

Bisfenol A & Bisfenol S

Laatste update: 10/2019, Toxicologisch Centrum, Universiteit Antwerpen

Biomerkers, matrix en blootstellingstermijn die wordt gemeten:

Bisfenol A en bisfenol S worden samen met andere bisfenolen (bisfenol F, bisfenol Z, bisfenol AF, bisfenol AP en bisfenol B) gemeten in urine. De blootstellingstermijn die wordt gemeten is kort, aangezien bisfenolen niet persistent zijn en snel uit het lichaam uitgescheiden worden.

Wat zijn bisfenolen? Wat zijn de toepassingsgebieden?

Bisfenolen zijn een groep van organische stoffen, waarvan bisfenol A (BPA) de meest gebruikte is. Bisfenol A is een chemische stof die gebruikt wordt als bouwsteen in de productie van polycarbonaat plastic, die veel gebruikt werd in speelgoed en materialen voor voeding en dranken. Polycarbonaat is een lichte, rigide, heldere en hittebestendige plastic. Deze eigenschappen maakten polycarbonaat bijzonder geschikt voor de productie van bijvoorbeeld babyflesjes, die vaak gesteriliseerd worden.

Een tweede belangrijke toepassing van BPA is het gebruik voor de productie van epoxyharsen, o.a. gebruikt voor de binnenbekleding van conservenblikken, vaten en drankblikjes, om te voorkomen dat de voeding of drank een metaalsmaak zou overnemen van de buitenste verpakking. Daarnaast wordt BPA toegevoegd als ontwikkelaar in thermaal papier, een snelle en efficiënte manier van printen, gebruikt voor bijvoorbeeld kassatickets.

BPA werd in 2017 door ECHA (European Chemicals Agency) geïdentificeerd als hormoonverstorende stof. Omdat BPA gekend staat als een zorgwekkende chemische stof ('substance of very high concern - SVHC') en reeds gedeeltelijk verboden werd (zie verder), worden substituten, zoals bisfenol S (BPS) en bisfenol F (BPF), op de markt gebracht. Deze stoffen lijken chemisch gezien erg op BPA en worden in dezelfde producten toegepast, maar vallen niet onder de bestaande wetgeving voor BPA. Vanaf 2 januari 2020 mag BPA niet meer gebruikt worden in thermaal papier in de EU. Bijgevolg zien wetenschappers nu al een verdubbeling in het gebruik van BPS en analogen voor deze toepassing en verwacht men dat deze substitutie de komende jaren zal blijven toenemen. BPS en BPF worden logischerwijs in dezelfde toepassingen gebruikt als BPA: epoxy en andere harsen, thermaal papier, en polycarbonaat. Hoewel er minder geweten is over de toxiciteit van BPS en BPF, geven enkele studies aan dat ze mogelijk gelijkaardige gezondheidseffecten kunnen veroorzaken als BPA.

Verwachte blootstellingswegen naar de mens:

BPA is alomtegenwoordig, gezien de vele toepassingen van deze stof. De belangrijkste bron van blootstelling aan BPA en bij uitbreiding de alternatieve bisfenolen is de voeding, met name voeding en dranken uit blik die gecoat met epoxyharsen is of uit

Bisfenol A & Bisfenol S

verpakkingen in polycarbonaat. Voor volwassenen geldt het dermaal contact met thermaal papier, zoals kassa- en openbaar vervoerstickets, als de tweede belangrijkste blootstellingsweg (EFSA 2015). Voor kinderen zal de inhalatie van en het dermaal contact met huisstof een grotere bijdrage leveren aan de blootstelling.

Adviezen om blootstelling aan bisfenolen te beperken:

- Algemene bevolking: beperking van consumptie van voeding en dranken uit plastic verpakkingen of uit blik. Kies eerder voor glazen verpakkingen.
- Handen wassen na contact met thermaal papier.
- Voor kinderen: limiteer het gebruik van plastic of rubberen speelgoed en verkies speelgoed dat vrij is van BPA (dat vermeld staat op het product).

Het is moeilijk om te zeggen of deze adviezen ook voor andere bisfenolen gelden, aangezien deze nog niet goed gekend zijn. Wat wel vast staat is dat blootstelling volledig vermijden quasi onmogelijk is. Er zijn voldoende aanwijzingen dat een groot deel, zo niet heel de menselijke bevolking blootgesteld is aan BPA. De stof wordt gevonden in urine en bloedstalen van bijna alle mensen, wat wil zeggen dat de meeste mensen continu blootgesteld worden aan lage dosissen BPA.

Mogelijke Gezondheidsrisico's:

Er is een grote hoeveelheid informatie beschikbaar over de toxiciteit van bisfenol A, ook bij lage dosissen. Studies hebben aangetoond dat blootstelling aan BPA gerelateerd kan zijn met een verhoogd risico op:

- Foetale ontwikkeling: miskramen, verminderd geboortegewicht
- Reproductieve en seksuele disfuncties
- Borst- en prostaatkanker of op zijn minst significante hermodellering van borstweefsel geassocieerd met zwangerschaps- en neonatale blootstelling
- Veranderde immuunsysteemactiviteit
- Obesitas, metabole stoornissen en diabetes bij volwassenen
- Hart- en vaatziekten bij volwassenen
- Verstoorde cognitieve en gedragsontwikkeling bij jonge kinderen

Ondanks een overvloed aan studies, bestaan er nog onzekerheden over de toxische effecten van BPA. Deze zijn meestal gerelateerd aan lage reproduceerbaarheid van de experimentele studies, waarschijnlijk te wijten aan verschillen in studie design.

Bisfenol S bezit mogelijks dezelfde hormoonverstorende capaciteiten als BPA. Dit gezondheidseffect is op dit moment enkel *in vitro* en in dierstudies bestudeerd.

Bronnen: WHO and UNEP, 2012, Gore et al., 2015, Seachrist et al., 2016 and Vandenberg, 2014.

Hoog blootgestelde groep(en):

In de algemene bevolking wordt bij een hoog percentage BPA in de urine aangetoond. De blootstelling aan BPA gebeurt via verschillende wegen en dit resulteert dan in een redelijk constante range van gemeten concentraties in de mens. Voor de andere bisfenolen zijn deze cijfers veel minder gekend.

Gevoelige groep(en):

Zuigelingen en jonge kinderen hebben een verminderde capaciteit om vreemde chemische stoffen zoals bisfenolen te metaboliseren en uit te scheiden. Daarom is het risico van verhoogde BPA-blootstelling mogelijk groter bij kinderen.

Persistentie (halfwaardetijd in de mens):

De halfwaardetijd in de mens is kort ($< 6u$), na orale blootstelling ondergaan de bisfenolen een sterk eerste passage effect in de darm en lever. Daar worden ze voornamelijk omgezet naar het inactieve glucuronide-BPA en in mindere mate tot het inactieve sulfaat-BPA. Deze metabolieten worden snel uitgescheiden in de urine en kunnen dus gebruikt worden als biomerkers. BPS volgt een gelijkaardige uitscheiding en heeft bijgevolg ook een korte halfwaardetijd in de mens ($< 7u$).

Ondanks de korte halfwaardetijd van de bisfenolen, worden voor BPA relatief constante concentraties gemeten in menselijke urine. Deze steady-state concentraties in de ng/ml range ontstaan door de permanente dagelijkse blootstelling aan BPA. Bisfenolen zijn dus geen persistente contaminanten, maar de mens wordt wel continu blootgesteld.

Bronnen: Corrales et al. 2015, Geens et al. 2012, Völkel et al. 2002, Ye et al. 2005, Oh et al. 2018

Perinatale blootstelling? (Placenta/moedermelk)

Bisfenol A is teruggevonden in foetaal bloed en vruchtwater, wat erop wijst dat de foetus blootgesteld wordt aan BPA via opname door de moeder. Het is ook aangetoond dat BPA zelfs bij lagere concentraties (die worden teruggevonden in het milieu) de placenta kan bereiken, maar dat gebeurt hoofdzakelijk in de geconjugeerde, inactieve vorm.

Ook BPS is recent gedetecteerd in navelstrengbloed in lage concentraties, wat aantoonde dat ook deze stof de placentabarière kan passeren. De transfer van moeder naar foetus is vermoedelijk tien keer lager voor BPS in vergelijking met BPA, maar BPS zou wel persistenter zijn dan BPA in het foetale compartiment.

Zowel BPA, als BPS en BPF werden ook in lage concentraties teruggevonden in moedermelk.

Bisfenol A & Bisfenol S

Bronnen: Corrales et al. 2015, Liu et al. 2017, Dualde et al. 2019, Grandin et al. 2018, Mendoca et al. 2014

Richtwaarden voor interne blootstelling:

Aanvaardbare dagelijkse inname (Tolerable Daily Intake (TDI)) voor BPA geschat op:
4 µg/kg bw/day (EFSA)

Humane biomonitoring waarden:

BPA in urine - UBA (2012, updated 2015)

- HBM-I: kinderen 100 µg/L
- HBM-I: volwassenen 200 µg/L

Bronnen: (Apel et al. 2017)

Wetgevend kader:

Bisfenol A is tot dusver de enige van de groep van de bisfenolen waarvan de toepassing wettelijk gereguleerd is. BPA is in de Europese Unie verboden als grondstof voor de productie van plastic zuigflessen. In ander materiaal dat in contact komt met voedsel, is gebruik van BPA toegelaten, maar er zijn wel specifieke limieten vastgelegd. In België is BPA verboden in alle materialen die bedoeld zijn voor contact met of verpakking van voeding voor kinderen jonger dan 3 jaar oud. Vanaf 2020 wordt BPA ook verboden in de EU in thermaal papier.

Specifieke wetten en richtlijnen:

- Richtlijn 2011/10/EU van de Commissie van 14 januari 2011: BPA en BPS zijn in de EU toegelaten voor gebruik als monomeer in plastic voedselcontactmateriaal. Het gebruik is onderworpen aan een specifieke migratielimiet van 0.6 mg/kg.
- Richtlijn 2011/321/EU van de Commissie van 1 april 2011: BPA is verboden in polycarbonaat gebruikt voor de productie van zuigflessen.
- Wet 2012/24313 van 24 september 2012, gepubliceerd in het Belgisch Staatsblad: Het verhandelen en fabriceren van verpakkingen die bisfenol A bevatten en bestemd zijn voor voedingsmiddelen voor kinderen van 0 tot 3 jaar is verboden.
- Regulatie 2016/2235/EU van de Europese Commissie van 12 december 2016: Vanaf 2 januari 2020 wordt in de EU het gebruik van BPA in een concentratie gelijk aan of groter dan 0.02 % in thermaal papier verboden.

Bisfenol A & Bisfenol S

- Bisfenol A staat geregistreerd op de kandidatenlijst van zeer zorgwekkende stoffen ('substance of very high concern') onderworpen aan autorisatie door het Europese REACH-programma.

Vergelijkende metingen:

In de algemene bevolking wordt bij een hoog percentage BPA in de urine aangetoond, zoals in meerdere studies reeds is onderzocht. Voor de nieuwere bisfenolen zijn tot nu weinig studies beschikbaar en zijn deze cijfers veel minder gekarakteriseerd. Slechts zeer recent worden BPF en BPS ook opgenomen in biomonitoring campagnes.

Reeds gemeten waarden in Vlaanderen/België:

Leeftijdsgroep	Geslacht	Matrix	Component	Geomean waarde (µg/L)	Periode
14-15 j (FLEHS II, N = 210)	m/v	urine	BPA	2.24	2007-2012
50-65 j (FLEHS III, N=194)	m/v	urine	BPA	1.12 (mediaan)	2013-2014
5-12 j (DEMOCOPHES N = 125)	m/v	urine	BPA	2.35	2011-2012
Moeders (DEMOCOPHES N = 125)	v			2.55	

Urinaire BPA concentraties (geometrisch gemiddelde in µg/L) gerapporteerd voor Vlaanderen (FLEHS)/België (Democophes).

Internationale vergelijking:

Leeftijdsgroep	Geslacht	Matrix	Component	Geomean waarde (µg/L)	Periode	Land
Totale populatie (N = 2514)	m/v	urine	BPA	2.64	2003-2004	VSA (NHANES)
Totale populatie (N = 2548)				1.90	2005-2006	
Totale populatie (N = 2604)				2.08	2007-2008	
Totale populatie (N = 2749)				1.83	2009-2010	

Bisfenol A & Bisfenol S

Leeftijdsgroep	Geslacht	Matrix	Component	Geomean waarde (µg/L)	Periode	Land
Totale populatie (N = 2487)				1.51	2011-2012	
Totale populatie (N = 2684)				1.28	2013-2014	
Totale populatie (N = 2682)			BPF	0.532	2013-2014	
			BPS	0.427	2013-2014	
8-10 (N = 465)	m-v	urine	BPA	2.20	2009-2010	Germany
4-18 (N = 110)	m-v	urine	BPA	1.58	2014-2015	Portugal
Totale populatie (N = 5476)	m-v	urine	BPA	1.16	2007-2009	Canada (Health Canada)
Totale populatie (N = 2560)				1.2	2009-2011	
Totale populatie (N = 5149)				1.1	2012-2013	
Totale populatie (N = 2560)	m-v	urine	BPA	1.0	2014-2015	Canada (Health Canada)
5-12 (DEMOCOPHES N = 653)	m-v	urine	BPA	1.97	2011-2012	Europe (BE, DE, LU, SI, ES, SE)
Moeders (DEMOCOPHES N = 639)	v			1.78		

Urinaire BPA concentraties (geometrisch gemiddelde in µg/L) gerapporteerd in internationale studies.

Referenties

- Apel, Petra, et al. "New HBM values for emerging substances, inventory of reference and HBM values in force, and working principles of the German Human Biomonitoring Commission." *International journal of hygiene and environmental health* 220.2 (2017): 152-166.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2019. National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. <https://www.cdc.gov/exposurereport/>
- Corrales, J., Kristofco, L. A., Steele, W. B., Yates, B. S., Breed, C. S., Williams, E. S., & Brooks, B. W. (2015). Global assessment of bisphenol A in the environment: review and analysis of its occurrence and bioaccumulation. *Dose-Response*, 13(3), 1559325815598308.
- Correia-Sà L, Kasper-Sonnenberg M, Schütze A, Pälme C, Norberto S, Calhau C, Domingues VF, Koch HM. 2017. Exposure assessment to bisphenol A (BPA) in Portuguese children by human biomonitoring. *Environ Sci Pollut Res*, 24: 27502-27514.
- Dualde, P., Pardo, O., Corpas-Burgos, F., Kuligowski, J., Gormaz, M., Vento, M., ... & Yusà, V. (2019). Biomonitoring of bisphenols A, F, S in human milk and probabilistic risk assessment for breastfed infants. *Science of The Total Environment*, 668: 797-805.
- EFSA (2015). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal* 13(1).
- Geens T, Aerts D, Berthot C, Bourguignon JP, Goeyens L, Lecomte P, Maghuin-Rogister G, Pironnet AM, Pussemier L, Scippo ML, Van Loco J, Covaci A. 2012. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food Chem Toxicol* 50: 3725–3740.
- Geens T, Bruckers L, Covaci A, Schoeters G, Fierens T, Sioen I, Vanermen G, Baeyens W, Morrens B, Loots I, Nelen V, Nemery de Bellevaux B, Van Larebeke N, Den Hond E. 2014. Determinants of bisphenol A and phthalate metabolites in urine of Flemish adolescents. *Environ Research* 134: 110-117.
- Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., Topari, J., Zoeller, R. T. (2015). EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews*, 36(6), E1–E150. <http://doi.org/10.1210/er.2015-1010>
- Grandin, F. C., Lacroix, M. Z., Gayraud, V., Gauderat, G., Mila, H., Toutain, P. L., & Picard-Hagen, N. (2018). Bisphenol S instead of Bisphenol A: Toxicokinetic investigations in the ovine materno-feto-placental unit. *Environment international*, 120: 584-592. <https://www.hbm4eu.eu/the-substances/bisphenols/>
- Koch HM, Kolossa-Gehring M, Schröter-Kermani C, Angerer J, Brüning T. 2012. Bisphenol A in 24 h urine and plasma samples of the German Environmental Specimen Bank from 1995 to 2009: A retrospective exposure evaluation. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 22: 610-616.
- Lee, J., Choi, K., Park, J., Moon, H. B., Choi, G., Lee, J. J., ... & Cho, G. J. (2018). Bisphenol A distribution in serum, urine, placenta, breast milk, and umbilical cord serum in a birth panel of mother–neonate pairs. *Science of the Total Environment*, 626: 1494-1501.

Bisfenol A & Bisfenol S

- Liu, Jiaying, et al. "Bisphenol A metabolites and bisphenol S in paired maternal and cord serum." *Environmental science & technology* 51.4 (2017): 2456-2463.
- Mendonca, K., Hauser, R., Calafat, A. M., Arbuckle, T. E., & Duty, S. M. (2014). Bisphenol A concentrations in maternal breast milk and infant urine. *International archives of occupational and environmental health*, 87(1), 13-20.
- Oh, J., Choi, J. W., Ahn, Y. A., & Kim, S. (2018). Pharmacokinetics of bisphenol S in humans after single oral administration. *Environment international*, 112: 127-133.
- Seachrist, D. D., Bonk, K. W., Ho, S.-M., Prins, G. S., Soto, A. M., & Keri, R. A. (2016). A Review of the Carcinogenic Potential of Bisphenol A. *Reproductive Toxicology* (Elmsford, N.Y.), 59: 167–182. <http://doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.09.006>
- Superior Health Council (2019). Physical chemical environmental hygiene (limiting exposure to mutagenic or endocrine disrupting agents) and the importance of exposures early in life (Publication No. 9404).
- Vandenberg, L. N. (2014). Low-dose effects of hormones and endocrine disruptors. *Vitam Horm*, 94, 129-65. DOI:10.1016/B978-0-12-800095-3.00005-5
- Volkel W, Kiranoglu M, Fromme H. 2008. Determination of free and total bisphenol A in human urine to assess daily uptake as a basis for a valid risk assessment. *Toxicol Lett* 179: 155–162
- WHO and UNEP (2012) *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals, 2012*. Edited by A Bergman, JJ Heindell, S Jobling, KA Kidd, RT Zoeller.