

CENTER FOR HORMONFORSTYRENDE STOFFER

2008 – 2017

Hvorfor et videncenter for hormonforstyrrende stoffer ?

Beskyttelse af befolkningen og dyrelivet mod hormonforstyrrelser forårsaget af kontakt med kemikalier med hormonforstyrrende egenskaber kræver bedre oplysning og i nogle tilfælde regulering af, eller endda forbud mod, brugen af disse skadelige stoffer.

For at myndighederne kan yde denne beskyttelse og regulere på et videnskabeligt grundlag, kræves viden om hvilke stoffer, der er hormonforstyrrende; hvor meget mennesker og dyr er udsat for disse stoffer; hvordan og hvor vi bliver udsat for dem, samt en bedre forståelse for hvilke skadelige effekter hormonforstyrrelser kan medføre.

Hvordan hormonforstyrrende stoffer virker og identificeres adskiller sig på flere punkter fra mere traditionelt farlige (giftige) stoffer, og det skal tages i betragtning ved fare- og risikovurdering samt regulering.

Det var på denne baggrund at Miljøstyrelsen i 2008 oprettede videncenteret "Center for Hormonforstyrrende Stoffer" med det formål at indsamle og opbygge viden målrettet myndighedernes forebyggende arbejde inden for området hormonforstyrrelser og hormonforstyrrende stoffer.

Der var, og er fortsat, forskningsaktiviteter i gang udenfor centret for at besvare flere af de ovennævnte spørgsmål. Men med etableringen af centret blev der bygget bro mellem forskningsmiljøerne og myndighederne så nye forskningsresultater hurtigt kunne blive omsat til viden målrettet myndighedernes arbejde. Samtidig fik myndighederne via centret en ny kanal, hvorigennem målrettet ny viden kunne efterspørges. Centret trækker således i høj grad på tilgængelige forskningsresultater og faglige ressourcer finansieret via andre kilder.



Rigshospitalet



Danmarks
Tekniske
Universitet



Center for Hormonforstyrrende Stoffer

Center for Hormonforstyrrende Stoffer (CeHoS) er et murstensløst samarbejde mellem Afdeling for Vækst og Reproduktion på Rigshospitalet, Fødevareinstituttet ved Danmarks Tekniske Universitet (DTU) og Biologisk Institut ved Syddansk Universitet (SDU). Holdet bag centret består af forskere med lang erfaring inden for national og international forskning i hormonforstyrrelser og hormonforstyrrende stoffer.

Centret er sammensat med henblik på at skabe stor tværfaglighed og en høj grad af synergi. Tilsammen har personerne bag centret stor erfaring med studier af både mennesker og dyr og undersøgelser i laboratoriet såvel som i naturen. Centret kan således trække på et team som inkluderer bl.a. læger, biologer, toksikologer, kemikere, molekylærbiologer, epidemiologer, statistikere, dyrepassere og laboranter.

Eksperterne i centret er uafhængige universitetsforskere

Der er intet fuldtidsansat personale i centret. Forskere og personale fra de tre partnere i centret tilknyttes opgaver og projekter ad hoc, når deres ekspertise er påkrævet, men er ellers en del af det aktive forskningsmiljø på deres respektive afdelinger og institutter. At centret drives af aktive, uafhængige forskere, som udover deres deltagelse i de videngenererende opgaver i centret også er aktivt involverede i forskning og formidling udenfor centret, har fra starten været et vigtigt koncept i opbygningen af centret.

Centret trækker på aktuel forskning

Baggrunden for den anvendelsesorienterede viden, som CeHoS har genereret til myndighederne gennem de seneste otte år, har i høj grad været interaktionen med forskningsmiljøerne, der er tilknyttet de tre partnere, som udgør centret. Disse forskergrupper har alle deltaget i store danske og internationale forskningsprojekter om hormonforstyrrende stoffer. Samtidig har centrets tilknytning til afdeling for Vækst og Reproduktion på Rigshospitalet og senere afdelingens internationale center for hormonforstyrrelser og hormonforstyrrende stoffer (EDMaRC) gjort det muligt at udnytte tilgængelige data om hormonforstyrrende stoffer hos mennesker og stoffernes effekter hos specielt børn og unge. I CeHoS' arbejde benyttes i høj grad også faciliteter stillet til rådighed af de deltagende institutioner; f.eks. faciliteter til dyreforsøg, laboratorier, analytisk og klinisk apparatur, conference- og mødefaciliteter m.m.

Andre ekspertopgaver: OECD-testguidelines og ekspertkomitéer

Udover arbejdet i CeHoS og partnernes egen forskning er forskerne i centret også involveret internationalt i formidling og videndeling om hormonforstyrrelser og hormonforstyrrende stoffer. Forskerne fra DTU og SDU har igennem flere år i samarbejde med Miljøstyrelsen deltaget som Danmarks nationale eksperter i OECDs¹ arbejde med at udvikle retningslinjer for testning af kemikalier. Forskerne har især spillet en stor rolle i forbedringen af gældende OECD-retningslinjer for testning, så vi i dag har tests, som er bedre til at identificere relevante hormonforstyrrende effekter; noget som der tidligere ikke blev testet for.

Forskerne har også deltaget i andre ekspertarbejdsgrupper med det formål at rådgive myndighederne på EU niveau. F.eks. var forskere fra Rigshospitalet involveret som eksperter i hormonforstyrrelser i forbindelse med EU's WTO handelsdisput med USA om import af kød fra hormonbehandlet kødkvæg, og de deltog i en ekspertarbejdsgruppe om hormonrester i kød under det Europæiskeagentur for Fødevarer sikkerhed (EFSA). I 2017 har forskere fra alle tre partnere i CeHoS deltaget i en række ekspertworkshops arrangeret af EU-Kommissionen med det formål at lægge en strategi for en fremtidig forbedret testning af kemikalier i forhold til hormonforstyrrende egenskaber.

¹The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)



Centret i tal

CeHoS blev etableret december 2008 under en 1-årig kontrakt efter at den nuværende centerledelse vandt et EU-udbud. Centret er efterfølgende blevet forlænget to gange og hver gang efter et nyt offentligt EU-udbud.

Gennemførte videngenererende projekter i CeHoS: 35

Igangværende videngenererende projekter i CeHoS: 6

Bevilling 2008-2009 (13 måneder)

Drift af centret: 700.000 DKK

Projekter i centret: 4.650.000 DKK

Bevilling 2010-2013

Drift af centret: 4.000.000 DKK

Projekter i centret: 14.000.000 DKK

Bevilling 2014-2017

Drift af centret: 4.000.000 DKK

Projekter i centret: 14.000.000 DKK

Den nuværende CeHoS bevilling ophører med udgangen af 2017 og en fortsættelse af centret afhænger af, om der afsættes nye midler på finansloven for 2018.



Hormonforstyrrende stoffer

Begrebet "hormonforstyrrende stoffer" er en samlet betegnelse for en lang række forskellige kemikalier, som har det tilfælles, at de hos dyr og mennesker kan forstyrre funktionen af kroppens egne hormoner eller selv virke som hormoner.

Det er først inden for de seneste 25-30 år, at man er blevet opmærksom på, at mange kemikalier, som vi støder på i vores hverdag, virker hormonforstyrrende. I modsætning til egentlige giftstoffer er de skadelige virkninger af hormonforstyrrelser som regel hverken akutte eller dødelige. Ikke desto mindre kan hormonforstyrrelser have alvorlige konsekvenser for liv og helbred, idet hormoner regulerer mange vigtige funktioner i kroppen.

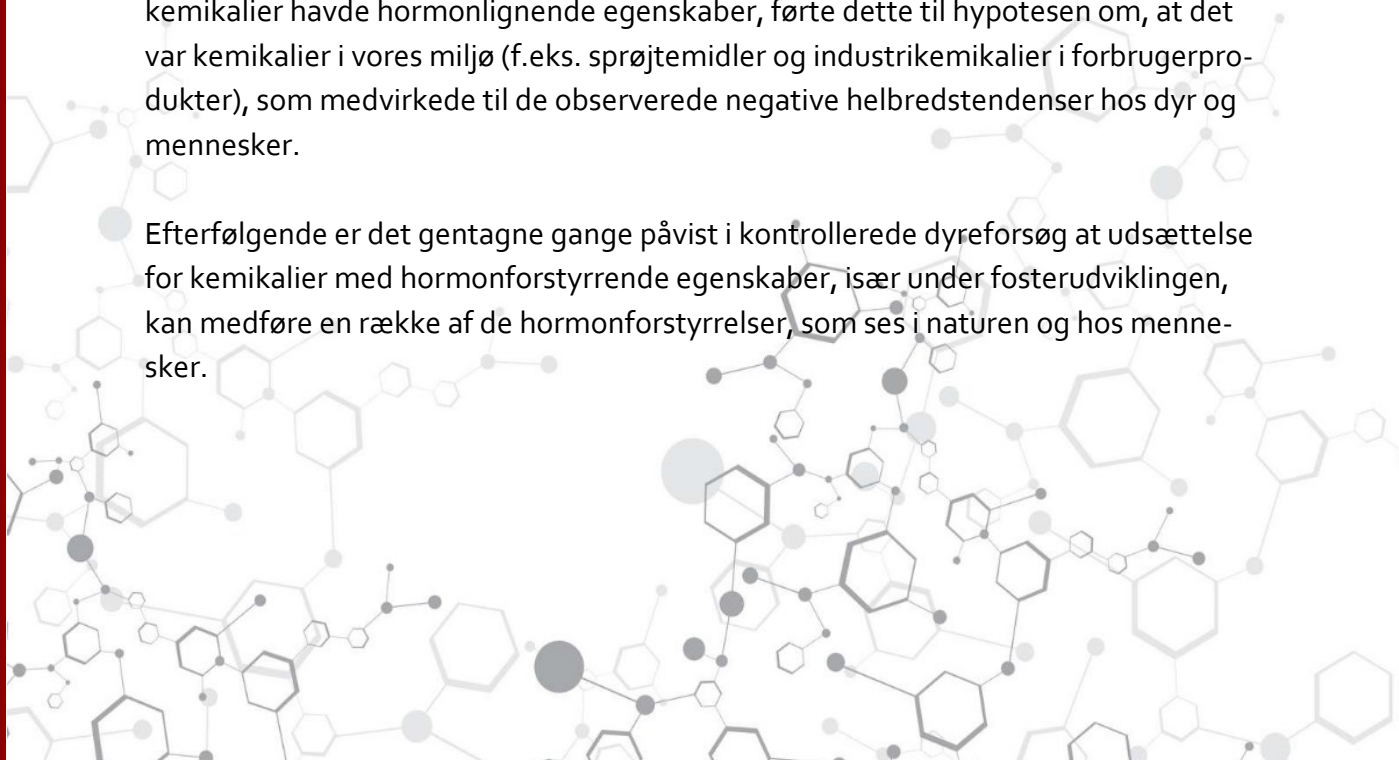
Hormonforstyrrelser hos dyr og mennesker

Det var i første omgang et sammenfald mellem observationer hos mennesker og dyr der henledte opmærksomheden på forekomsten af hormonforstyrrelser i befolkningen. Disse inkluderede:

- en øget forekomst af hormonrelaterede sygdomme hos mennesker såsom nedsat mandlig frugtbarhed, testikelkræft og medfødte misdannelser af kønsorganerne
- et fald i forplantningsevnen og en stigning i misdannede kønsorganer hos visse dyrearter i naturen.

Da man omtrent samtidig i laboratorieforsøg påviste, at en række menneskeskabte kemikalier havde hormonlignende egenskaber, førte dette til hypotesen om, at det var kemikalier i vores miljø (f.eks. sprøjtemidler og industrikemikalier i forbrugerprodukter), som medvirkede til de observerede negative helbredstendenser hos dyr og mennesker.

Efterfølgende er det gentagne gange påvist i kontrollerede dyreforsøg at udsættelse for kemikalier med hormonforstyrrende egenskaber, især under fosterudviklingen, kan medføre en række af de hormonforstyrrelser, som ses i naturen og hos mennesker.





Hormoners rolle

Mange vigtige kropsfunktioner såsom vækst og kønsudvikling, hjerneudvikling, kønsdrift, forplantningsevne, stofskifte, appetitregulering, muskel- og knogleopbygning, reguleringen af kropstemperatur, hårvæksten m.m. er reguleret af hormoner.

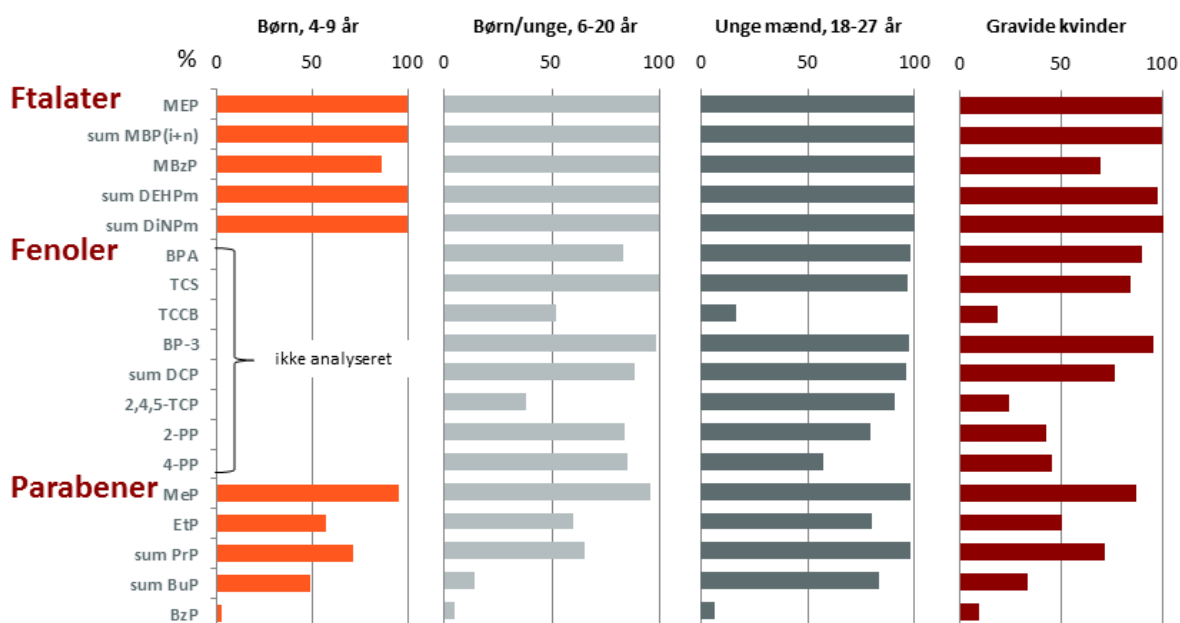
I fostertilstanden, når organerne udvikles, er det særlig vigtigt, at kroppen får de rette signaler fra hormonerne i de rette doser og på det rigtige tidspunkt. Hormonforstyrrelser på dette tidlige tidspunkt i livet kan give varige mén for resten af livet og som måske endda overføres til næste generation.

Udbredt brug af kemikalier med hormonforstyrrende egenskaber

Efter at hormonforstyrrende stoffer kom på dagsordenen i starten af 1990'erne er mange flere kemikalier blevet identificeret som hormonforstyrrende eller mistænkt for at være det. Disse omfatter kemikalier, som har været brugt eller fortsat bruges i en lang række forbrugerprodukter f.eks. tøj, møbler, rengøringsmidler, maling, emballage og personlige plejeprodukter eller som ukrudts- og skadedyrsmidler. Det er mere reglen end undtagelsen, at vi udsættes for flere af disse stoffer på samme tid.

Det anslås, at de kendte kemikalier med hormonforstyrrende egenskaber muligvis kun udgør toppen af isbjerget, og at der findes mange – formentlig hundredevis – af kemikalier, som har de samme egenskaber, men som endnu ikke er undersøgt.

Procent målte urinprøver, hvor følgende kemikalier blev fundet (2006-2012 prøver)



Figuren er baseret på data fra: Frederiksen et al. *Reproduction* (2014) 147:555–65. Human urinary excretion of non-persistent environmental chemicals: an overview of Danish data collected between 2006 and 2012

Centrets opgaver og resultater

Ved etableringen af CeHoS i 2008 var flere kemikalier identificeret som mulige hormonforstyrrende stoffer. Men man vidste ikke, i hvor høj grad befolkningen var udsat for disse stoffer, og om der var sammenhæng mellem menneskers udsættelse for stofferne og forekomsten af sygdomme og tilstande forårsaget af hormonforstyrrelser. Der var også et behov for at danne et overblik over graden af hormonforstyrrelser hos dyr i naturen i Danmark, idet flere udenlandske undersøgelser viste at reproduktionsorganerne hos bl.a. fisk og snegle var påvirkede af hormonforstyrrende stoffer i deres omgivelser. Endelig var der også stor uvidenhed om, hvordan hormonforstyrrende kemikalier virker; både hver for sig men også i kombination med hinanden.

Blandt de opgaver og resultater som centret gennem årene har bidraget med kan kort nævnes:

- ny viden om den danske befolknings udsættelse for en række hormonforstyrrende kemikalier: bl.a. ftalater, bisphenol A, parabener, perfluorerede stoffer, triclosan, benzophenon-3.
- ny viden om konsekvenserne af at blive udsat for flere forskellige hormonforstyrrende stoffer på én gang.
- ny viden baseret på undersøgelser af mennesker og dyr om langtidseffekterne af at være udsat for hormonforstyrrende stoffer tidligt i livet (herunder også i fosterlivet).
- ny viden fra dyreforsøg om effekter af meget lave doser af hormonforstyrrende stoffer tidligt i livet.
- identifikation af nye følgevirkninger af udsættelse for hormonforstyrrende stoffer f.eks. for brystudvikling, sædcellers funktion, kvindelig fertilitet og misdannelser hos ålekvabbeyngel.
- identifikation af nye hormonforstyrrende kemikalier f.eks. UV-filtret benzophenon-3.
- ny viden om graden af hormonforstyrrelser i det danske vandmiljø samt udvikling af bedre værktøjer til at monitorere hormonforstyrrelser hos fisk og muslinger.
- udformning af forslag til videnskabeligt baserede kriterier for hvordan et kemikalie kan identificeres som værende hormonforstyrrende og forslag til en testningsstrategi.
- udformning af forslag til hvordan risikovurdering af hormonforstyrrende stoffer kan forbedres.

Emner som aktuelt behandles i CeHoS er bl.a. forslag til risikovurdering af hormonforstyrrende stoffer og herunder forslag til, hvordan man tager højde for samtidig eksponering for flere forskellige hormonforstyrrende stoffer.

Eksempler på projekter i CeHoS

I flere tilfælde er projektresultater, rapporter og viden fra CeHoS blevet brugt direkte af myndighederne i deres nationale og internationale arbejde. F.eks. var det en rapport fra centret, der dannede grundlaget for det forslag til kriterier for hormonforstyrrende stoffer, som de danske myndigheder sendte til EU-Kommissionen som et dansk bidrag til udformningen af kriterier i EU. For at understøtte det danske forslag til kriterier blev CeHoS også bedt om at vurdere 26 formodede hormonforstyrrende stoffer ud fra det danske forslag til kriterier for derved at belyse konsekvensen af det danske forslag. Endelig udarbejdede centret også en rapport over krav til information og tests for bedre identifikation af hormonforstyrrende stoffer. Tilsammen udgjorde de tre projekter en styrkelse af de danske myndigheders internationale arbejde for bedre identifikation af stoffer med hormonforstyrrende egenskaber.

I vurderingen af de 26 formodede hormonforstyrrende stoffer blev det klart, at man for flere af stofferne ikke havde tilstrækkelig viden til at af- eller bekræfte, at de var hormonforstyrrende. Et af disse stoffer var benzophenon-3 (BP-3), et stof som har stor anvendelse pga. dets egenskaber til at absorbere skadelige UV stråler, og som findes bl.a. i solcreme og en række andre kosmetiske produkter. Centrets arbejde med benzophenon-3 er et godt eksempel på hvordan partnerne i centret komplementerer hinanden og arbejder tæt sammen med myndighederne. Foranlediget af Miljøstyrelsen indsamlede CeHoS i 2011-2012 al tilgængelig viden om BP-3 og undersøgte samtidig, om danske børn og voksne havde stoffet i kroppen. Øvelsen viste med al tydelighed, at selvom stoffet er i miljøet og de fleste danskere udsættes for det året rundt, ved vi slet ikke nok om, hvordan kemikaliet kan påvirke mennesker og miljø.

Efter myndighedernes ønske undersøgte centret herefter, hvordan BP-3 påvirker vandmiljøet og mænds fertilitet. Resultaterne viste, at ved fiskelarvers udsættelse for BP-3 blev andelen af voksne hunfisk i forhold til hanfisk højere end normalt, hvilket er en kraftig hormonforstyrrende effekt. Undersøgelser af BP-3s effekter på mænds sædceller viste, at BP-3 kan påvirke sædceller, så deres evne til at finde frem til og befrugte ægget forstyrres. Nu undersøger centret, om der er BP-3 i mænds sædvæske og om stoffet dermed udgør en reel fertilitetsrisiko. Forskere fra centret har også i et internationalt samarbejde vist, at BP-3 kan optages gennem huden fra tøjet; således kan solfiltre brugt i tekstiler også være en kilde til eksponering.

Den opnåede viden indgår i de danske myndigheders arbejde med vurdering af stoffet under EU's kemikalielovgivning REACH. I foråret 2017 blev brugen af BP-3 i kosmetik i EU yderligere reguleret ved at grænsen for den tilladte mængde i solcreme og kosmetik blev nedsat med virkning fra september 2017.



Videndeling

Videndeling er en vigtig del af centrets virke. Udover den regelmæssige dialog med myndighederne har centret ydet fast videndeling via:

- et årligt åbent møde for offentligheden med oplæg om CeHoS' arbejde, om nyt inden for forskning i hormonforstyrrende stoffer og om politikker inden for regulering af hormonforstyrrende stoffer.
- en international videnskabelig workshop hvert andet år, hvor internationale forskere fra hele verden deltager. Disse "Copenhagen Workshops on Endocrine Disrupters" er internationalt anerkendte blandt forskere verden over for stor tværfaglighed og uafhængighed og ikke mindst høj videnskabelig kvalitet.
- gennemgang af ny videnskabelig litteratur om hormonforstyrrende stoffer. Disse rapporter deles ikke bare med myndighederne, men er også tilgængelige for offentligheden på centrets hjemmeside (cehos.dk).

Fremtidige udfordringer

Hormonforstyrrelser er fortsat et problem i befolkningen

Tiltag mod hormonforstyrrende stoffer hjælper. Således ses en nedgang af koncentrationen af visse hormonforstyrrende stoffer i modernælk efter at stofferne er reguleret som følge af andre effekter (f.eks. PCB og sprøjtemidlet DDT). Ligeledes ses en tilbagegang i hormonforstyrrelser i naturen efter at hormonforstyrrende sprøjtemidler er blevet forbudt og rensning af spildevand er forbedret.

Men vi ser stadig en stigende forekomst af sygdomme og tilstande relateret til hormonforstyrrelser hos befolkningen. Så sent som i juli 2017 fremkom således en ny international videnskabelig undersøgelse¹, som viser at sædkvaliteten hos mennesker fortsat ser ud til at falde. Det drastiske fald i sædkvalitet skyldes højst sandsynligt miljøpåvirkninger. De mange hormonforstyrrende stoffer, som findes i menneskers blod, urin og i modernælk er under stærk mistanke. Udover at vores reproduktionssystem er et sårbart mål for hormonforstyrrelser, er også andre organsystemer i søgelyset. Sygdomme relateret til hormonforstyrrelser har store omkostninger for samfundet.

Hundredevis af dagligdagens kemikalier er aldrig testet for hormonforstyrrende effekter

Brugen af ftalater tog fart i 1930'erne og visse reproduktionsskadelige ftalater har været kendt som hormonforstyrrende i mere end 25 år med skadelige virkninger på bl.a. testiklerne og den mandlige kønsudvikling. Det er dog først i 2017, efter at hundredevis af studier er gennemført og millioner af kroner er blevet brugt, at et forslag fra det Europæiske kemikalieagentur i samarbejde med Danmark om at forbyde visse anvendelser af fire af disse ftalater er kommet under behandling i EU.

Der er kun en håndfuld andre kemikalier, som er tilnærmelsesvis så velundersøgte for hormonforstyrrende effekter som ftalaterne. Men bl.a. ud fra laboratorieforsøg og strukturmodellering er det sandsynligt, at mange flere stoffer er hormonforstyrrende. Hvis der for hver enkelt af disse stoffer skal bruges lige så meget tid og lige så mange penge, som der er brugt på ftalaterne for at be- eller afkræfte om de er hormonforstyrrende, har arbejdet ingen ende. Derfor er der et stort behov for at udvikle, validere og implementere hurtigere og billigere metoder til at undersøge om et kemikalie er hormonforstyrrende eller ej.

¹Levine et al. *Human Reproduction Update 2017: Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis.*

Brug for bedre og mere følsomme testmetoder

Testning af om kemikalier er sikre at bruge er ikke nyt; gennem årtier er nye stoffer blevet testet for, om de er giftige, kræftfremkaldende, eller årsag til misdannelser. Tidligere havde man dog ikke fokus på hormonforstyrrende effekter. Selv om nogle følger af hormonforstyrrelser kan opdages af de gængse testmetoder, vil meget blive overset fordi retningslinjer for testning af stoffer slet ikke har taget tilstrækkeligt højde for hormonforstyrrende effekter. Nogle forbedringer er indført, men der kan og bør gøres mere for at forbedre testmetoderne og dermed sikre at hormonforstyrrende egenskaber opdages før nye kemikalier frigives på markedet. Mistænkte stoffer, som allerede er på markedet, bør gentestes med de forbedrede metoder.

Risikovurdering af hormonforstyrrende stoffer – hvad gør vi med kombinationseffekter?

Vores moderne livsstil og vores omgivelser indeholder mange kilder, hvorigennem vi kan komme i kontakt med hormonforstyrrende stoffer. Målinger af kemikalier i prøver fra mennesker viser da også, at vi generelt ikke kun er udsat for ét eller enkelte af denne slags stoffer. Vi er snarere på samme tid udsat for en kombination af en lang række stoffer med hormonforstyrrende egenskaber, dog heldigvis oftest i forholdsvis lave og formodede sikre mængder; i hvert fald hvis stofferne betragtes enkeltvis. Forskere i CeHoS har dog vist, at hormonforstyrrende stoffer påvirker hinandens effekt, når udsættelsen for stofferne sker samtidig. Det er altså ikke nødvendigvis mængden af det enkelte stof, som er skadelig, men den samlede mængde af flere forskellige stoffer, som påvirker det samme hormonsystem. At risikovurdere og regulere ét stof ad gangen vil derfor ikke give tilstrækkelig sikkerhed. De såkaldte kombinationseffekter af hormonforstyrrende stoffer udgør en regulatorisk udfordring. Viden og enighed om, hvordan forskellige hormonforstyrrende stoffer kan grupperes og risikovurderes samlet, er påkrævet.



Målet er bedre beskyttelse af dyr og mennesker mod
hormonforstyrrelser skabt af kemikalier i vores miljø

Forskning målrettet hormonforstyrrelser er stærkt påkrævet

Der er flere forskellige måder, at et kemikalie kan være hormonforstyrrende på. Nogle stoffer efterligner hormonerne og giver dermed falske hormonsignaler. Andre stoffer forhindrer kroppens egne hormoner i at virke f.eks. ved at hæmme dannelsen af hormon, øge udskillelsen eller blokere for at hormonet kan virke.

Vi kender nogle af disse virkemåder, men der er stadig meget at lære. En bedre forståelse for, hvordan kemikalier kan virke hormonforstyrrende, vil gøre os bedre til at udvikle metoder til at opdage disse kemikalieegenskaber og til at udvælge hvilke tidlige effekter, vi skal kigge efter i studier og i testmetoder. Det vil også give vigtig information til at afgøre, hvordan vi kan gruppere forskellige typer hormonforstyrrende stoffer til en samlet risikovurdering.

Udfordringerne ved hormonforstyrrende stoffer kan ikke imødekommes alene ved at samle den viden, vi allerede har. CeHoS' muligheder for fremadrettet at samle viden målrettet myndighedernes arbejde afhænger i høj grad af, at centret fortsat kan trække på resultater og ressourcer genereret via egentlige forskningsprogrammer bl.a. fra det internationale forskningscenter for hormonforstyrrelser og hormonforstyrrende stoffer på Rigshospitalet (EDMaRC) og fra forskningsgrupperne ved afdeling for Molekylær- og Reproduktionstoksikologi på DTU Fødevareinstituttet og ved Biologisk Institut på SDU.

Der er derfor fremadrettet et stort behov for forskningsmidler øremærket til forskning i hormonforstyrrelser og hormonforstyrrende stoffer. Styrkelse af et tværfagligt forskningssamarbejde mellem klinikere, der arbejder med patienter og forsøgspersoner, og forskere, der arbejder med dyre- og celleforsøg, er stærkt nødvendigt.

CENTER FOR HORMONFORSTYRENDE STOFFER

Centerleder: Anna-Maria Andersson

Afdeling for Vækst og Reproduktion
Rigshospitalet, GR 5064
Blegdamsvej 9
2100 København Ø

Telefon: 35455085
Mail: cehos@cend.dk
Website: www.cehos.dk
Twitter: [@cehos_dk](https://twitter.com/cehos_dk)