

# Sichtweisen und Engagement der chemischen Industrie

Ellen Dhein

Verband der Chemischen Industrie

20. April 2010

# Agenda

---

- Endokrine Wirkungen von Substanzen – Hintergrund & aktuelle Situation
- Testverfahren
- Bewertungsstrategien
- Zusammenfassung und Ausblick

# Agenda

---

- Endokrine Wirkungen von Substanzen – Hintergrund & aktuelle Situation
- Testverfahren
- Bewertungsstrategien
- Zusammenfassung und Ausblick

# Endokrine Wirkung von Substanzen - berechtigte Besorgnis?

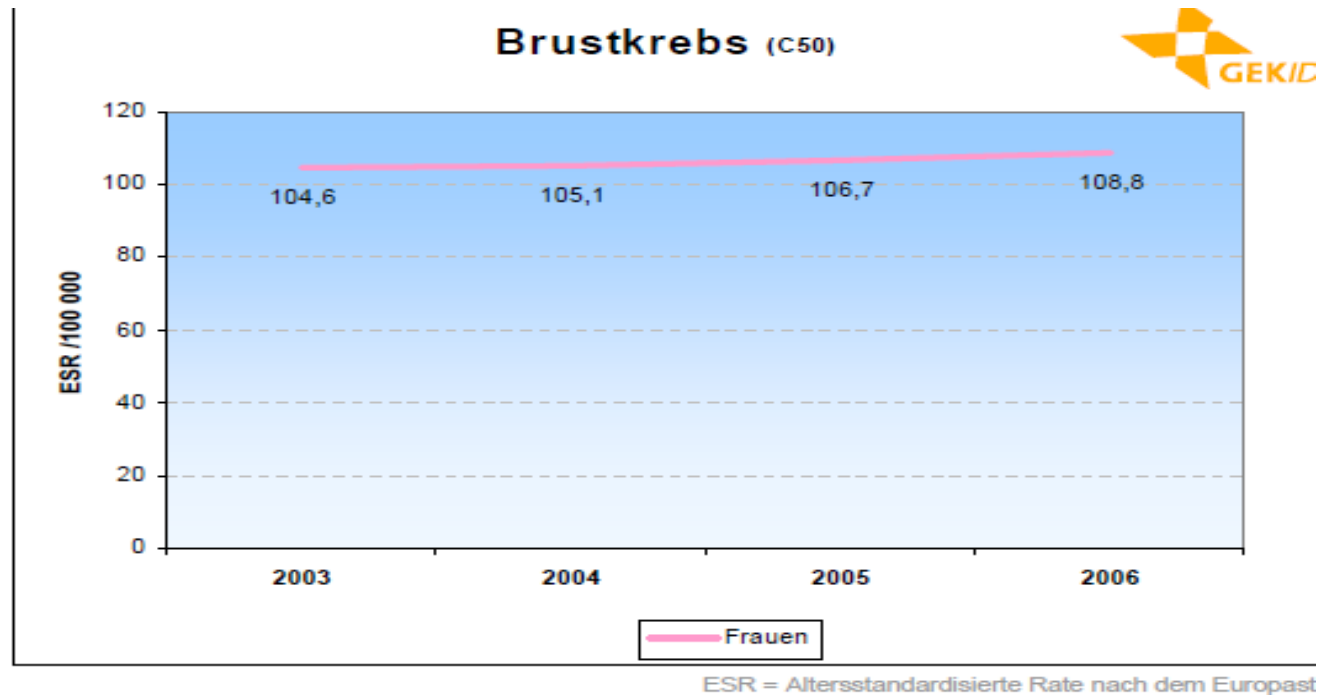


Diskutierte Wirkungen auf Menschen u. a.:

- Rückgang der männlichen Fruchtbarkeit
- Hodenkrebs, Missbildungen der männlichen Genitalien
- Brustkrebs
- Frühpubertät
- Geschlechterverhältnis



# Beispiel: Brustkrebsrate/ Information des Deutschen Krebs-Forschungszentrum DKFZ<sup>1</sup>



## Information des DKFZ zur Krebsstatistik:

- "Vorsorge"-Maßnahmen verstärkt → Tumore werden früher entdeckt
- Melderate an Krebsregister erhöht → breitere Datenbasis

→ Zunahme bedeutet nicht, dass tatsächlich mehr Menschen an Krebs erkrankt sind



# Status epidemiologischer Studien

- Viele epidemiologische Studien...
  - ... basieren auf historischen Daten
  - ... und unterliegen regionalen Schwankungen
  - ... sind in der Aussage nicht konsistent
- IPCS Bewertung<sup>1</sup> : zur Zeit verfügbare Studien erlauben nicht den Rückschluss, dass adverse Effekte beim Menschen auf endokrin aktive Substanzen zurückzuführen sind



## **Konsequenz:**

- keine falschen Rückschlüsse aus jetzigen Studien
- neue Studien unter Berücksichtigung aller etablierten Risikofaktoren
- einheitliche Qualitätskriterien für durchgeführte Studien

# Ursprung endokrin aktiver Substanzen

Beispiele für endokrin aktive Stoffe:

- Natürliche Hormone von Tier und Mensch
- Natürliche Stoffe, z.B. Pflanzeninhaltsstoffe ← Phytoöstrogene
- Synthetische Stoffe, hergestellt aufgrund ihrer hormonartigen Wirkung  
← Arzneimittel
- Synthetische Stoffe ← Industriechemikalien/Pflanzenschutzwirkstoffe

# Endokrin aktive Stoffe – endokrine Disruptoren

## Was ist ein endokrin aktiver Stoff?

- ein Stoff, der eine hormonartige oder hormonähnliche Wirkung hat
- Besonderheit: sensibles Zeitfenster, Regulationsmechanismen

## Was ist ein Endokriner Disruptor?

- „*An endocrine disrupter is an exogenous substance that causes adverse health effects in the intact organism or its progeny, secondary (consequent) to changes in endocrine function.*“ (Weybridge 1996)



- Definition „endokrin aktiver Stoff“ ist keine Aussage über Stärke der Wirkung oder nachteilige Folgen der hormonähnlichen Wirkung
- Definition „endokriner Disruptor“ hat als Kernpunkt Adversität



## Schlussfolgerungen

- Mögliche Gesundheitseffekte müssen ernst genommen werden
- Zur Zeit liefern Studien für den Menschen keinen Hinweis auf Zusammenhänge mit endokrine Disruptoren
- Verständliche, wissenschaftlich recherchierte Informationen für die Öffentlichkeit sind wichtig<sup>1</sup>
- Klare Definition für endokrine Disruptoren ist notwendig

# Agenda

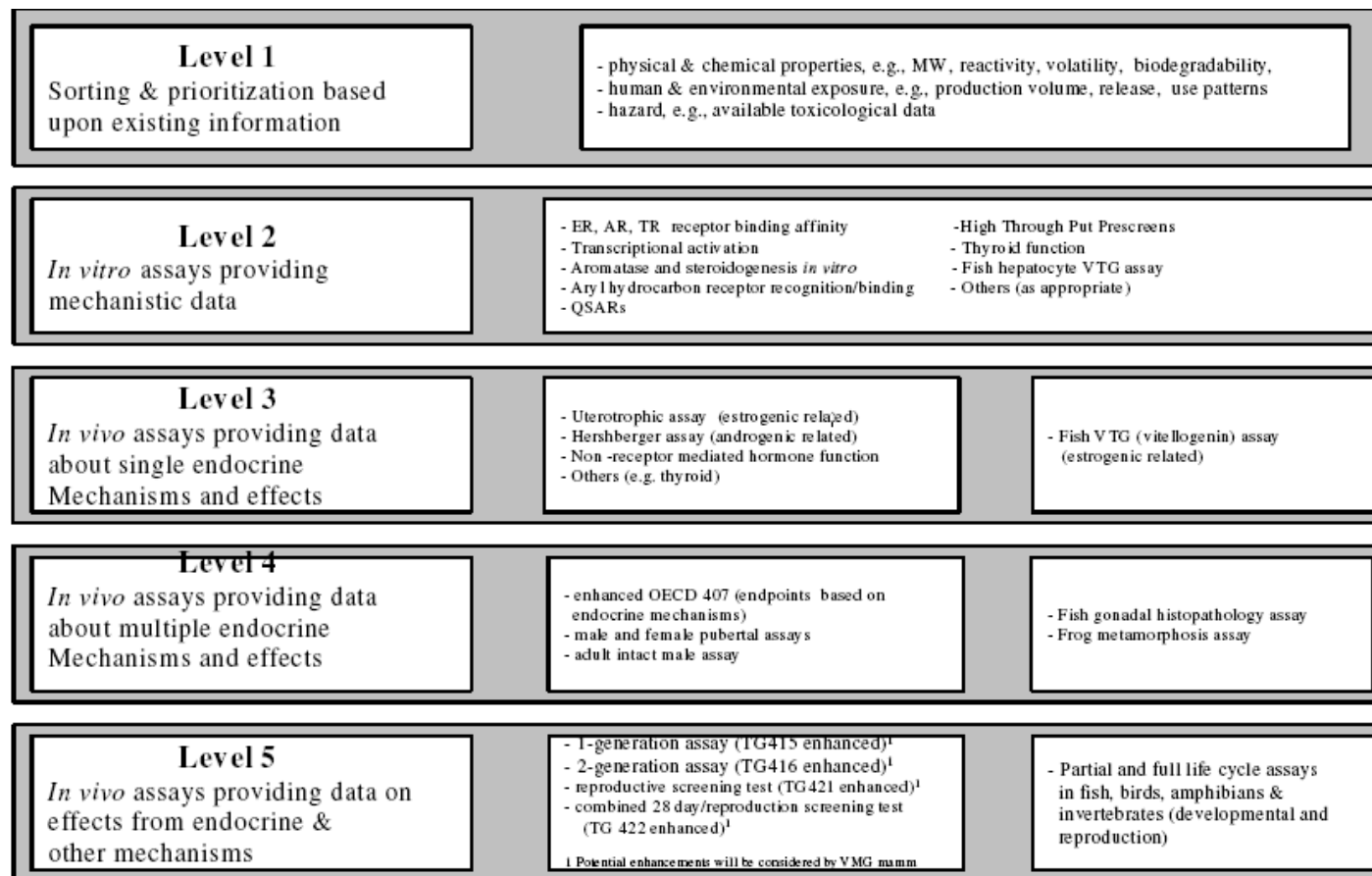
---

- Endokrine Wirkungen von Substanzen – Hintergrund & aktuelle Situation
- **Testverfahren**
- Bewertungsstrategien
- Zusammenfassung und Ausblick

# Entwicklung geeigneter Testverfahren durch die OECD

## OECD Rahmenkonzept:

- Definition verschiedener Stufen zur Bewertung
- Entwicklung geeigneter Testverfahren



# Die chemische Industrie unterstützt geeignete Testmethoden



Der europäische Verband der Chemischen Industrie unterstützt mit seiner Long-range Research Initiative (LRI)<sup>1</sup> die OECD bei der Entwicklung und Harmonisierung von Testverfahren:

- Unterstützung bei insgesamt vier OECD Testvalidierungen:
  - OECD 407 (28 Tage Tox Studie an Raten)
  - OECD 441 Hershberger Assay
  - OECD 440 Uterotropher Assay
  - OECD 38 (21 Tage Fisch Screening test)
- Darüber hinaus beschäftigen sich weitere 14 Studien mit wissenschaftlichen Fragestellungen zum Thema endokrine Aktivitäten



## Schlussfolgerungen

- Toxikologische Testverfahren decken die relevanten Endpunkte ab
- Mittels neuentwickelter Testverfahren können endokrine Aktivitäten angemessen bewertet werden
- Es gibt noch offene wissenschaftlichen Fragen
- Notwendigkeit weiterer Tests sollte wissenschaftlich diskutiert werden



Die Chemische Industrie setzt ihr Engagement fort



# Agenda

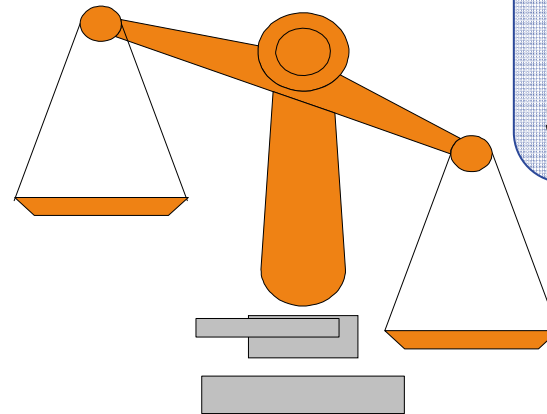
---

- Endokrine Wirkungen von Substanzen – Hintergrund & aktuelle Situation
- Testverfahren
- **Bewertungsstrategien**
- Zusammenfassung und Ausblick

# Mechanistische Studien – toxikologische Studien

## Mechanistische Studien Screening Studien

z.B. (Anti-)Oestrogenität ?  
z.B. (Anti-)Androgenität ?



## Toxikologische Studien

Reproduktion  
Systemische Toxizität



## Beispiel: EU-Bewertung

- EU Kommission: Aus einer Prioritätsliste mit über 500 Substanzen wurden neun vermutete endokrine Disruptoren und drei natürliche Steroid-Hormone zur vertiefenden Bewertung ausgewählt (WRc-NSF, 2002)<sup>1</sup>
- Bewertung mit allen verfügbaren Daten und einem „weight of evidence approach“ hat **keine** der neun Substanzen als endokrinen Disruptor identifiziert
- Bewertung durch wissenschaftliches Komitee der EU bestätigt (CSTEE, 2003).



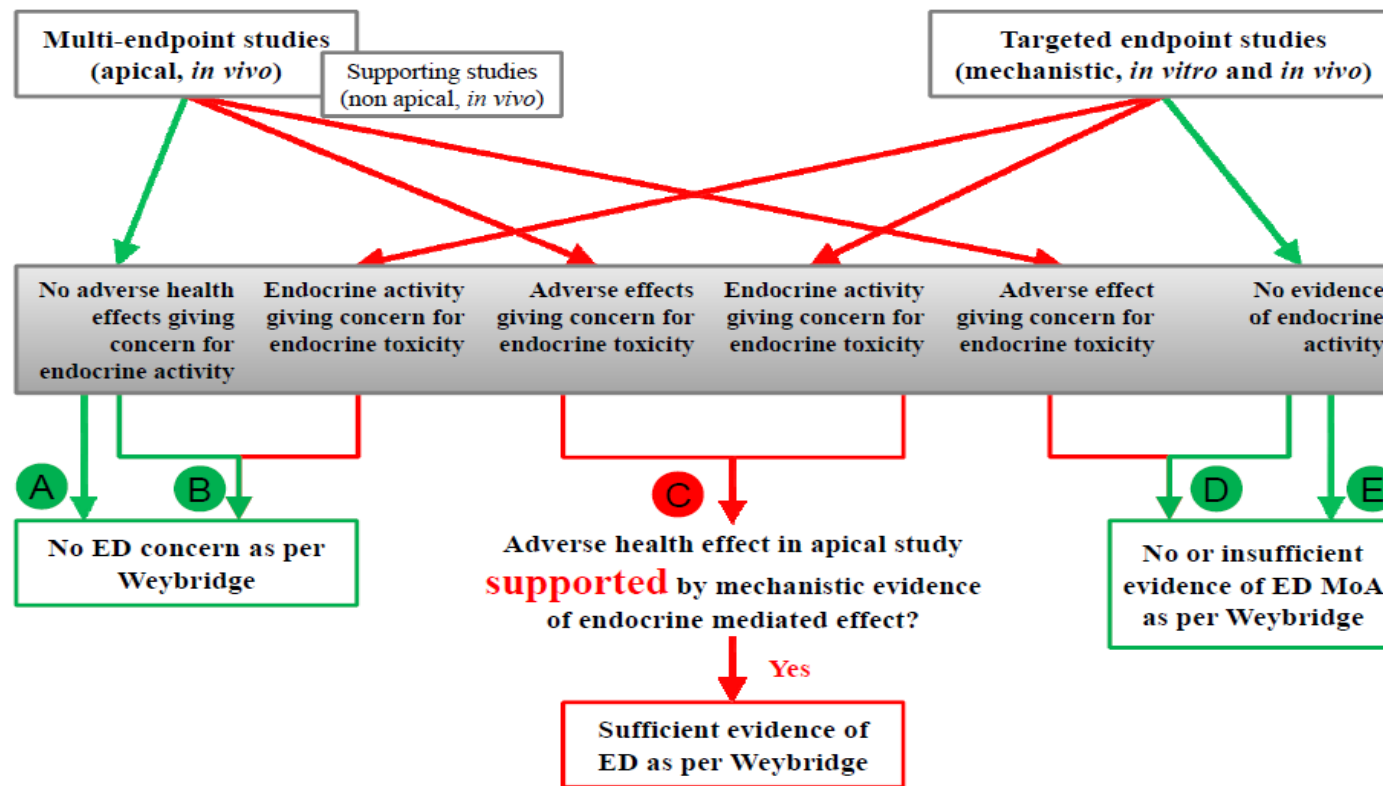
Bewertungsstrategie für endokrine Verdachtsstoffe ist notwendig

1) Kategorie 1 = höchster Level an "Sicherheit"



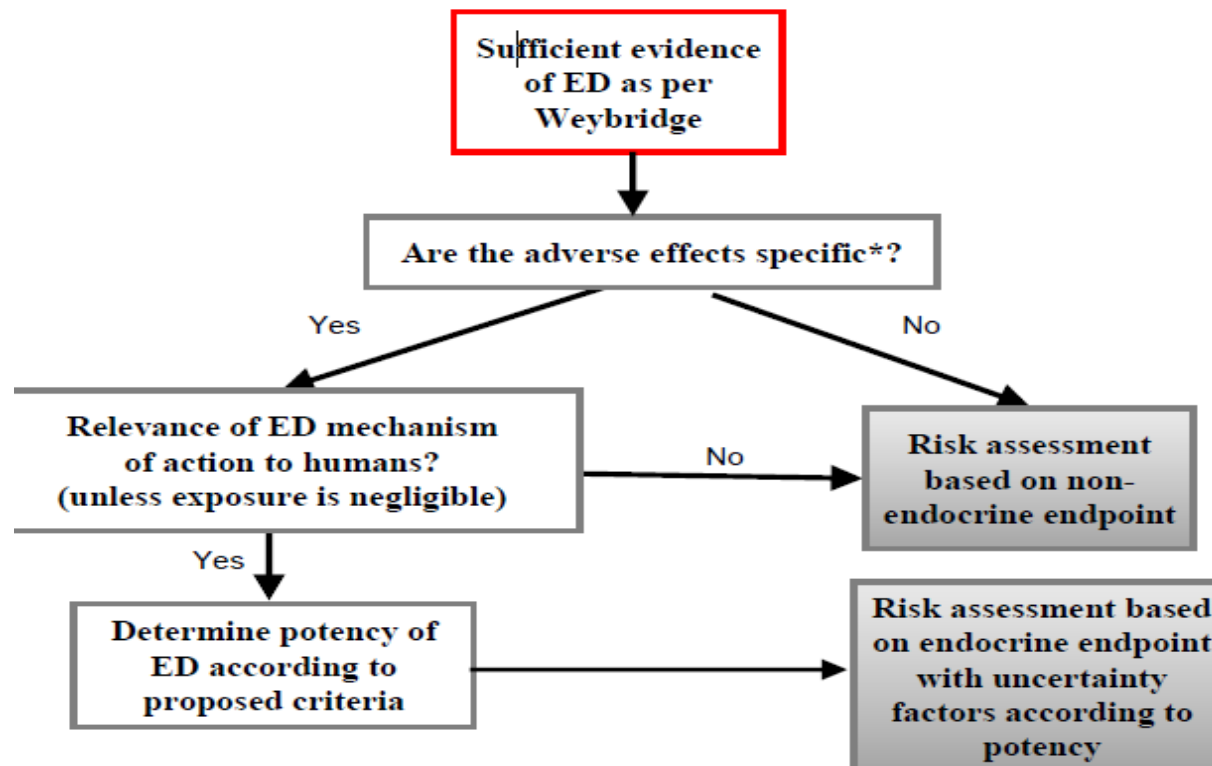
# ECETOC-Ansatz I<sup>1</sup>

- Nur wenn eine *in vivo* Studie adverse Effekte am intakten Organismus zeigt und eine mechanistische Studie einen endokrinen Mechanismus belegt, ist ein endokriner Disruptor nach Weybridge gegeben



## ECETOC-Ansatz II

- Nur wenn der Effekt spezifisch ist, d.h. kein anderer toxischer Effekt bereits bei niedrigeren Dosen wirkt und der gefundene Mechanismus für Menschen relevant ist → Risikobewertung mit endokrinen Endpunkten



## Schlussfolgerungen

- ECETOC Ansatz wurde mit zehn Substanzen erprobt
- Ist eine Substanz als endokriner Disruptor identifiziert, muss über eine Risikobewertung auch die Exposition berücksichtigt werden, um Aussagen zum tatsächlichen Risiko einer Substanz zu liefern



Der ECETOC-Ansatz ist geeignet, um das endokrine Potential von Substanzen zu bewerten

# Agenda

---

- Endokrine Wirkungen von Substanzen – Hintergrund & aktuelle Situation
- Testverfahren
- Bewertungsstrategien
- Zusammenfassung und Ausblick

## Zusammenfassung und Ausblick

- Es gibt beobachtete Gesundheitseffekte, die ernst zunehmen sind; vorschnelle Rückschlüsse auf vermutete Ursachen sind aber nicht sinnvoll
- Geeignete Testverfahren können relevante endokrine Effekte erkennen
- Eine Bewertungsstrategie ist notwendig, um eine Substanz als endokrinen Disruptor zu identifizieren
- Der ECETOC Ansatz ist hierfür ein geeignetes Instrument
- Nur eine Risikobewertung, die auch die Exposition berücksichtigt, kann abschließend Aussagen zum Risiko einer Substanz liefern
- Die angemessene Umsetzung in Regulierungen führt dazu, dass durch die bestehenden Gesetzgebungen Verbraucher angemessen geschützt sind

# Aus dem Alltag nicht mehr wegzudenken – Produkte der chemischen Industrie



Sichtweisen und Engagement der chemischen Industrie

---

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

# Perspectives and Commitment of the Chemical Industry

Ellen Dhein





VCI - Verband der Chemischen Industrie

April 20, 2010



# Agenda

---

-  Endocrine effects of substances - background and current situation
-  Test methods
-  Evaluation strategies
-  Summary and outlook

# Agenda

---

- Endocrine effects of substances – background and current situation
- Test methods
- Evaluation strategies
- Summary and outlook

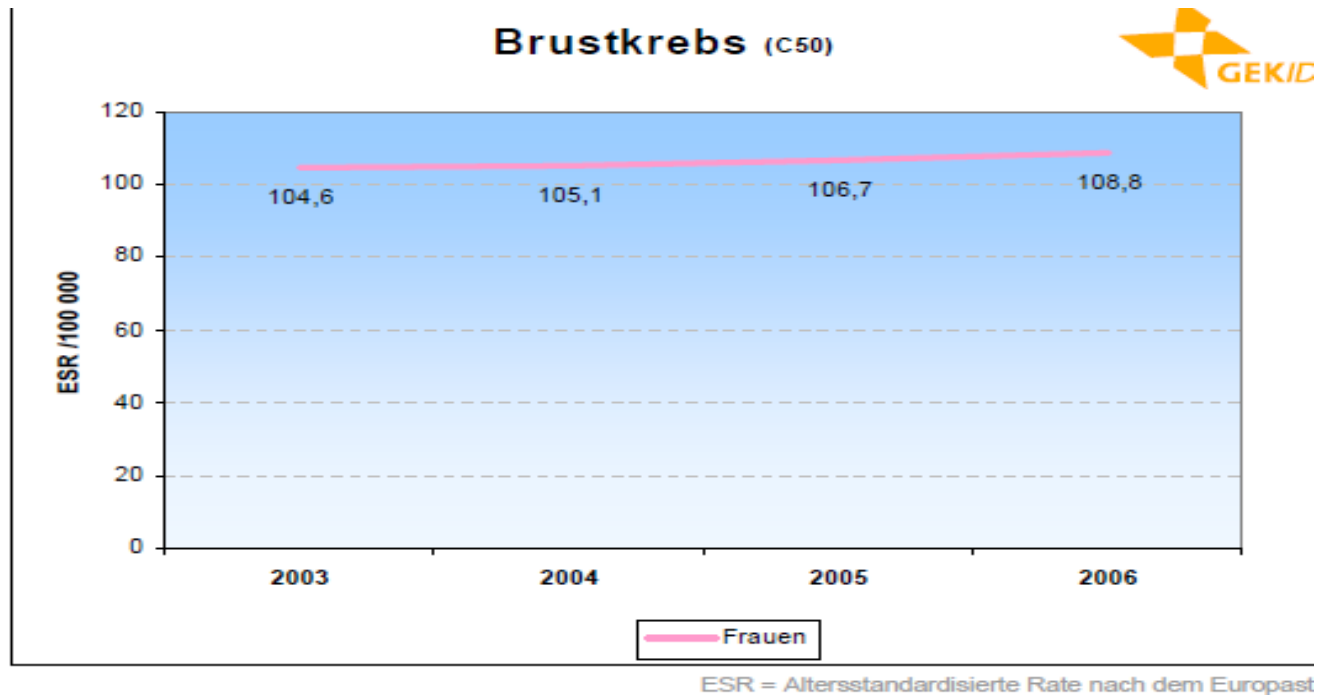
# Endocrine effects of substances – justified cause for concern?



Discussed effects on humans include:

- Decline in male fertility
- Testicular cancer, malformations of the male genitals
- Breast cancer
- Early puberty
- Sex ratio changes

# Example: Breast cancer rate/ Information from the German Cancer Research Centre DKFZ<sup>1</sup>



## Information from the DKFZ cancer statistics:

- Higher screening rates → tumors are detected earlier
- Higher rates of reporting to cancer registry → broader data base

→ Increase does not mean that there are actually more people with cancer

## Status of epidemiological studies

- Many epidemiological studies...
  - ... are based on historical data
  - ... are subject to regional variation
  - ... are not consistent in their conclusions
- IPCS assessment<sup>1</sup> : Currently available studies do not permit the conclusion that adverse effects in humans are attributable to endocrine-active substances



### Consequences:

- No false conclusions from current studies
- New studies taking into account all established risk factors
- Uniform quality criteria for future studies

## Origin of endocrine-active substances

---

### Examples of endocrine-active substances

- Natural hormones from animals and humans
- Natural substances, e.g. plant constituents ← phytoestrogens
- Synthetic substances, developed because of their hormone-like actions  
← pharmaceuticals
- Synthetic substances ← industrial chemicals/agrochemicals

# Endocrine-active substances – Endocrine disruptors

## What is an endocrine-active substance?

- A substance which has hormonal or hormone-like activity
- Special feature: sensitive time window, regulatory mechanisms

## What is an endocrine disrupter?

- *“An endocrine disrupter is an exogenous substance that causes adverse health effects in the intact organism or its progeny, secondary (consequent) to changes in endocrine function.”* (Weybridge 1996)



- Definition of “endocrine-active substance” does not say anything about the strength of the effect or whether the hormone-like action has any negative consequences
- Definition of “endocrine disrupter” is centered on adversity

## Conclusions

- Potential health effects must be taken seriously
- Studies do not currently provide any evidence of connections between adverse health effects and endocrine disrupters in humans
- Inappropriate generation of fears is not justified
- Understandable, scientifically researched information for the public is important<sup>1</sup>
- Clear definition of endocrine disrupters needed



# Agenda

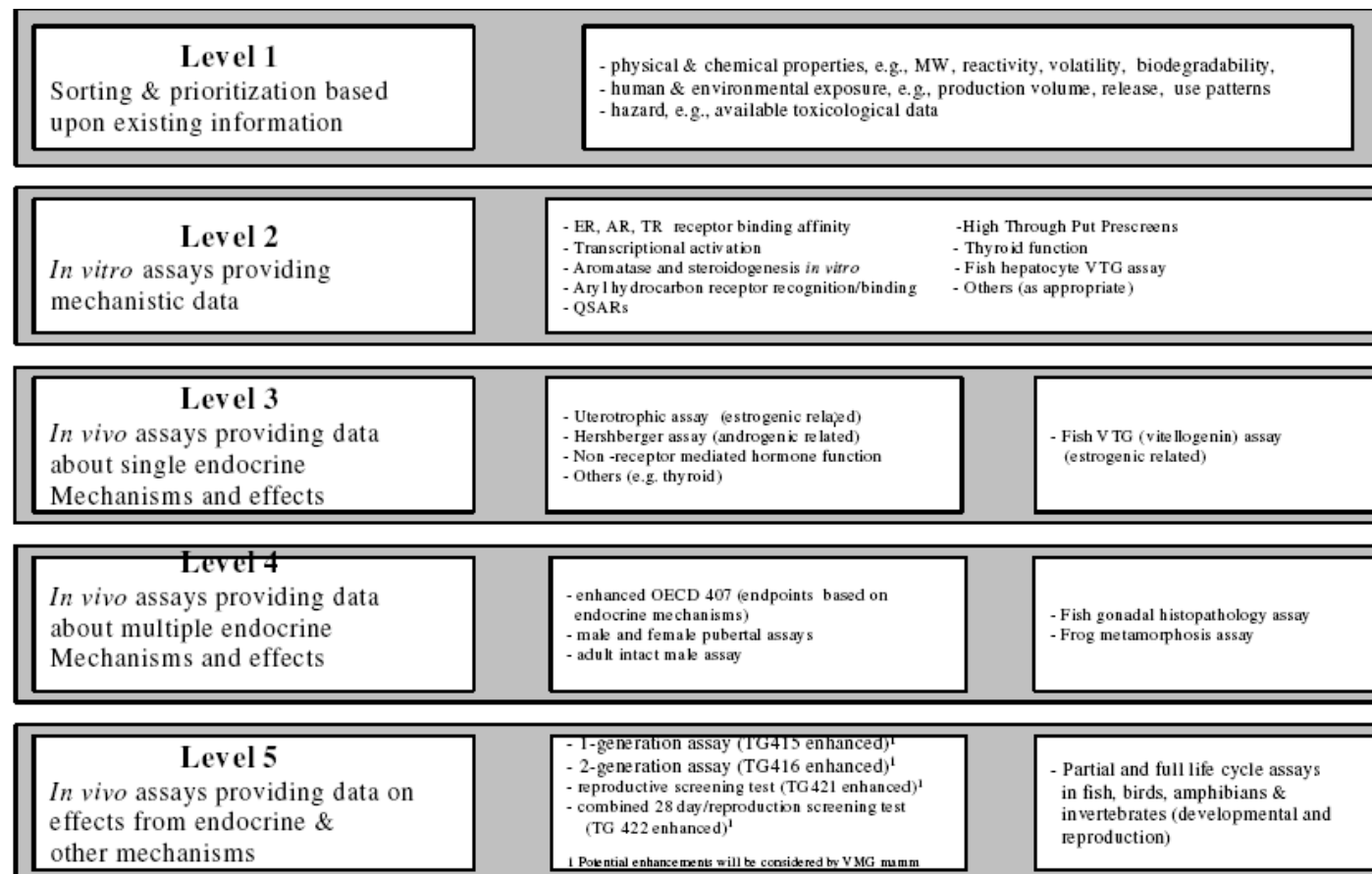
---

- Endocrine effects of substances – background and current situation
- Test methods
- Evaluation strategies
- Summary and outlook

# Development of suitable test methods by the OECD

## OECD conceptual framework:

- Definition of different levels for assessment
- Development of suitable test methods



# The chemical industry supports suitable test methods

With its Long-range Research Initiative (LRI)<sup>1</sup> the European Chemical Industry Association supports the OECD in the development and harmonization of test methods:

- Support with four OECD test validations:
  - OECD 407 (28-Day Oral Toxicity Study in Rats)
  - OECD 441 Hershberger Assay
  - OECD 440 Uterotrophic Assay
  - OECD 38 (21-Day Fish Screening Assay)
- In addition, 14 further studies addressing scientific questions on the topic of endocrine disrupters

## Conclusions

- Toxicological test methods cover the relevant endpoints
- Newly developed test methods permit appropriate assessment of endocrine activities
- There are still open scientific questions
- The need for further tests should be discussed scientifically



The chemical industry remains committed



# Agenda

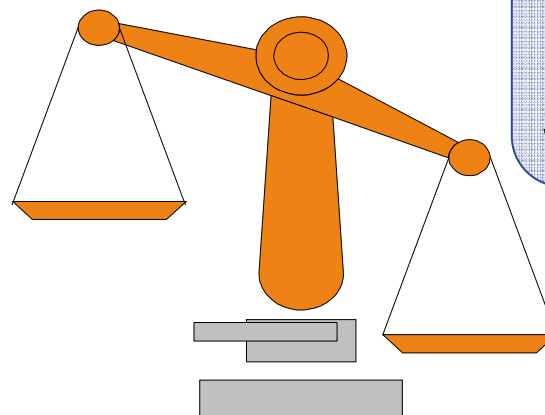
---

- Endocrine effects of substances – background and current situation
- Test methods
- Evaluation strategies
- Summary and outlook

# Mechanistic Studies – Toxicological Studies

## Mechanistic studies Screening studies

e.g. (anti-)estrogenic action?  
e.g. (anti-)androgenic action?



## Toxicological studies

Reproduction  
Systemic toxicity

## Example: EU Evaluation

- EU Commission: From a priority list of more than 500 substances nine putative endocrine disruptors and three natural steroid hormones were selected for further evaluation (WRc-NSF, 2002)<sup>1</sup>
- Evaluation using all available data and a “weight of evidence approach” did **not** identify any of the nine substances as an endocrine disrupter
- Evaluation confirmed by scientific committee of the EU (CSTEE, 2003).

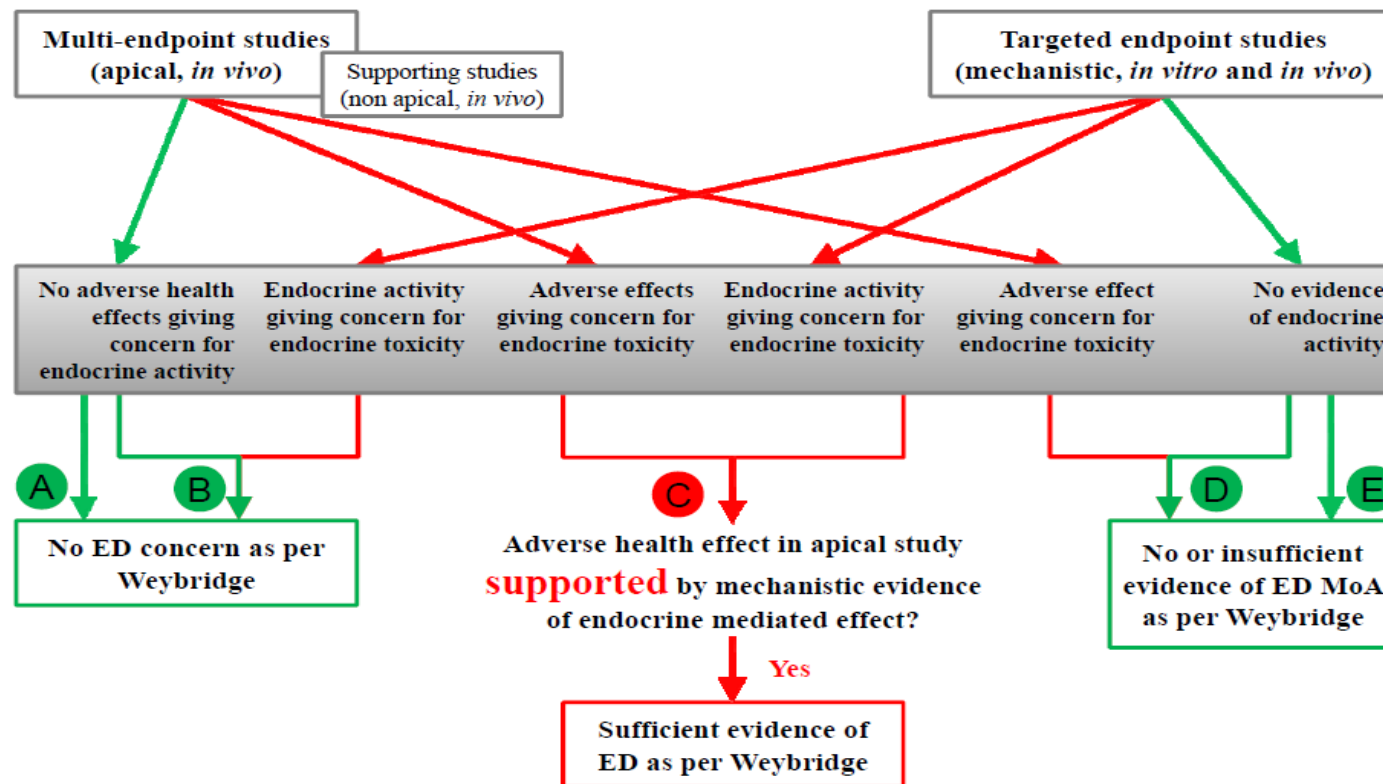


Evaluation strategy for suspected endocrine disrupters needed

1) Category 1 = highest level of “certainty”

# ECETOC Approach I<sup>1</sup>

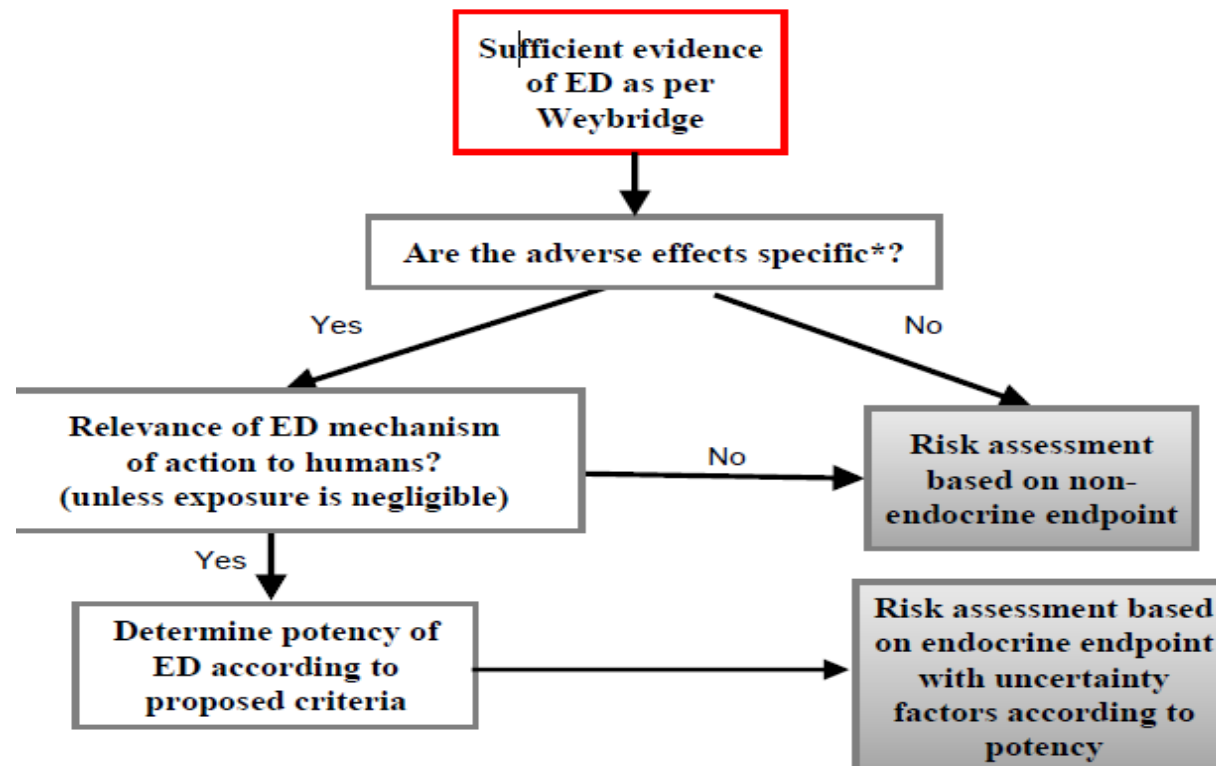
- A substance is only an endocrine disrupter according to the Weybridge definition if an *in vivo* study shows adverse effects in the intact organism and a mechanistic study confirms an endocrine mechanism





## ECETOC Approach II

- Risk assessment based on endocrine endpoints only if the effect is specific, i.e. there is no other toxic effect involved at low doses already, and the mechanism found is relevant for humans



## Conclusions

- ECETOC approach was tested with ten substances
- If a substance is identified as an endocrine disrupter, a risk assessment which also addresses exposure is necessary before conclusions can be drawn about the actual risk of a substance



The ECETOC approach is suitable for evaluating the endocrine potential of substances

# Agenda

---

- Endocrine effects of substances – background and current situation
- Test methods
- Evaluation strategies
- Summary and outlook

## Summary and outlook

- There are observed health effects which have to be taken seriously; however premature conclusions as to putative causes are inappropriate
- Suitable test methods can identify relevant endocrine effects
- An evaluation strategy is necessary in order to identify a substance as an endocrine disrupter
- The ECETOC approach is a suitable instrument for this
- Only a risk assessment in which exposure is also taken into account permits valid conclusions about the risk of a substance
- Appropriate implementation in guidelines leads to appropriate protection for consumers through existing legislation

# Life is no longer imaginable without them – products of the chemical industry



Perspectives and commitment of the chemical industry

Thank you for your attention!