

Fact Sheet: bisphenol A

Indicator voor:

bisphenol A (CAS no. 80-05-7)

Bisphenol A wordt gebruikt voor de productie van polycarbonaten en epoxyharsen. Polycarbonaten is een veelgebruikt plastic in speelgoed, hervulbare water-en melkflessen, bekers,... Epoxyharsen worden o.a. gebruikt voor de binnenbekleding van conservenblikken en drinkblikjes.

Productievolume:

productie in EU 700,000 ton/jaar in 1999 (RAR, 2003)
totale consumptie in EU is 690.000 ton/ jaar)

Wetgevend kader:

Repr. Cat. 3; R62 (mogelijk risico voor fertiliteit) EU RAR (2003)
Xi; R37-41, R43¹

TDI 0.01 mg/kg.dag (SCF,2002) (advieswaarde)
Migratielimit van BPA in voeding: 0,6 mg/kg (EC 2004)

Verwachte blootstellingswegen naar de mens:

voeding (bestanddeel van polycarbonaat - bekers, babyflessen, conserven ...), hechtstoffen,
inhalatie van stof, dermaal contact,

Geschatte grootte van de blootgestelde groep:

algemene bevolking, consumenten, waarbij jonge kinderen een hogere blootstelling vertonen (per kg lichaamsgewicht) dan volwassenen.

Verwachte gezondheidseffecten:

op basis van *in vitro* onderzoek en proefdierstudies
hormoonverstoring - zwak oestrogeen, androgeen
mannelijke fertiliteit
vervroegde puberteit

¹ Xi indicates "irritant"

Xn indicates "harmful"

R37 states: Irritating to respiratory system

R41 states: Risk of serious damage to eyes

R43 states: May cause sensitisation by skin contact

borst- en prostaatcancer
thyroïd verstorend effect

BPA wordt volgens EFSA (2008) in het menselijke lichaam snel gemetaboliseerd en geëlimineerd. Door de snelle metabolisatie en eliminatie van BPA bij de moeder, is blootstelling van de foetus verwaarloosbaar. Pasgeborenen zouden eveneens in staat zijn BPA te metaboliseren en te elimineren bij dosissen onder 1 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

Laagste niveau waarbij schadelijke effecten waargenomen werden:

2-20 µg/ kg.dag (vom Saal)

NOAEL of 50 mg/ kg.dag - drie generatie rat studie, kleinere worpen (EU, 2003; SCF 2002; CSTE, 2002))

Opmerking: controversie mbt effecten van lage dosissen op fertiliteit

Geschatte externe blootstelling (dagelijkse inname)

Dagelijkse inname wordt geschat op $1.78 \cdot 10^{-5}$ mg.kg-1.day-1 (EU RAR, 2003)

De dagelijkse inname van jonge kinderen wordt geschat op 1.6 µg/kg lichaamsgewicht per dag, 1.2 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor kinderen van 4-6 jaar en 0,4 µg/kg lichaamsgewicht per dag (SCF, 2002)

Richtwaarden voor externe/interne blootstelling:

TDI 0.01 mg/kg.dag (SCF, 2002) (advieswaarde)

CONTAM stelde een TDI vast van 0.05 mg/kg lichaamsgewicht per dag, gebaseerd op de NOAEL van 5 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor effecten in ratten met een onzekerheidsfactor van 100 (EFSA, 2006, 2008).

Geschatte veiligheidsmarge t.o.v. TDI:

Veiligheidsmarge op basis van externe blootstelling: > 1000

Opmerking: veiligheidsmarge staat ter discussie op basis van recente waarnemingen over effecten op fertiliteit bij mannelijke proefdieren. In een recent geformuleerd advies door EFSA (2008), wordt gesteld dat, gezien de snelle metabolisatie en eliminatie van BPA in het menselijke lichaam, de TDI van 0.05 mg/kg lichaamsgewicht per dag voldoende bescherming biedt aan de consument, inclusief foetussen en baby's.

Persistentie (halfwaardetijd in de mens):

Enkele minuten

Bisphenol A ondergaat na orale toediening een sterk eerste passage effect in de darm en lever en wordt omgezet naar het minder actieve bisphenol A-glucuronide. Dit glucuronide wordt geëlimineerd via de urine en heeft een halfwaardetijd van minder dan 6 uur (EFSA). Opname na inhalatie of dermaal contact ondergaat geen eerste passage en zal dus trager geëlimineerd worden.

Dagelijkse lange termijn inname van bisphenol A leidt echter tot het ontstaan van steady state concentraties waardoor concentraties van bisphenol A in de ng/ml range kunnen gemeten worden in menselijke stalen. (Welshons 2006)

Perinatale blootstelling (placenta/moedermelk):

Bisphenol A passeert de placenta en kan zo de foetus bereiken. Bovendien beschikt de foetus over een lagere concentratie metaboliserende enzymen waardoor bisphenol A trager wordt en accumulatie van bisphenol A kan optreden. (Welshons 2006). Zuigelingen kunnen blootgesteld worden aan bisphenol A aanwezig in moedermelk. Volgens EFSA (2008) gebeurt de metabolisatie en eliminatie van BPA bij de moeder snel genoeg waardoor de blootstelling van de foetus verwaarloosbaar zou zijn.

Matrix:

Invasief: plasma

Niet-invasief: urine

Benodigd volume voor bioassay analyse:

serum: 1.5-2 mL (samen met TBBP-A)

urine: 5 mL

Detectielimiet:

Serum: 500 pg/g (serum), 0.2 ng/mL

Urine: 0.05-0.5 µg/L

Gevalideerde biomarker:

Neen (VITO: ringtest voor afvalwater)

Aanbevolen doelgroep en matrix

Bevallen moeders: mengstaal navelstrengbloed, met mogelijk nadien individuele metingen

Adolescenten: mengstaal bloed, met mogelijk nadien individuele metingen

Vergelijkende metingen

Reeds gemeten waarden in Vlaanderen:

Leeftijdsgroep	geslacht	matrix	waarde	jaar
Adolescenten	mengstalen	serum	<DL	2003

Van Den Heuvel et al., 2007

Internationale vergelijking:

Steunpunt Milieu en Gezondheid, Humane Biomonitoring 2007-2011
VITO - september 2008

Tabel: Bisphenol A

Referentie	Matrix	Studeerpopulatie	N	Leeftijd	Geslacht	meeteenheid	gemiddelde	SD	Mediaan	Min	Max	P10	P25	P50	P75	P90	P95	re-LOD(%)	Analyse methode	Detectielimiet	Land/regio	Jaar				
Calafat, 2005	urine	algemene bevolking	394	< 50jr		µg/l spoturine	1,33						0,22	0,58	1,28	2,46	4,1	5,18	95	GC/MS	0,1 µg/l	US				
						µg/g creatinine	1,36					0,23	0,7	1,32	2,58	3,88	7,95									
						µg/l spoturine	1,43																			
						µg/g creatinine	1,34																			
						µg/l spoturine	0,99																			
Schroeder, 2002	plasma	zwangere vrouwen	37	33j(22-44)	vr	ng/ml plasma	4,4	3,9	3,1	0,3	18,9		1,8		7,1				GC/MS	0,01	Duitsland	2000-2001				
		navelstrengbloed	37	0jr	m (24)-v(13)	ng/ml plasma	2,9	2,5	2,3	0,2	9,2		1,1		5,2											
		placenta	37	33j(22-44)	vr	ng/g	11,2	9,1	12,7	1	104,9		3,6		22,5											
Izumi, 2002	serum	rikt-zwangere vrouwen	30		vr	ng/ml	2	0,8											Elisa	0,5 ng/ml	Japan					
		zwangere	37		vr	ng/ml	1,5	1,2																		
		hoopzwangere	37		vr	ng/ml	1,4	0,9																		
		navelstrengbloed	32	0jr		ng/ml	2,2	1,8																		
Tan, 2003	plasma	navelstrengbloed	180	0jr		ng/ml			<LOD	4,05							88	GC/MS	0,05	Malaysia						
Takeuchi, 2004	serum	healthy non-obese	19	27,5±0,7	vr	ng/ml	0,71	0,09											Elisa		Japan					
		healthy obese	7	28,8±2,0	vr	ng/ml	1,04	0,09																		
		hyperprolactinemia	7	27,5±2,6	vr	ng/ml	0,83	0,12																		
		hypothalamic amenorrhea	21	25,1±1,0	vr	ng/ml	0,84	0,1																		
		PCOS non-obese (polycystic ovary syndrome)	13	26,5±1,5	vr	ng/ml	1,05	0,1																		
PCOS obese (polycystic ovary syndrome)	6	24,7±1,9	vr	ng/ml	1,17	0,16																				
Takeuchi, 2002	serum	gezonde vrouwen	14	28,7±0,7	vr	ng/ml	0,64	0,1											Elisa		Japan					
		PCOS vrouwen	16	25,7±1,4	vr	ng/ml	1,04	0,1																		
		gezonde mannen	11	29,4±1,1	m	ng/ml	1,49	0,11																		
Ito, 2001	serum		5			ng/ml	0,32											HPLC-ED	0,5 µg/ml	Japan						
Sajki, 1999	plasma	algemene bevolking	21	30-50	v(12)-m(9)	ng/ml	0,33	0,54		0	1,6								HPLC-MS	0,2 ng/ml	Japan					
			12		v(12)-m(9)	ng/ml	0,33	0,54		0,38	1															
			9		m	ng/ml	0,59	0,21																		
Sugita-Ogasawara, 2005	serum	patient	45	31,6±4,4	vr	ng/ml	2,59	5,23	0,71	0,22	29,43								Elisa		Japan					
		control groep	32	32,0±4,6	vr	ng/ml	0,77	0,38	0,705	0,2	1,58															
Yamada, 2002	serum	zwangere vrouwen	200	36,0±0,4	vr	ng/ml			2,24	0,63	14,36	1,13	1,55	2,24	3,94	6,63			Elisa	0,2 ng/ml	Japan	1989-1998				
Kuroda, 2003	serum	zwangere vrouwen	9		vr	ppb	0,46	0,2	0,43	0,21	0,79								HPLC	0,04 ppb	Japan					
		navelstrengbloed	9	0jr		ppb	0,62	0,13	0,64	0,45	0,76															
		patienten	21		vr	ppb	0,46	0,2	0,44	0,22	0,87															
Yoshimura, 2002	serum	pool's van 5 personen	20			ng/ml	0,54			0,39	0,92							GC/MS	5 µg/ml	Japan						
Tsubum, 2005	serum	mannen		25,7±1,4	m	ng/ml	1,49	0,11													Japan					
		gezonde vrouwen		±0,7	v	ng/ml	0,64	0,1																		
		PCOS vrouwen		±0,7	v	ng/ml	1,01	0,1																		

Referenties:

Maffini MV, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Mol Cell Endocrinol.* 2006 Jul 25;254-255:179-86. Epub 2006 Jun 15. Review.

Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenberg JG and vom Saal FS (1999). Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature* 401: 763-764.

Sakaue M, Ohsako S, Ishimura R, Kurosawa S, Kurohmaru M, Hayashi Y, Apki Y, Yonemoto J and Tohyama C (2001). Bisphenol-A affects spermatogenesis in the adult rat even at a low dose. *J. Occup. Health* 43: 185-190.

Goodman JE, McConnell EE, Sipes IG, Witorsch RJ, Slayton TM, Yu CJ, Lewis AS, Rhomberg LR. *Crit Rev Toxicol.* 2006 May;36(5):387-457

EFSA (2006) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to 2,2-BIS(4-HYDROXYPHENYL)PROPANE (Bisphenol A) Question number EFSA-Q-2005-100 Adopted on 29 November 2006

EFSA (2008) Press Room: EFSA updates advice on bisphenol. http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902017373.htm

European Union (EU) Risk Assessment Report 4,4'-isopropylidenediphenol (Bisphenol-A). 2003.

SCF (2002) Opinion of the Scientific Committee on Food on Bisphenol A (Expressed on 17 April 2002), ref. SCF/CS/PM/3936 Final - 3 May 2002 - http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out128_en.pdf

Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE), European Commission. 2002. Opinion on the results of the Risk Assessment of: Bisphenol A; Human Health Part. May 22, 2002.

Van Den Heuvel, R., Bayens, W., Den Hond, E., Colles, A., Koppen, G. en G. Schoeters (2007) Biomerkermetingen in mengstalen van Vlaams Humaan Biomonitoringsprogramma Milieu & Gezondheid (2002-2006). Vito-rapport 2007/TOX/R/022.

vom Saal, FS and Hughes, C. 2005. An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. *Environ Health Perspect* 113(8):926-933.