

COLLEGIUM RAMAZZINI

ENDOKRIN AKTIVE SUBSTANZEN IN DER EUROPÄISCHEN UNION

Das Collegium Ramazzini ist eine internationale wissenschaftliche Gesellschaft, die wichtige Themen der Arbeits- und Umweltmedizin im Hinblick darauf untersucht, wie die Gesundheit geschützt und Erkrankungen verhindert werden können. Benannt ist das Collegium Ramazzini nach Bernardino Ramazzini, dem Begründer der Arbeitsmedizin. Er war von 1682 bis 1714 Professor der Medizin an den Universitäten Modena und Padua. Das Collegium Ramazzini besteht aus 180 Ärzten und Wissenschaftlern aus 35 Ländern, die jeweils als Mitglied gewählt werden. Es verfolgt keine kommerziellen Zwecke.

ABSTRACT

Die Menschen in Europa sind endokrin aktiven Substanzen (Endokrine Disruptoren, ED) natürlicher und synthetischer Art in einem Umfang ausgesetzt, der schädliche Folgen für die Gesundheit hat. Dazu gehören schwerwiegende Auswirkungen wie Hoden-, Brust- und Prostatakrebs, Rückgang der Spermienzahl, Fehlgeburten, Pubertätsstörungen, Missbildungen der Fortpflanzungsorgane, neurologische Störungen, Diabetes und Adipositas. Jüngere Forschungsergebnisse deuten sogar darauf hin, dass die Wirkung von ED an nachfolgende Generationen weitergegeben werden kann. Das Collegium Ramazzini fordert daher dringend neue Testmethoden für chemische Substanzen sowie die Überarbeitung der derzeitigen Ansätze für das Risikomanagement. In Bezug auf das Zulassungsverfahren nach REACH empfiehlt das Collegium Ramazzini bessere Prüfprotokolle und erweiterte Prüfanforderungen, damit auch ED identifiziert werden können, für die sich zurzeit kein sicherer Schwellenwert festlegen lässt. Daher sollte der Geltungsbereich von Artikel 60 Abs. 3 der REACH-Verordnung grundsätzlich auf alle ED als besonders besorgniserregende Substanzen ausgeweitet werden. Für ED müssen strenge, an der schädlichen Wirkung orientierte Berücksichtigungsgrenzwerte verwendet werden. Dabei sollten GLP-Studienⁱ nicht als alleinige Grundlage für die Risikobewertung herangezogen werden; vielmehr müssen sämtliche akademische Forschungsarbeiten berücksichtigt werden, die hohen Qualitätsstandards genügen. Nur so wird die EU dem Vorsorgeprinzip gerecht, das die Allgemeinheit und insbesondere die Menschen am Arbeitsplatz vor solchen besonders schädlichen Wirkungen schützen kann.

ERKLÄRUNG

Endokrin aktive Substanzen (ED) sind synthetische oder natürliche Verbindungen, die das natürliche Hormonsystem im menschlichen Körper stören, welches Wachstum, Entwicklung, Fortpflanzung und den Alterungsprozess steuert, und die auf diese Weise Erkrankungen und Fehlfunktionen auslösen und sich auf das Krebsrisiko auswirken können. Beispiele für synthetische ED sind Phthalate, Bisphenol A, Perchlorate, bestimmte Pestizide, bromierte Flammschutzmittel, bestimmte Metalle und Dioxine. Jedes Jahr werden Millionen Tonnen von chemischen Substanzen mit endokriner Wirkung hergestellt. Ihr Einsatz in Verbrauchsgütern wie Seife, Haarwaschmittel, Parfüm, Elektronik, Textil- und Schaumstoffmöbeln sowie in Plastik ist weit verbreitet. Häufig sind sie als Schadstoffe in der Luft, in Lebensmitteln und im Trinkwasser anzutreffen. Zunehmend gibt es Hinweise darauf, dass die Exposition gegenüber ED bei der Arbeit, beim Lernen, im Wohnumfeld und über Spielzeug ein bedeutendes Ausmaß erreicht hat. Nationale Biomonitoring-Untersuchungen belegen, dass sich im Körper jedes Menschen ED finden.

Die Beweise für die gesundheitlichen Auswirkungen von endokrin wirksamen chemischen Substanzen (ED) wiegen schwer und gewinnen weiter an Gewicht. Mehrere aktuelle Berichte führen die bekannten und wahrscheinlichen Wirkungen dieser Substanzen auf, wie zum Beispiel ein erhöhtes

Risiko für Hoden-, Brust- und Prostatakrebs, Rückgang der Spermienzahl, Verweiblichung männlicher Föten im Mutterleib, Fehlgeburten und verkürzte Schwangerschaftsdauer, vorzeitige Pubertät, Missbildungen der Fortpflanzungsorgane, neurologische Störungen, Diabetes und Adipositas. In den frühen Lebensphasen (fetale und neonatale Phase sowie Kindheit) ist die Anfälligkeit für durch ED ausgelöste Erkrankungen besonders hoch. Expositionen mit ED in jungem Alter können Erkrankungen in der Kindheit und auch im späteren Leben auslösen. Außerdem kann die Einwirkung von ED nachfolgende Generationen beeinträchtigen, etwa durch Veränderungen der Genexpression in Geschlechtszellen (Eizellen und Spermien).

Die Europäische Union überarbeitet zurzeit ihren Umgang mit ED. Das Europäische Parlament hat eine EntschlieÙung verabschiedet, in der die Notwendigkeit unverzüglicher Maßnahmen zum Schutz der öffentlichen Gesundheit im Sinne des Vorsorgeprinzips betont und eine Verringerung der Exposition sowie Verbesserungen des regulatorischen Systems in der EU verlangt werden. Mehrere EU-Mitgliedstaaten haben verschiedene Verwendungsformen von ED bereits verboten oder eine solche Absicht bekundet. Diese Entscheidungen zum Schutz der öffentlichen Gesundheit beruhen auf bereits vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen. Momentan werden Kriterien für die Identifizierung und Bewertung von ED entwickelt, die in allen einschlägigen EU-Vorschriften Anwendung finden sollten. Der Auftrag zur Erstellung dieser Kriterien ist in der Pestizidverordnung und der Biozidverordnung (1107/2009 und 528/2012) festgelegt. Bis Dezember 2013 müssen die Kriterien entworfen (für Pestizide) bzw. verabschiedet (für Biozide) werden. Die Gesetze über Pestizide und Biozide enthalten eine Einstufung für Berücksichtigungsgrenzwerte, die (mit wenigen Ausnahmen) ED ausschließt. Auch bei der Überarbeitung des REACH-Zulassungsverfahrens muss entschieden werden, wie mit ED umgegangen werden soll und ob eine Wirkungsschwelle bestimmt werden kann oder nicht. Wenn eine Ausweitung des Geltungsbereichs von Artikel 60 Absatz 3 der REACH-Verordnung auf ED gerechtfertigt erscheint, kann die Verwendung von unter die REACH-Verordnung fallenden ED nur dann zugelassen werden, wenn nachgewiesen ist, dass der sozioökonomische Nutzen stärker wiegt als die Risiken für die menschliche Gesundheit oder die Umwelt, und wenn es keine geeigneten alternativen Substanzen oder Technologien gibt.

Angesichts dieser politischen Chancen und des dringenden Handlungsbedarfs empfiehlt das Collegium Ramazzini folgende Maßnahmen:

Verbesserung der Prüfprotokolle und -anforderungen: Die WHO und UNEP kamen vor Kurzem zu dem Ergebnis, dass die international anerkannten und bewährten Testmethoden nur einen beschränkten Teil der bekannten Wirkungen von endokrin aktiven Substanzen erfassen und zur Aufdeckung von endokrinen Wirkungen, die mit vielen Erkrankungen des Menschen in Zusammenhang stehen, ungeeignet sind. Dies vergrößert die Wahrscheinlichkeit, dass schädliche Effekte für Mensch und Tier übersehen werden. Weitere Tests sind erforderlich, damit biologisch bedeutsame Wirkungen erkannt werden, etwa bei niedriger Dosierung oder bei einer Exposition in jungem Alter. Auch nicht monotone Dosis-Wirkungs-Kurven, Auswirkungen von chemischen Gemischen, Einflüsse auf das Verhalten sowie kognitive Folgen werden mit herkömmlichen Toxizitätstests oft nicht erfasst. Zur Generierung geeigneter Daten müssten die Testanforderungen der EU-Gesetzgebung ausgeweitet werden. Wahrscheinlich werden dafür sowohl Tierversuche als auch alternative Methoden erforderlich sein. Versuche mit Sprague-Dawley-Ratten, wie sie bereits für Bioassays zur Karzinogenität und für das „Endocrine Disruptor Screening Program“ der US-amerikanischen Umweltschutzbehörde (EPA) eingesetzt werden, sind offenbar besonders geeignet. Im Hinblick auf eine realistischere Risikobewertung sollte die pränatale Exposition untersucht werden, und die Versuchstiere sollten längerfristig während mindestens 130 Wochen beobachtet werden.

Einbeziehung von akademischer Forschung als Grundlage für die Risikobewertung: Der Staat und die Gesundheitsbehörden sollten sich nicht ausschließlich – und auch nicht vorzugsweise – auf GLP-Studien verlassen. Zu den wissenschaftlichen Nachweisen, die im Sinne einer qualitativ hochwertigen Risikobewertung durch den Staat und die Gesundheitsbehörden ausgewählt werden, müssen akademische Forschungsergebnisse gehören, die im Zuge eines Peer-Review-Verfahrens in anerkannten Fachzeitschriften erschienen und öffentlich zugänglich sind, und zwar zusätzlich zu

Studien, die nach den Grundsätzen „guter Laborpraxis“ (GLP) durchgeführt wurden. Dabei ist zu bedenken, dass es sich bei den GLP-Kriterien lediglich um Mindeststandards handelt, die keineswegs mit hoher wissenschaftlicher Qualität gleichzusetzen sind. Sie sollen Leitlinien für die Laborreinheit, die Behandlung der Tiere und die Protokollführung bereitstellen. Ihre Einhaltung bedeutet nicht automatisch, dass die Forschung von besserer Qualität ist, ein geeignetes Studiendesign zum Einsatz kommt oder die statistische Analyse korrekt durchgeführt wird. Vielmehr sind GLP-Studiendesigns oft stark veraltet: Sie berücksichtigen nicht den aktuellen Stand der Wissenschaft, die sensibelsten Endpunkte der jeweiligen Erkrankung oder den Verlauf chronischer Krankheiten. Der größte Teil der akademischen Forschungsergebnisse hingegen bezieht die jüngsten wissenschaftlichen Fortschritte ein, wird in anerkannten wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht, unterliegt dem Peer-Review-Verfahren und ist öffentlich zugänglich, damit die wissenschaftliche Qualität gewährleistet ist.

Ausweitung des Geltungsbereichs von Artikel 60 Absatz 3 der REACH-Verordnung auf alle ED, die als Substanzen mit sehr hohem Risiko identifiziert wurden: ED müssen als Substanzen eingestuft werden, bei denen kein sicherer Schwellenwert für gesundheitsschädliche Wirkungen festgelegt und keine angemessene Beherrschung der Risiken gewährleistet werden kann. Es wurde nachgewiesen, dass sie auch in den geringsten nachweisbaren Mengen das in der Entwicklung befindliche menschliche Gehirn und die Fortpflanzungsorgane schädigen können; diese schädlichen Mengen liegen – vor allem wenn die Exposition während einer kritischen Entwicklungsphase stattfindet – weit unter den Mengen, die Erwachsenen schaden. Anders als die bisher bekannten Umweltgifte, bei denen das Risiko von Gesundheitsschäden mit dem Expositionsgrad steigt, können endokrine Disruptoren sowohl in niedrigen als auch in hohen Dosen wirken.

Festlegung strenger Berücksichtigungsgrenzwerte aufgrund der Ermittlung schädlicher Wirkungen: Die Ableitung einer als sicher angesehenen Expositionsdosis sowie die Risikobewertung können aus vielen Gründen nicht mit zufriedenstellender Sicherheit erfolgen: Auch bei geringen Dosen treten schädliche Wirkungen auf; es gibt nicht monotone Dosis-Wirkungs-Kurven; eine gleichzeitige Exposition gegenüber zahlreichen chemischen Substanzen, die die gleiche schädliche Wirkung hervorrufen können, ist möglich; die Schäden sind irreversibel; eine Exposition während kritischer Entwicklungsphasen wirkt stärker; manche Erkrankungen treten erst später im Leben auf. Daher sind zur Bestimmung und Bewertung von ED strenge, an der schädlichen Wirkung orientierte Berücksichtigungsgrenzwerte gerechtfertigt.

Anwendung des Vorsorgeprinzips und Reaktion auf frühe Warnzeichen: Das Vorsorgeprinzip rechtfertigt Maßnahmen trotz bestehender Unsicherheiten und dient dazu, bereits auf Grundlage früher Warnzeichen tätig zu werden. Wenngleich die Förderung gezielter Forschung hohe Priorität hat, sollte dieser Bedarf an weitergehender Erforschung die notwendigen politischen und regulatorischen Entscheidungen zum Schutz der öffentlichen Gesundheit nicht hinauszögern. Nach diesem Ansatz genügt es nicht mehr, dass keine Nachweise über Risiken oder schädliche Wirkungen vorliegen, damit bestimmte Technologien als sicher angesehen werden. Der Vorsorgeansatz geht davon aus, dass eine an Tieren hervorgerufene schädliche Wirkung ein verlässlicher Hinweis auf mögliche Schäden beim Menschen ist, sofern nicht mehrere korrekt durchgeführte Untersuchungen mit gutem Studiendesign zu einem anderen Ergebnis führen. Im EU-Vertrag ist das Vorsorgeprinzip festgeschrieben. Auch das Übereinkommen über die Anwendung gesundheitspolizeilicher und pflanzenschutzrechtlicher Maßnahmen der Welthandelsorganisation (WTO) von 1995 erlaubt vorbeugende Maßnahmen „auf der Grundlage der verfügbaren einschlägigen Angaben“.

Verringerung der Exposition: Die möglichen Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit sowie die oben beschriebenen Unsicherheiten bei der Risikobewertung machen deutlich, dass die Exposition gegenüber ED verringert werden muss und dass ED durch ungefährlichere Alternativen ersetzt werden müssen, wann immer solche zur Verfügung stehen.

Messung der Exposition in der EU: Die Bevölkerung, die Arbeitsumgebung und die Menschen am Arbeitsplatz sollten zur Unterstützung und Auswertung der Regulierungsmaßnahmen im Hinblick auf die Exposition gegenüber ED und deren mögliche Auswirkungen untersucht werden. Aktuelle an

Menschen durchgeführte Biomonitoring-Studien aus ganz Europa, bei denen eine begrenzte Anzahl von Biomarkern analysiert wurde, wiesen ED bei Kindern und ihren Müttern nach.

Das Literaturverzeichnis zum Dokument finden Sie unter:

[http://www.collegiumramazzini.org/download/EDs_Recommendations\(2013\).pdf](http://www.collegiumramazzini.org/download/EDs_Recommendations(2013).pdf)

ⁱ „Die Gute Laborpraxis (GLP) ist ein Qualitätssicherungssystem, das sich mit dem organisatorischen Ablauf und den Rahmenbedingungen befasst, unter denen nicht-klinische gesundheits- und umweltrelevante Sicherheitsprüfungen geplant, durchgeführt und überwacht werden sowie mit der Aufzeichnung, Archivierung und Berichterstattung der Prüfungen.“ vgl. http://www.bfr.bund.de/de/gute_laborpraxis_glp_-258.html

Ins Deutsche übertragen im Auftrag von HEAL, November 2013, gefördert von



**Umwelt
Bundes
Amt** 
Für Mensch und Umwelt

Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den AutorInnen.