 jaar	199	0,92	1,63	1,93
	FLEHS II	2008-2009	12-19 jaar	210	1,45	2,50	2,96
	FLEHS I	2003-2004	12-19 jaar	1659	2,20	4,53	5,76
Tjsechië (2) <i>Algemene populatie</i>	Czech HBM study	2016-2017	3-5 jaar	159	1,30	2,27	2,86
	Czech HBM study	2016-2017	6-11 jaar	252	1,17	1,80	2,09
	Czech HBM study	2008	6-11 jaar	195	2,00	3,00	3,76
	Czech HBM study	2006	6-11 jaar	363	2,90	4,10	4,69
Duitsland (3) <i>Algemene populatie</i>	GerES IV	2003-2006	3-5 jaar	330	2,01	3,44	4,02
	GerES IV	2003-2006	6-11 jaar	804	1,69	2,84	3,33
	GerES IV	2003-2006	12-19 jaar	423	1,50	2,54	3,08
België (1) <i>Hotspots</i>	GKZ	2013-2014	12-19 jaar	199	0,92	1,63	1,93
	Menen	2010-2011	12-19 jaar	199	1,29	2,12	2,43
	Genk-Zuid	2010	12-19 jaar	197	1,36	2,30	2,96

Pb: lood; FLEHS: Flemish Environment and Health Study; HBM: human biomonitoring; GerES: German Environmental Study; GKZ: Gentse kanaalzone.

Acknowledgement: Dashboard European Human Biomonitoring Data for visualisation of aggregated data. Flemish Institute for Technological Research (VITO), Mol, Belgium. URL: <https://www.hbm4eu.eu/eu-hbm-dashboard/>, consulted March 31st, 2021

⁸ Geconsulteerd 31/03/2021

De waarden uit eenzelfde periode dalen met de leeftijd (kleuters > lagere school > middelbare school) en vertonen ook een dalende trend over de tijd in alle landen. De achtergrondwaarden in de algemene populatie vertonen dus een dalende trend. Factoren die hier een rol spelen is het uitfaseren van lood in benzine, verwijderen van loden drinkwaterleidingen en verbieden van lood in verf en in speelgoed.

Voor België zijn ook waarden beschikbaar van jongeren uit 3 milieugezondheidskundige aandachtsgebieden gebieden (Gentse kanaalzone, Menen en Genk-Zuid); deze liggen in dezelfde range als de referentiepopulatie (uit dezelfde periode). Merk op dat deze hotspots als hotspot gezien worden omwille van belasting aan andere polluenten (Cr, Ni, PCBs en dioxines,...), maar niet specifiek aan Pb (m.a.w. deze zijn geen Pb hotspot).

Tabel 7: Humane biomonitoringsdata voor lood in bloed bij kinderen in de Verenigde Staten (NHANES data)

Land	Studie	Leeftijd	Periode	N	Pb _{bloed} , (µg/dl)		
					GM (95% BI)	P90 (95% BI)	P95 (95% BI)
USA	NHANES	1-5 jaar	2015-2016	790	,758 (,675-,850)	1,86 (1,50-2,65)	2,76 (1,94-3,81)
			2013-2014	818	,782 (,705-,869)	1,58 (1,33-1,90)	2,24 (1,68-2,64)
			2011-2012	713	,970 (,877-1,07)	2,26 (1,88-2,65)	2,91 (2,41-3,83)
			2009-2010	836	1,17 (1,08-1,26)	2,39 (2,08-2,65)	3,37 (2,63-4,11)
			2007-2008	817	1,51 (1,36-1,66)	3,20 (2,65-3,85)	4,10 (3,40-5,19)
			2005-2006	968	1,46 (1,36-1,57)	2,98 (2,72-3,32)	3,80 (3,49-4,54)
			2003-2004	911	1,77 (1,60-1,95)	3,90 (3,30-4,60)	5,10 (4,10-6,60)
			2001-2002	898	1,70 (1,55-1,87)	4,20 (3,50-5,20)	5,80 (4,70-6,90)
	NHANES	6-11 jaar	1999-2000	723	2,23 (1,96-2,53)	4,90 (4,00-6,60)	7,00 (6,10-8,30)
			2015-2016	1023	,571 (,523-,623)	1,18 (,970-1,44)	1,59 (1,24-2,24)
			2013-2014	1075	,567 (,529-,607)	1,13 (1,01-1,23)	1,42 (1,21-1,83)
			2011-2012	1048	,681 (,623-,744)	1,34 (1,14-1,60)	1,89 (1,36-2,94)
			2009-2010	1009	,838 (,740-,840)	1,64 (1,45-1,84)	2,01 (1,88-2,25)
			2007-2008	1011	,988 (,914-1,07)	1,90 (1,70-2,11)	2,50 (2,10-2,88)
			2005-2006	934	1,02 (,948-1,01)	2,06 (1,80-2,72)	3,00 (2,26-3,81)
			2003-2004	856	1,25 (1,12-1,39)	2,60 (2,10-3,10)	3,30 (2,50-4,60)
	NHANES	12-19 jaar	2001-2002	1044	1,25 (1,14-1,36)	2,80 (2,50-4,60)	3,70 (3,00-4,70)
			1999-2000	905	1,51 (1,36-1,66)	3,30 (2,80-3,80)	4,50 (3,40-4,70)
			2015-2016	565	,450 (,410-,490)	,930 (,820-1,03)	1,17 (,990-1,36)
			2013-2014	627	,460 (,420-,500)	1,13 (,870-1,53)	1,69 (1,27-2,06)
			2011-2012	1129	,530 (,490-,570)	1,09 (,960-1,19)	1,31 (1,16-1,65)
			2009-2010	1183	,660 (,590-,700)	1,29 (1,19-1,43)	1,72 (1,52-1,86)
			2007-2008	1074	,760 (,720-,820)	1,50 (1,35-1,70)	1,90 (1,70-2,32)
			2005-2006	1996	,740 (,690-,790)	1,69 (1,50-1,85)	2,23 (1,98-2,46)
			2003-2004	2081	,900 (,800-1,00)	1,90 (1,70-2,10)	2,60 (2,20-3,00)
			2001-2002	2231	,900 (,900-1,00)	2,00 (1,90-2,10)	2,70 (2,40-2,90)
			1999-2000	2135	1,10 (1,00-1,20)	2,30 (2,10-2,40)	2,90 (2,70-3,00)

Pb: lood; USA: United States of America; NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey; GM: geometrisch gemiddelde; P90: 90^e percentiel; P95: 95^e percentiel.

In de Verenigde Staten zijn gegevens beschikbaar van lood-in-bloed bij een representatieve bevolking via het 2-jaarlijkse NHANES. In Tabel 7 wordt een overzicht gegeven van de gemiddelde waarden en de 90^e en 95^e percentiel voor lood-in-bloedconcentraties bij kinderen van 1-5 jaar, kinderen van 6-11 jaar en jongeren van 12-19 jaar uit het meest recent beschikbare NHANES rapport

(https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Volume1_Jan2019-508.pdf⁹).

We zien een duidelijke dalende trend van de loodblootstelling in de algemene Amerikaanse bevolking. De gemiddelde lood-in-bloedwaarde daalt van 2,23 µg/dl in 1999-2000 naar 0,76 µg/dl in 2015-2016 bij kinderen van 1 tot 5 jaar; de respectievelijke daling bij kinderen van 6-11 jaar gaat van 1,51 µg/dl naar 0,57 µg/dl en bij jongeren van 1,10 µg/dl naar 0,45 µg/dl. De factoren die een rol spelen in de daling, zijn dezelfde als in Europa. De cijfers tonen ook duidelijk aan dat kinderen hogere lood-in-bloedwaarden hebben dan jongeren. Dit heeft te maken met een aantal metabole factoren (hogere ademfrequentie per kg lichaamsgewicht, meer efficiënte absorptie van lood in de darm bij jongere leeftijd), alsook met leeftijdsgebonden gedragsfactoren (o.m. meer contact met de grond (kruipen), picagedrag, meer hand-mond contact, ... bij jonge kinderen).

2.2.2 Monitoring van lood-in-bloed in Hoboken: Moretusburg-Hertogvelden (Pb hotspotgebied) versus naburig controlegebied

Twee maal per jaar wordt in Hoboken het bevolkingsonderzoek bij kinderen georganiseerd in de wijk die in noordoostelijke richting grenst aan het fabrieksterrein van Umicore. Alle kinderen tussen 1 en 12 jaar die wonen in de wijk Moretusburg-Hertogvelden worden uitgenodigd voor een bloedloodmeting via een vingerprik.

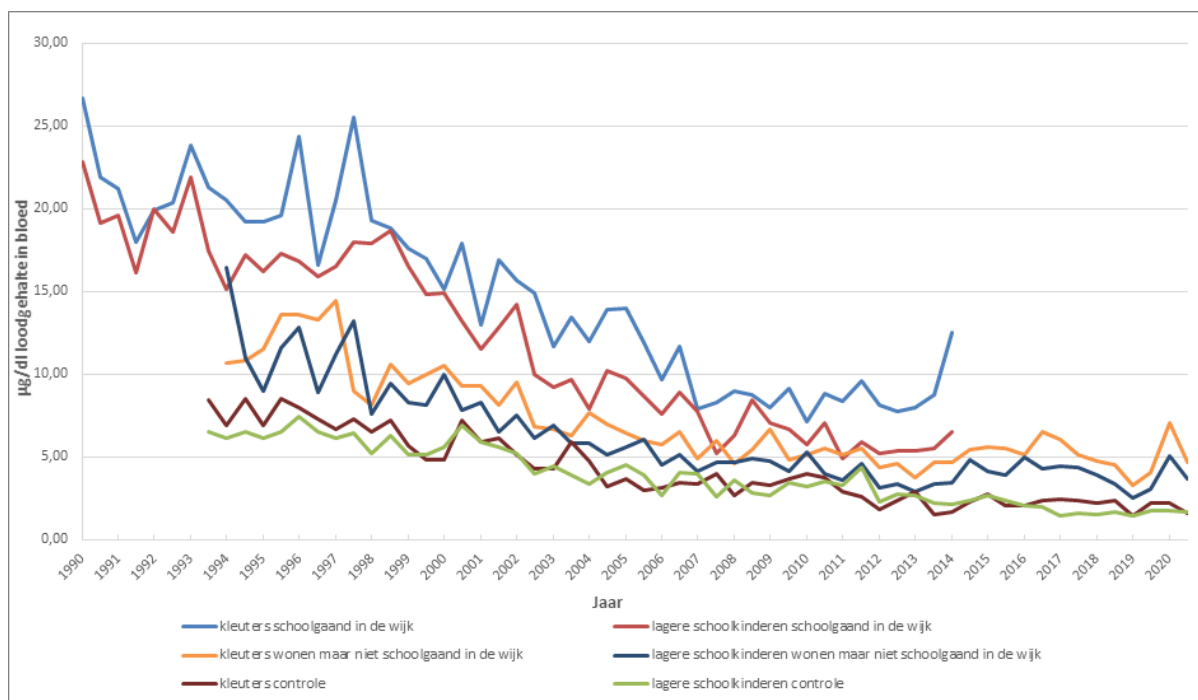
Het onderzoek gebeurt in het kader van het 23-punten programma voorzien in het K.B. van juli 1978, dat werd geactualiseerd in 2003. Het onderzoek wordt uitgevoerd door het PIH, in opdracht van het Agentschap Zorg en Gezondheid en wordt gefinancierd door de Vlaamse overheid.

De metingen in de wijk Moretusburg-Hertogvelden gebeuren halfjaarlijks (voorjaar en najaar) sinds 1978. In het najaar 1993 werd gestart met een controlegroep. Alle kinderen van de eerste kleuterklas en het eerste leerjaar van een controleschool op ongeveer 2,5 km van Moretusburg worden uitgenodigd voor de vingerprik. Gemiddeld neemt een 40-tal kinderen in de controleschool deel aan het onderzoek. De waarde in de controlegroep geldt als een stedelijke achtergrondwaarde, maar ligt mogelijk nog in beperkte mate onder de invloed van Umicore.

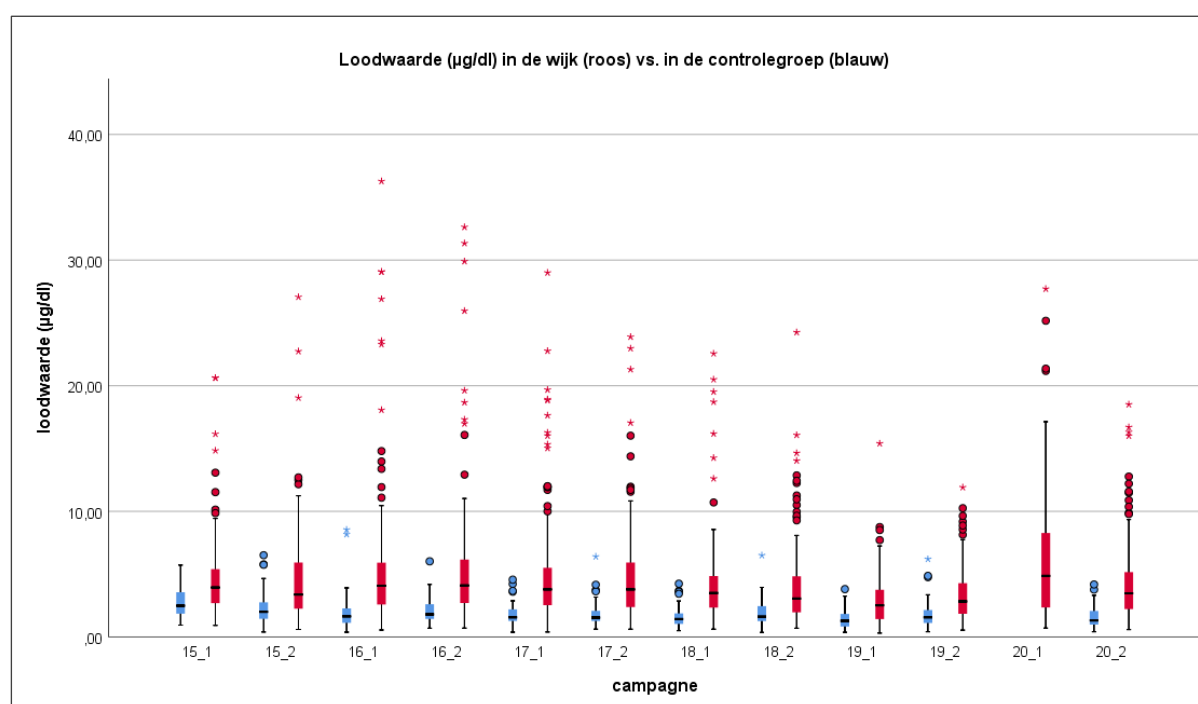
Figuur 1 toont de tijdsevolutie van de gemiddelde bloedloodwaarde (µg/dl) voor de verschillende onderzoeksgroepen voor de periode 1990-2020. De data tonen aan dat de curves voor kleuters en lagere schoolkinderen uit dezelfde subgroep telkens dicht bij elkaar liggen. Daarom wordt in de verdere analyse geen onderscheid gemaakt tussen beide leeftijdsgroepen.

In 2014 werd de school in de wijk gesloten (omwille van hoge waarden bij kinderen in de wijk). Vanaf 2015 zijn de waarden stabiel. De verdere analyses worden daarom uitgevoerd op de gegevens van de periode 2015-2020.

⁹ Geconsulteerd 31/03/2021



Figuur 1: Gemiddeld bloedloodgehalte in $\mu\text{g/dl}$ voor kleuters en lagere schoolkinderen voor de periode 1990 tot 2002 volgens woonzone (Moretusburg-Hertogvelden of controle). Tot 2014 wordt een onderscheid gemaakt tussen kinderen die schoolgaan in de wijk of buiten de wijk.



Nota: 1 extreme uitschieter (waarde: 56,51 $\mu\text{g/dl}$ in voorjaar 2017 (17_1)) valt buiten de grafiek

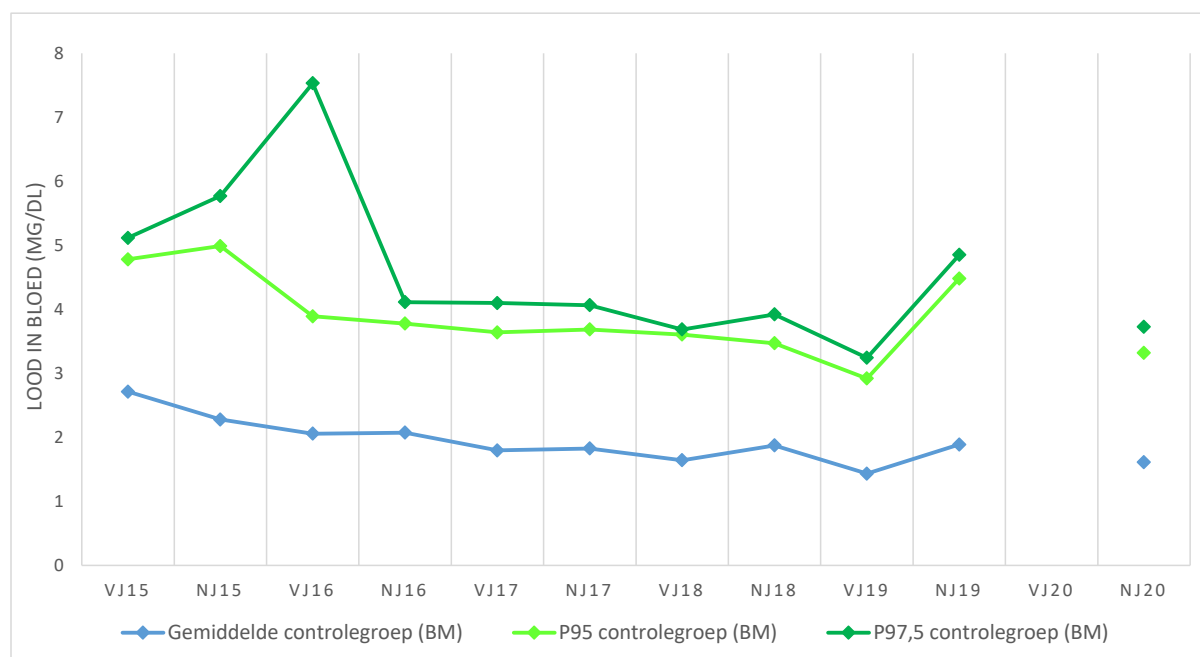
Figuur 2: Boxplots met gemiddeld bloedloodgehalte in $\mu\text{g/dl}$ voor de periode 2015 tot 2020 (_1: voorjaar; _2: najaar) voor de onderzoeksgroep Moretusburg-Hertogvelden (rood) en de controlegroep (blauw).

In Figuur 2 worden boxplots gepresenteerd, apart voor de onderzoeksgroep Moretusburg-Hertogvelden en de controlegroep, voor de periode 2015 tot 2020. De waarden van de controlegroep liggen duidelijk lager, en vertonen ook minder uitschieters. De boxplots van de onderzoeksgroep vertonen een brede spreiding met vaak veel extreme uitschieters.

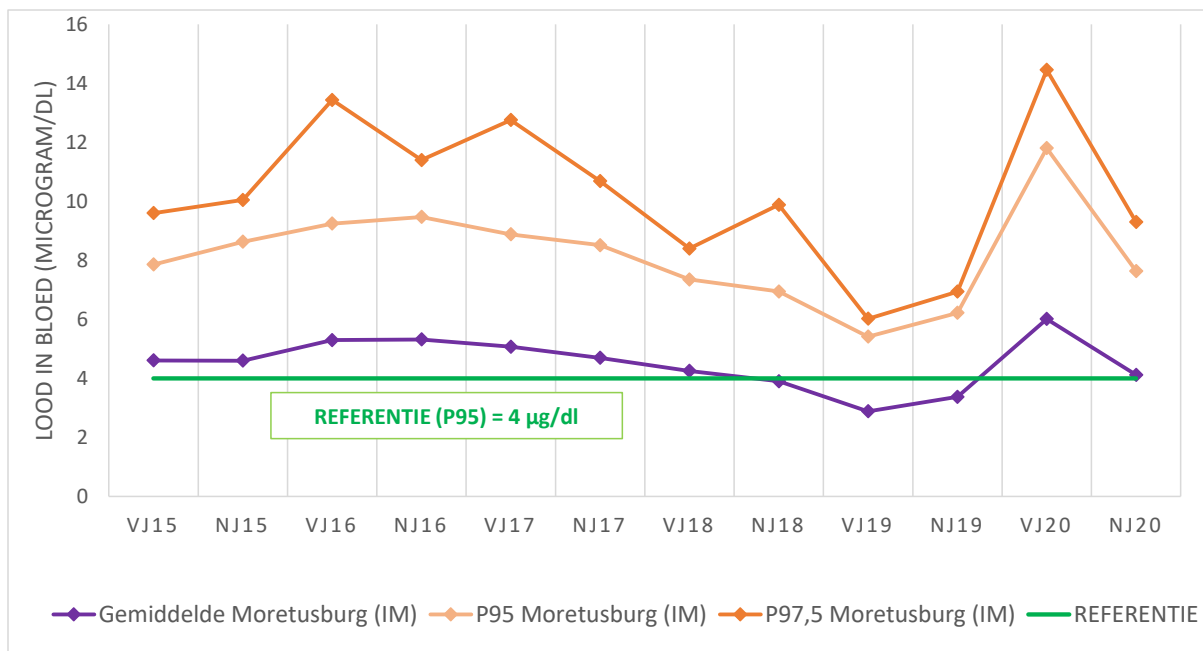
De data van de controlegroep kunnen beschouwd worden als referentiewaarden, aangezien ze de lood-in-bloedwaarden van een stedelijke achtergrondpopulatie weerspiegelen voor dezelfde meetperiode. Het gemiddelde, de 95^e percentiel en de 97,5^e percentiel van lood-in-bloedwaarden in de controlegroep voor de laatste 5 jaar (10 meetcampagnes) worden grafisch weergegeven in Figuur 3. Het aantal deelnemers per campagne varieert tussen 33 en 57. In het voorjaar 2020 was er geen waarde voor de controlegroep omwille van lockdown ten gevolge van COVID-19 waardoor de scholen gesloten waren.

De gemiddelde lood-in-bloedwaarde vertoont een duidelijke dalende trend doorheen de tijd. De P97,5 varieert meer dan de P95, omdat ze sterker wordt beïnvloed door uitschieters. Voor het berekenen van de referentiewaarden beschouwen we alle deelnemers van de controlegroep voor de periode 2015-2020. Op die manier zijn de metingen gebaseerd op 513 deelnemers. De P95 bedraagt 3,94 µg/dl; de P97,5 bedraagt 4,77 µg/dl.

Als **referentiewaarde voor de achtergrondblootstelling in Hoboken** stellen we **4 µg/dl** voor; dit is de afgeronde waarde van de P95 van de controlegroep van de voorbije 5 jaar.

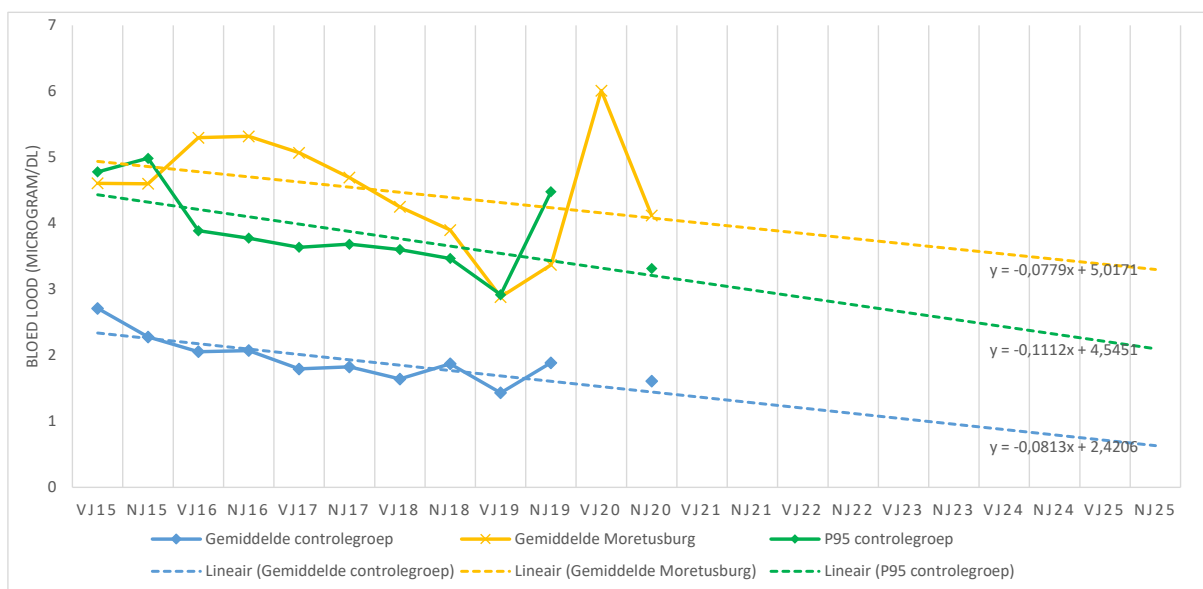


Figuur 3: Gemiddelde, 95^e percentiel en 97,5^e percentiel voor lood-in-bloed in de controlegroep van het bevolkingsonderzoek in Hoboken.



Figuur 4: Gemiddelde, 95^e percentiel en 97,5^e percentiel voor lood-in-bloed bij de kinderen in de wijk Moretusburg-Hertogvelden ten opzichte van de referentiewaarde van de controlegroep

In Figuur 4 wordt de statistiek gepresenteerd voor de 3.649 lood-in-bloedwaarden (1-12 jaar) waarbij lood-in-bloed werd gemeten in de wijken Moretusburg-Hertogvelden. De waarden worden gekaderd ten opzichte van de referentiewaarde van 4 µg/dl. De gemiddelde waarde in de onderzoeksgroep schommelt rond deze referentiewaarde (gebaseerd op 95^e percentiel van het controlegebied); de 95^e en 97,5^e percentiel liggen nog ver boven de referentiewaarde.



Figuur 5: Predictie van lood-in-bloedwaarde tot 2025 op basis van een lineaire regressielijn voor het gemiddelde in Moretusburg-Hertogvelden en voor het gemiddelde en de 95^e percentiel in de controlegroep

Tot slot wordt er nog een predictie gemaakt voor de toekomst. Vanuit de dalende trend, zowel in de controlegroep als in de onderzoeksgroep, kunnen we een trendlijn trekken en extrapoleren naar 2025 (Figuur 5); onder de voorwaarde dat de daling zich in dezelfde mate verder zet als de voorbije jaren.

2.2.3 Gebruik van literatuurgegevens en gegevens uit de controlegroep in Hoboken

De controlegroep in Hoboken als vergelijkingsbasis voor de lood-in-bloedwaarden in de wijk Moretusburg-Hertogvelden heeft zowel voordelen als nadelen. Het grote voordeel is dat het om een gelijkaardige populatie gaat als de populatie in Moretusburg-Hertogvelden (leeftijd, omvang, jaartal en seizoen van staalafname, vergelijkbare blootstelling aan diffuse achtergrondblootstelling). Immers, deze factoren hebben een invloed op de blootstelling aan lood en beïnvloeden bijgevolg de vergelijkbaarheid. **Het kerncijfer dat we kunnen afleiden op basis van de controlegroep bedraagt 4 µg/dl (P95 van de controlegroep).** Anderzijds, de controlegroep uit het naburig gebied in Hoboken heeft ook mogelijke nadelen. De vrij beperkte groep in vergelijking met gangbare omvang van referentiepopulatie (per campagne: 40-tal kinderen in de controlegroep vs. een 150-tal in het onderzoeksgebied) leidt er mogelijk toe dat de referentiewaarde minder stabiel is, en mogelijk meer beïnvloed wordt door uitschieters. We lossen dit op door de referentiewaarde te berekenen op basis van 5 jaar (9 campagnes), waardoor de groep groter wordt, en de waarde dus robuuster is. Een tweede mogelijk nadeel is dat de controlegroep (afstand 2,5 km van de fabriek) nog deels in de invloedssfeer van de industrie ligt, en dus geen 'zuivere' controle is. Dit leidt er mogelijk toe dat het 95^e percentiel uit de controlegroep mogelijks iets hoger ligt dan een 95^e percentiel van een 'zuivere' controlegroep zou zijn.

Daarom werd het gebruik van achtergrondwaardes van de algemene Vlaamse en Europese populaties ook onderzocht. Deze hebben immers als voordeel dat ze gebaseerd zijn op grotere datasets, en ook dat niet beïnvloed zijn door industriële activiteiten.

De volgende trends en kerncijfers werden afgeleid uit de beschikbare Vlaamse en Europese gegevens:

- systematisch dalende trends lood-in-bloed de voorbije 15 jaar
- **kerncijfer (P95) van 1,4 tot 2 µg/dl (op basis van Duitse kinderen en Vlaamse tieners)**

De achtergrondwaardes van de algemene Vlaamse en Europese populaties liggen lager dan de controlegroep in Hoboken. Evenwel kan naast een verschil in milieudruk het verschil ook deels te wijten zijn aan het verschil in leeftijdsgroep (jonge kinderen hebben een hogere lood-in-bloedwaarde in vergelijking met oudere kinderen, onder dezelfde milieudruk – zie vergelijking tussen verschillende leeftijdscategorie in de NHANES studie, Tabel 7).

3. ANTWOORD OP VRAAGSTELLING EN VOORSTEL REFERENTIEKADER

3.1.1 Vraag 1: “ Kan er een Referentiewaarde voor loodbloedwaarden bij kinderen in Hoboken voorgesteld worden?

- Op basis van controlegroep omgeving Hoboken (periode 2015-2020): elk halfjaar ca 40 kinderen als controle
- Op basis van bevolkingsonderzoeken bij non-ferro industrie in Europa of internationaal”

Antwoord op deze vraag:

Een referentiewaarde voor Pb in bloed op basis van de controlegroep, en bij uitbreiding op basis van bevolkingsonderzoek is mogelijk. Indien we de gangbare praktijken van het stellen van referentiewaarden in Vlaanderen en elders in Europa toepassen (nl. het gebruik van het 95^{ste} percentiel op de meest recente datasets) kan kunnen we de volgende waardes voorstellen:

- 4 µg/dl (op basis van kinderen controlegebied Hoboken: gegevens van de laatste 5 jaar)
- 2 µg/dl (referentiepopulaties Duitse en Vlaamse kinderen en tieners; gegevens van de meest recente HBM campagnes)

Echter, bij deze niveaus zijn nadelige gezondheidseffecten niet uit te sluiten. Vooruitschrijdend inzicht bij verschillende instanties (o.a. WHO, UBA) heeft geresulteerd in het inzicht dat eerder afgeleide gezondheidkundige toetsingswaarden (bvb. WHO: 10 µg/l; uit 2000) niet langer als veilig kunnen beschouwd worden; meer nog: verschillende instanties (WHO, UBA) zeggen dat er geen veilige drempel is waar beneden er geen effecten optreden. Om toch tot een pragmatisch instrument te komen, hanteren verschillende instanties een daling van 1 % IQ als basis voor een referentiewaarde; hetgeen resulteert in toetsingswaarden voor lood-in-bloed tussen 1 – 1,5 µg/dl (EFSA, 2013; NAAQS 2016; OEHA, 2007, RIVM, 2015).

Kortom, er kan een monitoringsreferentiewaarde voor Pb in Hoboken afgeleid, worden, maar men mag niet stellen dat beneden deze monitoringsreferentiewaarden er geen nadelige gezondheidseffecten kunnen optreden.

3.1.2 Vraag 2: “Kan er een steeds wijzigende Referentiewaarde voor loodbloedwaarden bij kinderen in Hoboken voorgesteld worden?”

- Over de jaren wijzigend volgens bepaalde gegevens?
- Methodiek voor een selectie referentiewaarde elk jaar opnieuw uitvoeren?

Antwoord op deze vraag:

Opvolgen van tijdstrends van Pb in bloed is belangrijk, vermits er zowel in de achtergrondblootstelling als in de blootgestelde populatie in Hoboken systematische dalingen worden waargenomen. Blijven streven naar bijkomende daling is wenselijk met het oog op het lange termijn nastreven van gezondheidkundige toetsingwaarden (1 – 1.5 µg/dl).

Echter, gezien de jaar-tot-jaar fluctuaties is een jaarlijkse herziening niet wenselijk. We raden eerder een 5-jaarlijkse herziening aan, gebaseerd op het 95^{ste} percentiel van de metingen van de voorbije jaren.

3.1.3 Vraag 3 “Of is er geen Referentiewaarde mogelijk?”

Zie antwoord op vraag 1: er is consensus dat er strikt gezien is er geen veilige waarde voor lood-in-bloed is waar beneden effecten uit te sluiten zijn. Echter, om toch tot een pragmatisch instrument te komen, hanteren verschillende instanties een daling van 1 % IQ als basis voor een referentiewaarde; hetgeen resulteert in toetsingswaarden voor lood-in-bloed tussen 1 – 1,5 µg/dl (EFSA, 2013; NAAQS 2016; OEHHA, 2007, RIVM, 2015). Deze gezondheidkundige toetsingswaarde is echter momenteel niet haalbaar in Hoboken. Daarom stellen we een gradueel referentiekader voor (zie 3.1.4).

3.1.4 Aanbeveling voor referentiekader loodbloedwaarden bij kinderen in Hoboken

In het bevolkingsonderzoek in Hoboken wordt via het meten van lood-in-bloed de belasting van de loodblootstelling bij kinderen ten gevolge van de naburige industrie in kaart gebracht. Een belangrijk aspect hierbij is de beschikbaarheid van toetsingswaarden om de gegevens gezondheidkundig te kunnen interpreteren, zowel op individueel als op groepsniveau, en op die manier te beschikken over handvaten om acties aan te koppelen.

In dit document wordt een overzicht gegeven van de (afgeleide) gezondheidkundige toetsingswaarden voor lood-in-bloed die momenteel beschikbaar zijn, en wordt er een overzicht gegeven van (achtergrond) humane biomonitoringsdata voor lood in de algemene bevolking.

Wat betreft de (afgeleide) gezondheidkundige toetsingswaarden merken we dat vooruitschrijdend inzicht bij verschillende instanties (o.a. WHO, UBA) geresulteerd heeft in het inzicht dat eerder afgeleide toetsingswaarden (bvb. WHO: 10 µg/l; uit 2000) niet langer als veilig kunnen beschouwd worden. Meer nog: verschillende instanties (WHO, UBA) zeggen dat er geen veilige drempel is waar beneden er geen effecten optreden. Om toch tot een pragmatisch instrument te komen, hanteren verschillende instanties een daling van 1 % IQ als basis voor een referentiewaarde; hetgeen resulteert in **toetsingswaarden voor lood-in-bloed tussen 1 – 1,5 µg/dl** (EFSA, 2013; NAAQS 2016; OEHHA, 2007, RIVM, 2015).

Deze beschikbare **toetsingswaarden voor lood-in-bloed** zijn in Hoboken nog ver buiten bereik. Zelfs voor de algemene bevolking (die niet blootgesteld is aan Pb door naburige industrie, maar ten gevolge van diffuse achtergrondblootstelling zoals voeding, lucht, drinkwater, bodem,..) liggen de lood-in-bloedwaarden bij kinderen niet noodzakelijk onder deze gezondheidkundige toetsing: de hoogst blootgestelde individuen (bvb. 95^e percentiel) van de algemene populatie overschrijden deze **toetsingswaarden voor lood-in-bloed**.

We kunnen deze gezondheidkundige toetsingswaarden dus gebruiken als ‘punt aan de horizon’ om op lange termijn naar te streven in Hoboken. In de tussentijd is het nuttig om haalbare tussenstappen te definiëren die nog niet optimaal zijn, maar wel haalbaar op korte termijn. Op deze manier wordt gekozen voor een stapsgewijze aanpak.

Toetsingswaarden, gerangschikt volgens niveau, efficiëntie en haalbaarheid:

risico onaanvaardbaar	Bloed lood = 10 µg/dl WHO (2000) richtwaarde voor afleiding van loodlimiet voor luchtconcentraties		
	VEROUDERD		DOEL IS ACHTERHAALD
	Bloed lood = 5 µg/dl CDC (2012): 97,5 ^e percentiel van kinderen van 1-5 jaar in V.S.		
	HUIDIGE STREEFWAARDE	GEBASEERD OP MONITORINGSDATA	DOEL IS HAALBAAR
	Bloed lood = 4 µg/dl Hoboken (2015-2020): 95 ^e percentiel van controlegroep in bevolkingsonderzoek Hoboken		
risico aanvaardbaar	STREEFWAARDE KORTE TERMIJN	GEBASEERD OP MONITORINGSDATA	DOEL IS HAALBAAR
	Bloed lood ≤ 2 µg/dl 95 ^e percentiel van kinderen/jongeren in Europese bevolking: Duitsland (2019)(3-17 jaar): 1,5-2 µg/dl ; Vlaanderen (2020)(14-15 jaar): 1,4 µg/dl		
	STREEFWAARDE MIDDELLANGE TERMIJN	GEBASEERD OP MONITORINGSDATA	DOEL IS VERAF
	Bloed lood = 1 - 1,5 µg/dl Lood-in-bloed waarde waarbij een maximaal verlies van 1 tot 2 IQ punten wordt verwacht Afgeleid door verschillende instanties (EFSA, 2013; NAAQS 2016; OEHHA, 2007, RIVM, 2015)		
	GEZONDHEIDSKUNDIGE TOESTINGSWAARDE	AANVAARDBAAR RISICO	DOEL IS HEEL VERAF
	Bloed lood = 0 µg/dl Absoluut veilige drempel		
	THEORETISCHE DOELSTELLING		IN PRAKTIJK HEEFT NIEMAND 'NUL'

De **WHO** hanteert momenteel **10 µg lood per dl bloed** voor het afleiden van de grenswaarde voor lood in lucht van 0,5 mg/m³. Deze grenswaarde wordt momenteel als officiële norm gehanteerd in Vlaanderen, ook al is bekend dat de gezondheidkundige basis voor het opstellen ervan **achterhaald** is. Ondertussen is op basis van de internationale literatuur bekend dat er geen drempeleffect is voor gezondheidseffecten van lood, en dat er theoretisch dus geen enkele veilige waarde is voor lood-in-bloed.

De WHO heeft daarom de toetsingswaarde voor lood-in-bloed afgeschaft, en hanteert geen veilige waarde. Ze verwijst echter wel naar de **actiegrens** die werd **gedefinieerd door CDC** op basis van de distributie van lood-in-bloed bij kinderen van de algemene Amerikaanse bevolking. Voor het definiëren van een loodblootstelling die verdere actie vereist wordt vooropgesteld dat het niveau niet hoger mag zijn dan de waarde van de 2,5% hoogst blootgestelde personen in de algemene Amerikaanse populatie. Dit is de 97,5^e percentiel en bedraagt momenteel **5 µg/dl**. Dit is dus geen gezondheidkundige toetsingswaarde, maar een streefwaarde voor 'normale' blootstelling. In het bevolkingsonderzoek in Hoboken wordt momenteel deze waarde van 5 µg/dl gehanteerd als actiegrens, zowel op groepsniveau als op individueel niveau.

In het bevolkingsonderzoek van Hoboken wordt lood-in-bloed gemeten bij een stedelijke controlegroep in de buurt van Hoboken gemeten. De **95^e percentiel van de controlegroep in**

Hoboken, berekend over de voorbije 5 jaar, bedraagt **4 µg/dl**. Deze waarde kan worden gehanteerd als streefwaarde. Op die manier is de doelstelling om de blootstelling van kinderen die wonen in de industriële omgeving te brengen tot hetzelfde niveau als de blootstelling van de omringende stedelijke omgeving.

Aangezien de controlegroep in Hoboken mogelijk nog deels in het invloedgebied van de industrie woont, is het op langere termijn belangrijk om nog een stap verder te gaan, en als streefwaarde de **achtergrondblootstelling van een algemene Europese populatie** als doel te stellen. In deze populatie zijn de deelnemers een representatieve mix van stedelijke, landelijke en industriële regio's. Op basis van de Duitse algemene bevolking werd voor kinderen tussen 3 en 17 jaar een referentiewaarde (95^e percentiel) van **1,5 tot 2 µg/dl** opgemeten; voor Vlaamse jongeren van 14-15 jaar bedraagt de referentiewaarde (95^e percentiel) **1,4 µg/dl**. Deze laatste waarde is niet optimaal als vergelijkingsbasis omdat de leeftijdsklasse niet overeenkomt met Hoboken (en we weten dat kinderen hogere waarden hebben dan adolescenten), maar het kan wel richtinggevend zijn omdat het een Vlaamse referentiepopulatie betreft.

De laatste stap is het definiëren van een **gezondheidkundige toetsingswaarde** op basis van studies die de relatie tussen blootstelling aan lood en effecten op het zenuwstelsel van jonge kinderen hebben bestudeerd; dit is het meest gevoelige eindpunt van loodbelasting op het lichaam. Op basis van een meta-analyse (Lanphear et al. 2005) met gegevens van 1.333 kinderen werd de relatie tussen bloed lood en IQ verlies bestudeerd. Verschillende officiële instanties gebruiken deze data voor het afleiden van een toetsingswaarde, waarbij wordt uitgegaan van een **verlies van 1-2 IQ punten**, en waarbij op verschillende manier wordt rekening gehouden met veiligheidsfactoren. Deze organisaties komen dan tot een gezondheidkundige toetsingswaarde van **1 tot 1,5 µg/dl** (EFSA, 2013; NAAQS 2016; OEHHA, 2007, RIVM, 2015). En lood-in-bloedwaarde onder 1,5 µg/dl moet dus op termijn worden nagestreefd om de gezondheid van de populatie maximaal te beschermen.

4. REFERENTIES

ANSES (2013) Expositions au plomb : effets sur la santé associés à des plombémies inférieures à 100 µg/L. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

ATSDR (1997) Public health statement for lead, Atlanta.

ATSDR (2007) Toxicological profile for lead, Atlanta, pp. 1-582.

Bellinger, D.C. (2004) What is an adverse effect? A possible resolution of clinical and epidemiological perspectives on neurobehavioral toxicity. *Environmental Research*, **95**, 394-405.

Bierkens, J., Van Holderbeke, M., Geerts, L., Fierens, T. & Cornelis, C. (2018) Voorstel voor herziening van de bodemsaneringsnormen voor lood (vertrouwelijk - draft) - studie uitgevoerd in opdracht van OVAM.

Budtz-Jørgensen, E., Bellinger, D., Lanphear, B., Grandjean, P. & Investigators, o.b.o.t.I.P.L.S. (2013) An International Pooled Analysis for Obtaining a Benchmark Dose for Environmental Lead Exposure in Children. *Risk Analysis*, **33**, 450-461.

CDC (2012) Low level lead exposure harms children: a renewed call for primary prevention.

Cheng, Y., Schwartz, J., Sparrow, D., Aro, A., Weiss, S. & Hu, H. (2001) Bone lead and blood lead levels in relation to baseline blood pressure and the prospective development of hypertension: the Normative Aging Study. *Am J Epidemiol*, **153**, 164-171.

EFSA (2009) Guidance of the Scientific Committee on Use of the benchmark dose approach in risk assessment. *EFSA J*, **1150**, 1-72.

EFSA (2013) Scientific Opinion on Lead in Food. EFSA Panel on Contamination in the Food Chain (CONTAM). This Scientific Opinion, published on 22 March

2013, replaces the earlier version published on 20 April 2010. *EFSA Journal*, **8**.

EG (2008) Richtlijn 2008/50/EG van het Europees Parlement en de Raad betreffende de luchtkwaliteit en schonere lucht voor Europa. *PB. L* 152.

Geerts, L. & Van Holderbeke, M. (2017) Selectie van gezondheidkundige advieswaarde voor parameter lood voor gebruik in MER. Vito, Mol, pp. 12.

Glenn, B., Bandeen-Roche, K., Lee, B., Weaver, V., Todd, A. & Schwartz, B. (2006) Changes in systolic blood pressure associated with lead in blood and bone. *Epidemiology*, **17**, 538-544.

Glenn, B., Stewart, W., Links, J., Todd, A. & Schwartz, B. (2003) The longitudinal association of lead with blood pressure. *Epidemiology*, **14**, 30-36.

Grosse, S.D., Matte, T.D., Schwartz, J. & Jackson, R.J. (2002) Economic gains resulting from the reduction in children's exposure to lead in the United States. *Environ Health Persp*, **110**, 563-569.

Healey, N, Jones-Otazo, H., Walker, M. & Knafla, A. (2010) Toxicological Review and Recommended Toxicological Reference Values for Environmental Lead Exposure in Canada.

Hernberg, S. (1975) Lead. In Zenz, C.e. (ed) *Occupational Medicine Yearbook Pt 4: The Chemical Occupational Environment*, Chicago, pp. 715-769.

IPCS (1977) Environmental health criteria 3: lead. *International Programme on Chemical Safety*.

JECFA (2010) JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES, Seventy-third meeting, Geneva, 8–17 June 2010.

Lanphear, B., Hormung, R., Khoury, J., Yolton, K., Baghurst, P., Bellinger, D., Canfield, R., Dietrich, K., Bornschein, R., Greene, T., Rothenberg, S.,

- Needleman, H., Schnaas, L., Wasserman, G., Graziano, J. & Roberts, R. (2005) Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect*, **113**, 894-899.
- Miranda, M., Kim, D., Reiter, J., Overstreet Galeano, M. & Maxson, P. (2009) Environmental contributors to the achievement gap. *Neurotoxicology*, **30**, 1019-1024.
- Nash, D., Magder, L., Lustberg, M., Sherwin, R., Rubin, R., Kaufmann, R. & Silbergeld, E. (2003) Blood lead, blood pressure, and hypertension in perimenopausal and postmenopausal women. *JAMA*, **289**, 1523-1532.
- Navas-Acien, A., Tellez-Plaza, M., Guallar, E., Muntner, P., Silbergeld, E., Jaar, B. & Weaver, V. (2009) Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. *Am J Epidemiol*, **170**, 1156-1164.
- Nevin, R. (2000) How Lead Exposure Relates to Temporal Changes in IQ, Violent Crime, and Unwed Pregnancy. *Environmental Research*, **83**, 1-22.
- NTP (2012) Health Effects of Low-Level Lead *NTP Monograph*, pp. 176.
- OEHHA (2007) Development of health criteria for school site risk assessment pursuant to health and safety code section 901(g): child-specific benchmark change in blood lead concentration for school site risk assessment. Office of Environmental Health Hazard Assessment - California Environmental Protection Agency, pp. 106.
- Otte, P.F., Bakker, M.I., Lijzen, J.P.A., Versluijs, C.W. & Zeilmaker, M.J. (2015) Diffusie loodverontreiniging in de bodem - advies voor een gemeenschappelijk beleidskader, Bilthoven, Nederland.
- Paulson, J.A. & Brown, M.J. (2019) The CDC blood lead reference value for children: time for a change. *Environmental Health*, **18**.

Schulz, C., Angerer, J., Ewers, U., Heudorf, U. & Wilhelm, M. (2009) Revised and new reference values for environmental pollutants in urine or blood of children in Germany derived from the German Environmental Survey on Children 2003-2006 (GerES IV). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, **212**, 637-647.

Schulz, C., Angerer, J., Ewers, U. & Kolossa-Gehring, M. (2007) The German Human Biomonitoring Commission. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, **210**, 373-382.

Schwartz, J. (1994) Low-Level Lead Exposure and Children's IQ: A Metaanalysis and Search for a Threshold. *Environmental Research*, **65**, 42-55.

Selmer, R.M., Kristiansen, I.S., Haglerod, A., Graff-Iversen, S., Larsen, H.K., Meyer, H.E., Bonna, K.H. & Thelle, D.S. (2000) Cost and health consequences of reducing the population intake of salt. *Journal of Epidemiology and Community Health*, **54**, 697-702.

US-EPA (2004) IRIS-summary on lead and compounds (inorganic), VS.

US-EPA (2014) Policy Assessment for the Review of the Lead National Ambient Air Quality Standards, pp. 304.

US EPA (2016) National Ambient Air Quality Standard: lead, <https://www.epa.gov/criteria-air-pollutants/naaqs-table>.

Vupputuri, S., He, J., Muntner, P., Bazzano, L., Whelton, P. & Batuman, V. (2003) Blood lead level is associated with elevated blood pressure in blacks. *Hypertension*, **41**, 463-468.

WHO (2000) Air Quality Guidelines for Europe. 2nd Ed. *WHO Regional Publications, European Series*.

Wilhelm, M., Heinzow, B., Angerer, J. & Schulz, C. (2010) Reassessment of critical lead effects by the German Human Biomonitoring Commission results in suspension of the human biomonitoring values (HBM I and HBM II) for

lead in blood of children and adults. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, **213**, 265-269.

Zielhuis, R. (1975) Dose response relationships for inorganic lead. I. Biochemical and haematological responses. II. Subjective and functional responses. Chronic sequelae. No-response levels., 35: . *Int. Arch. occup. Health*, **35**, 1-18, 19-35.