

26. november, 2018

## Center for Hormonforstyrrende Stoffer (CEHOS): Notat 2018

Den nye bevilling til Center for Hormonforstyrrende Stoffer (2018-2021) blev givet med fokus på kemikaliers rolle for hormonforstyrrelser hos mennesker. Centret har derfor igangsat flere projekter, som tilsammen adresserer tre vigtige fokusområder med det overordnede formål bedre at kunne beskytte befolkningen mod hormonforstyrrende effekter i fremtiden. De tre prioriterede områder dækker:

- a) Hormonforstyrrelser tidligt i livet og betydning for helbred senere i livet, med fokus på reproduktion, herunder identificering og verificering af tidlige markører
- b) Beskrivelse af virkningsmåder, inklusive nye virkningsmekanismer, som kan føre til hormonforstyrrelser: ny viden til at udvikle bedre testmetoder for identifikation af kemikaliers hormonforstyrrende potentiale hver for sig og i kombination
- c) Kortlægning af befolkningens udsættelse for hormonforstyrrende stoffer: effekt af regulering og identificering af data gaps.

Den hidtidige politiske indsats, herunder bevillingen til CEHOS 2018-21, har gjort det muligt at påbegynde en række aktiviteter, som forventes at frembringe vigtig viden inden for de udvalgte områder. I lyset af CEHOS bevillingens begrænsede størrelse (30 mill. dkr. over 4 år), står vi dog tilbage med en lang række ubesvarede spørgsmål. De sidste 40 år er der i de europæiske befolkninger, herunder den danske, født for få børn til at opretholde befolkningstallet ved fødsler alene<sup>1</sup>. Årsagerne, herunder de hormonforstyrrende stoffers rolle, er fortsat uafklarede. Ud over de netop igangsatte aktiviteter er der derfor fremadrettet stadig behov for en betydelig forskningsindsats:

- Der bør tages initiativ til et humant biomonitoreringsprogram for hormonforstyrrende stoffer med tilknytning til forskningsprojekter på gravide, børn og unge med fokus på hormonforstyrrelser og sygelighed hos børnene.
- Nøglen til at forstå hormonforstyrrelser er at forstå hormoner og hormonforstyrrende stoffers virkemåder, som har vist sig at være langt mere komplekse end tidligere antaget. Udforskning af disse nyopdagede virkningsmekanismer bør derfor opprioriteres.
- Der er behov for udvikling af bedre metoder til undersøgelse af kombinationseffekter hos mennesker.

I det følgende er rationale for de prioriterede fokusområder (a-c) samt de tilsvarende igangsatte aktiviteter kort beskrevet. For mere information om de enkelte CEHOS projekter henviser vi til vores hjemmeside<sup>2</sup>.

### **Hormonforstyrrelser i befolkningen og deres bidrag til de aktuelle reproduktionsproblemer og lave fødselstal**

Ufrivillig barnløshed er et stort samfundsproblem. På trods af udbredt fertilitetsbehandling bliver der hvert år født alt for få danske børn til at opretholde befolkningstallet, og der er allerede i dag ca. 25% færre kvinder i den fødedygtige alder, end der var i 1970'erne. Ny dansk forskning viser at over 20 % af danske mænd aldrig får børn; det er et mørketal, hvor mange af disse er ufrivilligt barnløse. Vi ved dog, at sædkvaliteten hos danske mænd generelt er så dårlig, at omkring 20 % af dagens unge mænd formentlig vil få brug for hjælp for at blive fædre. Der er også andre tegn på, at hormonforstyrrelser påvirker den danske befolkning. Tidligere og tidligere pubertetsudvikling hos danske skolebørn er et faktum; lavere testosteron hos voksne mænd end tidligere er et faktum; flere misdannede kønsorganer hos nyfødte danske børn er et faktum. Sammenholdt med at vi har set en 400 % stigning i forekomsten af testikelkræft, siden

<sup>1</sup> GBD 2017 Population and Fertility collaborators, Lancet 2018; 392:1995-2051.

<sup>2</sup> CEHOS hjemmeside med beskrivelse af igangværende projekter: [www.cend.dk/igangværende-projekter.html](http://www.cend.dk/igangværende-projekter.html)

cancerregisteret blev oprettet i 1943, tegner der sig således et alvorligt billede af reproduktionsproblemer i den danske befolkning. Denne udvikling har vidtrækkende betydning for Danmarks fremtidige demografiske sammensætning. De hurtige ændringer over få årtier viser at miljøfaktorer, inkl. livsstil spiller en stor rolle. Den negative betydning af miljøfaktorer optager også befolkningen, hvilket ses i pressen (f.eks. indslag i TV2 nyhederne 21 okt. 2018<sup>3</sup>). Konsekvenserne af reproduktionsproblemer og hormonforstyrrende stoffer er belyst i talrige videnskabelige undersøgelser<sup>4</sup>.

**I CEHOS har vi i 2018 igangsat en undersøgelse af kønsudvikling og sædkvalitet hos de voksne sønner fra en eksisterende mor-barn fødselskohorte etableret i 1997. Undersøgelsen er vigtig, fordi det vil være første gang, man direkte kan undersøge en voksen mands reproduktive helbred i forhold til data indsamlet fra graviditet og de første leveår. Resultater fra projektet forventes rapporteret fra 2021.**

**Der er i Centret i år også igangsat flere projekter, som i laboratorieforsøg med humane celler og væv og i dyr undersøger effekter af specifikke stoffer på kønsudviklingen. Resultater fra projekterne vil foreligge fra 2019-2021.**

### Data gaps mht. til stoffers hormonforstyrrende egenskaber samt befolkningens udsættelse for hormonforstyrrende stoffer

I oktober 2018 offentliggjordes resultatet af et CEHOS projekt<sup>5</sup>, der havde til formål at prioritere formodede hormonforstyrrende stoffer i forhold til deres risiko for mennesker eller dyreliv. Lister med mere end 7.000 mistænkte, hormonforstyrrende stoffer fra forskellige myndigheder og NGO'er blev gennemgået og kemikalierne prioriterede efter om, der var a) tilstrækkelige data til at vise kemikaliet's hormonforstyrrende egenskaber og b) om der var data tilgængelige mht. befolkningen eller dyrelivets udsættelse for kemikaliet. Projektet viste tydeligt, at for en stor del af de listede kemikalier var der ikke tilstrækkelige data tilgængelig til at foretage en risikovurdering. Der er således et stort data gap for rigtig mange af de kemikalier, der er på markedet i dag; enten fordi de ikke er blevet testet ordentlig for hormonforstyrrende egenskaber, fordi der ikke foreligger data for udsættelse for stofferne, eller begge dele.

### Ny viden om hormoner og hormonforstyrrende stoffers virkemåder

Der er mange tusinde kemikalier i brug og vi mangler viden om hovedparten af dem for at kunne estimere risikoen for befolkningen. Manglende viden om farevirkninger for enkelt-kemikalier er efter vores mening den største flaskehals i den forbindelse. Der er derfor behov for mere basal forskning i stoffernes farevirkninger og virkningsmekanismer – hver for sig og i kombination.

Det er ofte funktionen af kønshormonerne, som kemikalier i vores miljø synes at påvirke; formentlig fordi mange moderne kemikalier er opbygget på samme måde, som de naturlige kønshormoner testosteron og østrogen. For de naturlige kønshormoner ved man, at binding og aktivering af klassiske hormonreceptorer er vigtig for kønsudvikling, pubertet, seksualliv og reproduktion. Men kønshormonerne har også effekter på hjerte, muskler, hjerne samt stofskifte bl.a. via andre, mindre undersøgte mekanismer. I den forbindelse er det tankevækkende, at nedsat frugtbarhed har vist sig at være forbundet med øget sygelighed generelt. For hormonforstyrrende stoffer kan deres effekter heller ikke altid forklares ud fra interaktion med de klassiske hormonreceptorer. Det er vigtigt at oparbejde viden om alternative mekanismer af hormonforstyrrelser for bedre at forstå effekterne og ikke mindst for at kunne benytte relevante tests til at fange disse egenskaber, når man tester kemikalier. Viden om virkningsmekanismer er helt afgørende for, at kunne udvikle nye relevante screeningsmetoder til at teste for kemikaliernes sikkerhed.

<sup>3</sup> Indslag i TV2 nyhederne 21. oktober 2018 som opfølgning på Kronik i Berlingske af Laurits Andreasen. Se også vedlagt bilag 1.

<sup>4</sup> Skakkebaek NE, Rajpert-De ME, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson AM, Eisenberg ML, et al. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiol Rev.* 2016;96(1):55-97

<sup>5</sup> Se rapport og appendix på [www.cend.dk/ed-liste.html](http://www.cend.dk/ed-liste.html)

Flere af de igangværende projekter i CEHOS har fokus på at undersøge virkningsmåder, herunder også nye mekanismer, hvorved kemikalier kan være hormonforstyrrende. Projekterne inkluderer både dyremodeller for effekter på hanlig og hunlig reproduktion, undersøgelser i celler og væv fra rotter og mennesker, samt in silico (computermodellering). Også kombinationseffekter undersøges. Resultater fra disse projekter forventes at rapporteres fra 2019 og frem.

#### Befolkningens udsættelse for hormonforstyrrende kemikalier

De sidste 10-15 års forskning har tydeliggjort, at det humane foster er særligt følsom overfor eksponeringer til hormonforstyrrende stoffer gennem mødrenes eksponering. Desuden er børn før puberteten særligt udsatte for hormonforstyrrelser, som kan give anledning til tidlig brystudvikling. Måling af en lang række stoffer i både urin og serum fra børn, unge og gravide kvinder og i brystmælk har tydeligt vist for de undersøgte stoffer, at stort set hele befolkningen, herunder gravide kvinder, er udsat for adskillige af disse stoffer samtidig.

For mange formodede hormonforstyrrende stoffer har vi dog slet ingen måledata. Dette skyldes både mangel på metoder og midler til at måle stofferne i humane prøver. Der er ikke noget kommercielt incitament i at udføre human biomonitorering, hvorfor hovedparten af den biomonitorering, der foregår i Danmark udføres i akademiske kredse for forskningsmidler. Det burde dog være en samfundsopgave at vide, hvilke skadelige kemikalier, befolkningen er udsat for. Et nyt humant biomonitoreringsprogram bør være tilknyttet undersøgelser af gravide, børn og unge, hvor børn følges op med hensyn til de potentielle skader, som kan være forvoldt af eksponering til kemikalierne før og efter fødslen.

To af de igangværende projekter i CEHOS leverer data på befolkningens udsættelse for hormonforstyrrende stoffer. I det første projekt måles en række phthalater i prøver fra nyfødte og deres forældre. Projektet vil dels give ny viden om befolkningens udsættelse for nogle af de phthalater, som man formoder i stigende grad bruges til at erstatte "ældre" phthalater. Dels vil projektet give information om sammenhæng mellem familiemedlemmers eksponering og dermed give fingerpeg til mulige kilder til eksponering. Resultaterne af phthalatmålingerne forventes at blive rapporteret i starten af 2019. Projektet er tilknyttet en større undersøgelse af de nyfødte gennem første leveår. De kemiske målinger vil således efterfølgende kunne sammenholdes med børnenes vækst, udvikling og kliniske markører.

I det andet projekt undersøges ændringer over tid fra 2009 – 2017 af befolkningens udsættelse for en række phthalater og bisphenoler. De første resultater tyder på, at udsættelsen for nogle af de mest problematiske phthalater er faldet i den danske befolkning over samme periode som stofferne er blevet reguleret. Over samme periode er udsættelse for nogle af de stoffer, som bruges som erstatning for de problematiske phthalater, steget. Ud fra vores nuværende viden er de nye phthalater ikke så problematiske. Reguleringen ser således ud til at have virket og befolkningen i dag er mindre udsat for risiko for hormonforstyrrelser fra phthalater. Vi ser også, at danskerne i dag er mindre udsat for bisphenol A (BPA) end tidligere. Men samtidig ser vi en stigning i udsættelsen for nogle af de bisphenoler, som erstatter BPA, såsom BPF og BPS. De "nye" bisphenoler har tilsyneladende de samme hormonforstyrrende egenskaber som BPA. En ændring i udsættelse for stoffer fra samme stofgruppe medfører således ikke altid mindre risiko. Der regnes stadig på data, som forventes at blive endeligt rapporteret i starten af 2019.

Sikker udfasning og erstatning af problematiske kemikalier er netop emnet for et tredje igangværende CEHOS projekt, hvor en række organophosphat-flammehæmmere bliver karakteriseret mht. deres mulige hormonforstyrrende egenskaber. Organophosphat-flammehæmmere benyttes i stigende grad som erstatning for brommerede-flammehæmmere, fordi de er mindre persistente i miljøet. Men hvor brommerede flammehæmmers toksiske og hormonforstyrrende egenskaber er kendt, er organophosphat-flammehæmmerne endnu ikke grundigt undersøgt mht. mulige hormonforstyrrende effekter.