



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Briefadvies *De gezondheidsrisico's van bisfenol A-analogen*
Ons kenmerk : U-7831/EvV/pm/789-Y Publicatienr. 2014/06
Bijlagen : 1
Datum : 19 maart 2014

Geachte minister,

Het gebruik van bisfenol A heeft de laatste jaren veel ongerustheid veroorzaakt, omdat deze stof ervan wordt verdacht schadelijk te zijn voor de voortplanting en ontwikkeling, de stofwisseling en het immuunsysteem.^{1,2} Het is echter niet duidelijk hoe schadelijk blootstelling aan bisfenol A voor mensen precies is en hoe ver de blootstelling daarom moet worden teruggedrongen. Uit voorzorg zijn er niettemin stappen gezet om vervangers met minder ongunstige eigenschappen te fabriceren. De industrie heeft allerlei verbindingen vervaardigd die chemisch verwant zijn aan bisfenol A. Sommige van deze bisfenol A-analogen zijn toegelaten voor toepassingen waarvoor anders bisfenol A zou zijn gebruikt. De vraag is echter of dergelijke alternatieven niet overeenkomstige gezondheidsrisico's met zich meebrengen. In deze brief vraagt de Gezondheidsraad hier aandacht voor. De brief verwoordt de visie van de Commissie Signalering gezondheid en milieu. Hij is beoordeeld door de Beraadsgroep Gezondheid en omgeving.

Bisfenol A

Bisfenol A is een belangrijke grondstof voor de synthese van kunststoffen die worden toegepast in medische hulpmiddelen, voedingsmiddelenverpakkingen en consumentenproducten als zonnebrillen en cd's. Daarnaast wordt het als hulpstof gebruikt, in bijvoorbeeld printerpapier dat wordt bedrukt door middel van een speciaal, van warmte afhankelijk proces. Uit al deze materialen kunnen resten bisfenol A lekken. Daardoor kunnen mensen onbedoeld in contact met deze stof komen. Dat gebeurt via de voeding, via huidcontact en via het milieu.³ Om gezondheidsschade door blootstelling aan bisfenol A te voorkómen, heeft de EU een maximale dagelijkse inname vastgesteld en daarvan normen afgeleid voor onder meer materialen en producten die bedoeld zijn om met voedsel in contact te komen.⁴ Babyflesjes mogen uit voorzorg niet meer uit bisfenol A worden vervaardigd.⁵

Hoe schadelijk blootstelling aan bisfenol A voor mensen is en hoe ver de blootstelling daarom moet worden teruggedrongen, is een onderwerp van discussie onder wetenschappers.^{1,2} In



Onderwerp : Briefadvies *De gezondheidsrisico's van bisfenol A-analogen*
Ons kenmerk : U-7831/EvV/pm/789-Y Publicationnr. 2014/06
Pagina : 2
Datum : 19 maart 2014

haar vandaag verschenen advies over de risico's van prenatale blootstelling aan stoffen concludeert een commissie van de Gezondheidsraad dat blootstelling aan bisfenol A voor de geboorte mogelijk nadelige effecten heeft op de ontwikkeling en het zenuwstelsel.⁶ Op dit moment worden de gezondheidsrisico's van blootstelling aan bisfenol A op verschillende plaatsen in beschouwing genomen. De *European Food Safety Authority* is bezig met een evaluatie van haar eerdere standpunt over blootstelling aan bisfenol A via de voeding. De *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks* van de EU stelt een advies op over bisfenol A in medische hulpmiddelen. Vervolgens vervaardigt het RIVM op verzoek van uw ambtsvoorganger en collega-bewindslieden een rapport over bisfenol A waarin zij op dit werk voortbouwt. Aangezien er grondige rapportages op komst zijn, wordt in deze brief niet uitgebreid ingegaan op recente bevindingen over bisfenol A, maar alleen op diegene die van belang zijn voor inzicht in de schadelijkheid van bisfenol A-analogen.

Vervangers voor bisfenol A

Naar de schadelijke eigenschappen van bisfenol A-analogen is veel minder onderzoek gedaan dan naar die van bisfenol A (zie bijvoorbeeld een recent oordeel van het Franse *Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*⁷). Wel zijn er de afgelopen jaren enkele bevindingen gepubliceerd die aanleiding zijn om vraagtekens te zetten bij de vervanging van bisfenol A door analogen.

Werkingsmechanisme van bisfenol A en analogen

Bisfenol A en vervangers als bisfenol S en bisfenol F blijken aan de receptoren voor vrouwelijke hormonen in het lichaam te kunnen binden.⁸⁻¹⁰ Deze oestrogeen- en oestrogeenafhankelijke^a receptoren hebben een belangrijke rol bij de geslachtsontwikkeling en bij groeiprocessen van bijvoorbeeld de hersenen. Van sommige oestrogeenafhankelijke receptoren is de fysiologische rol (nog) niet duidelijk. Hun aanwezigheid in met name de foetale hersenen wijst echter op een functie bij de differentiatie en rijping van zenuwcellen en de bijbehorende ontwikkelingen in het gedrag.

^a De oestrogeenafhankelijke receptoren danken hun naam aan de wijze waarop ze zijn ontdekt: door kloneren met erfelijk materiaal dat codeert voor oestrogeenreceptoren.^{11,12} Natuurlijke oestrogenen binden er niet aan.



Onderwerp : Briefadvies *De gezondheidsrisico's van bisfenol A-analogen*
Ons kenmerk : U-7831/EvV/pm/789-Y Publicationnr. 2014/06
Pagina : 3
Datum : 19 maart 2014

Bindingsvermogen en chemische structuur van bisfenol A en analogen

Bisfenol A blijkt ongeveer even sterk aan één van de oestrogeenafhankelijke receptoren te binden als natuurlijke oestrogenen.^{8,13} Diverse bisfenol A-analogen bezitten het vermogen om aan deze receptor te binden, sommige daarvan zelfs even sterk. Voorwaarden voor binding zijn de aanwezigheid van een of twee fenolgroepen en enkele andere structuurelementen in het bisfenolmolecuul.¹⁴

Vergelijking van de hormoonachtige werking van bisfenol A en analogen

Van verscheidene analogen met fenolgroepen is de oestrogeenachtige werking onderzocht en met die van bisfenol A vergeleken.¹⁵⁻¹⁸ De oestrogeenachtige werking van de onderzochte analogen liep uiteen van tien keer zo sterk als die van bisfenol A, tot tien keer zo zwak. Veranderingen in de fenolgroepen bleken hiervoor bepalend te zijn.

Daarnaast is een klein aantal stoffen onderzocht op verstoring van de mannelijke hormoonhuishouding.¹⁹ Weliswaar vertonen enkele analogen deze androgeenachtige effecten, maar alleen bij veel hogere concentraties dan waarbij oestrogeenachtige effecten worden waargenomen.

Tot slot is een groepje bisfenol A-analogen onderzocht op de aanwezigheid van twee andere nadelige eigenschappen, mutageniteit^a en acute schadelijkheid.¹⁵ De onderzochte analogen vertoonden, net als bisfenol A, geen mutagene eigenschappen. Ze waren acuut even schadelijk als bisfenol A, of tot een factor tien minder schadelijk.

Veranderingen in het bisfenol A-molecuul kunnen de schadelijke eigenschappen dus veranderen. Sommige maken de oestrogeenachtige werking zwakker, andere sterker. Over het algemeen wijken de hormoonverstorende effecten van analogen niet meer dan een factor tien af van die van bisfenol A. Uit de summiere gegevens blijkt dat er een verband bestaat tussen de chemische structuur van de stoffen en hun schadelijke eigenschappen. Daarbij spelen de fenolgroepen een centrale rol. De schadelijke eigenschappen, met name de hormoonontregelende, van de verschillende alternatieven zijn onvoldoende in kaart gebracht om goed te kunnen beoordelen of het verantwoord is om ze toe te passen.

^a Vermogen om de in het erfelijk materiaal opgeslagen informatie onomkeerbaar te veranderen.



Onderwerp : Briefadvies *De gezondheidsrisico's van bisfenol A-analogen*
Ons kenmerk : U-7831/EvV/pm/789-Y Publicationnr. 2014/06
Pagina : 4
Datum : 19 maart 2014

Conclusie

Uit de beschikbare gegevens over receptorbinding en hormoonverstoring blijkt dat de hormoonverstorende effecten van bisfenol A-analogen aanzienlijk verschillen en dat deze zelfs groter kunnen zijn dan die van bisfenol A. Dit suggereert dat bisfenol A-analogen niet zonder meer geschikte vervangers voor bisfenol A zijn. Voor een nader oordeel hierover is meer onderzoek nodig naar hun schadelijkheid en naar de mate waarin toepassing ervan tot blootstelling kan leiden, door weglekken uit voedselverpakkingen bijvoorbeeld. De uitkomsten van de lopende risicobeoordelingen van bisfenol A kunnen in het oordeel worden betrokken. Op die manier valt rekening te houden met nieuwe inzichten in het risico van blootstelling aan bisfenol A. De Nederlandse overheid doet er goed aan om als uitgangspunt voor haar beleid te nemen dat vervanging van bisfenol A door analogen voorlopig niet raadzaam is en dit standpunt ook binnen de EU en andere internationale overleg- en besluitvormingskaders uit te dragen. Daar kan zij ook de toepassing van andere, niet met bisfenol A verwante alternatieven aankaarten. De Belgische Hoge Gezondheidsraad heeft de mogelijkheden hiervoor onlangs op een rij gezet, overigens met de kanttekening dat ook die stoffen worden gekenmerkt door gebrekkige kennis over de mate waarin ze schadelijke eigenschappen bezitten.²⁰

Ik onderschrijf de conclusie en het advies van de commissie.

Bisfenol A en zijn analogen hebben een scala van toepassingen, waardoor de beleidsverantwoordelijkheid verdeeld is over verschillende ministeries. Daarom heb ik een afschrift van deze brief toegezonden aan de staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu, de staatssecretaris van Economische Zaken en de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid.

Met vriendelijke groet,


prof. dr. W.A. van Gool
voorzitter Gezondheidsraad



Onderwerp : Briefadvies *De gezondheidsrisico's van bisfenol A-analogen*
Ons kenmerk : U-7831/EvV/pm/789-Y Publicatienr. 2014/06
Pagina : 5
Datum : 19 maart 2014

Literatuur

- 1 European Food Safety Authority (EFSA). Bisphenol A. Internet. <http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/bisphenol.html>.
- 2 RIVM. Factsheet Bisfenol A (BPA). Internet. http://www.rivm.nl/rvs/Actueel/Fact_sheet_Bisfenol_A_BPA
- 3 Geens T, Aerts D, Berthot C, Bourguignon JP, Goeyens L, Lecomte P e.a. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food Chem Toxicol* 2012; 50(10): 3725-3740.
- 4 Europese Commissie. Verordening (EU) Nr. 10/2011 van de Commissie van 14 januari 2011 betreffende materialen en voorwerpen van kunststof, bestemd om met levensmiddelen in contact te komen. Publicatieblad van de Europese Unie L12 (15-01-2011), 1-89. Brussel: Europese Commissie.
- 5 Europese Commissie. Uitvoeringsverordening (EU) Nr. 321/2011 van de Commissie van 1 april 2011 tot wijziging van Verordening (EU) nr. 10/2011 wat de beperking op het gebruik van bisfenol A in zuigflesen van kunststof voor zuigelingen betreft. Publicatieblad van de Europese Unie L87 (02-04-2011), 1-2. Brussel: Europese Commissie.
- 6 Gezondheidsraad. Risico's van prenatale blootstelling aan stoffen. Den Haag: Gezondheidsraad; 2014: publicatienr. 2014/05.
- 7 ANSES. Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety on the assessment of the risks associated with bisphenol A for human health, and on toxicological data and data on the use of bisphenols S, F, M, B, AP, AF and BADGE. Maisons-Alfort, Frankrijk: French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES); 2013.
- 8 Takayanagi S, Tokunaga T, Liu X, Okada H, Matsushima A, Shimohigashi Y. Endocrine disruptor bisphenol A strongly binds to human estrogen-related receptor gamma (ERRgamma) with high constitutive activity. *Toxicol Lett* 2006; 167(2): 95-105.
- 9 Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C e.a. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol* 2007; 24(2): 178-198.
- 10 Vinas R, Watson CS. Bisphenol S disrupts estradiol-induced nongenomic signaling in a rat pituitary cell line: effects on cell functions. *Environ Health Perspect* 2013; 121(3): 352-358.
- 11 Deblois G, Giguère V. Functional and physiological genomics of estrogen-related receptors (ERRs) in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812(8): 1032-1040.
- 12 Giguère V. To ERR in the estrogen pathway. *TRENDS in Endocrinology & Metabolism* 2012; 13(5): 220-225.
- 13 Matsushima A, Kakuta Y, Teramoto T, Koshiba T, Liu X, Okada H e.a. Structural evidence for endocrine disruptor bisphenol A binding to human nuclear receptor ERR gamma. *J Biochem* 2007; 142(4): 517-524.



Onderwerp : Briefadvies *De gezondheidsrisico's van bisfenol A-analogen*
Ons kenmerk : U-7831/EvV/pm/789-Y Publicationnr. 2014/06
Pagina : 6
Datum : 19 maart 2014

-
- 14 Okada H, Tokunaga T, Liu X, Takayanagi S, Matsushima A, Shimohigashi Y. Direct evidence revealing structural elements essential for the high binding ability of bisphenol A to human estrogen-related receptor-gamma. *Environ Health Perspect* 2008; 116(1): 32-38.
- 15 Chen MY, Ike M, Fujita M. Acute toxicity, mutagenicity, and estrogenicity of bisphenol-A and other bisphenols. *Environ Toxicol* 2002; 17(1): 80-86.
- 16 Letcher RJ, Sanderson JT, Bokkers A, Giesy JP, van den Berg M. Effects of bisphenol A-related diphenylalkanes on vitellogenin production in male carp (*Cyprinus carpio*) hepatocytes and aromatase (CYP19) activity in human H295R adrenocortical carcinoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 209(2): 95-104.
- 17 Kuruto-Niwa R, Nozawa R, Miyakoshi T, Shiozawa T, Terao Y. Estrogenic activity of alkylphenols, bisphenol S, and their chlorinated derivatives using a GFP expression system. *Environ Toxicol Pharmacol* 2005; 19(1): 121-130.
- 18 Grignard E, Lapenna S, Bremer S. Weak estrogenic transcriptional activities of Bisphenol A and Bisphenol S. *Toxicol In Vitro* 2012; 26(5): 727-731.
- 19 Satoh K, Ohyama K, Aoki N, Iida M, Nagai F. Study on anti-androgenic effects of bisphenol a diglycidyl ether (BADGE), bisphenol F diglycidyl ether (BFDGE) and their derivatives using cells stably transfected with human androgen receptor, AR-EcoScreen. *Food Chem Toxicol* 2004; 42(6): 983-993.
- 20 Superior Health Council. Bisphenol A - dietary and non-dietary routes of exposure. Brussels: Superior Health Council; 2012: Publication No. 8732.

De commissie

De Commissie Signalering gezondheid en milieu heeft als taak om belangrijke onderwerpen op het terrein van gezondheid en milieu onder de aandacht te brengen van regering en parlement, en kansen en bedreigingen in kaart te brengen. Het kan om nieuwe kwesties gaan, maar even goed om oude thema's die opnieuw aandacht verdienen.

- dr. F. Woudenberg, *voorzitter*
psycholoog en hoofd cluster medische milieukunde, GGD Amsterdam
 - prof. dr. M. van den Berg
hoogleraar toxicologie, Institute for Risk Assessment Sciences, Universiteit Utrecht
 - prof. dr. ir. J.W. Erisman
bijzonder hoogleraar integrale stikstofproblematiek, Vrije Universiteit, Amsterdam;
directeur Louis Bolk Instituut, Driebergen
 - dr. P.J. van den Hazel
medisch-milieukundige, Veiligheids- en Gezondheidsregio Gelderland Midden,
Arnhem
 - prof. dr. ir. E. Lebet
hoogleraar environmental health impact assessment, Institute for Risk Assessment
Sciences, Universiteit Utrecht; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu,
Bilthoven
 - prof. dr. R. Leemans
hoogleraar milieusysteemanalyse, Wageningen University and Research Centre
-

- dr. J.P. van der Sluijs
senior onderzoeker nieuwe risico's, Copernicus Instituut voor Duurzame Ontwikkeling, Universiteit Utrecht
- ing. A.J.H.M. Dobbelsteen, *waarnemer*
ministerie van Infrastructuur en Milieu, Den Haag
- dr. ir. P.W. van Vliet, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. J.A. Wardekker, *secretaris tot 1 januari 2014*
Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.