



Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad Nr. 8732

Bisfenol A - blootstelling langs voeding en niet-voeding

In this science-policy advisory report, the Superior Health Council of Belgium provides an expert opinion on the evaluation of the different routes of exposure (dietary and non-dietary) and alternatives to bisphenol A (BPA), especially for children under the age of three.

As BPA is an endocrine disrupting chemical, the report provides some general recommendations such as limiting the exposure of pregnant women.

7 November 2012

1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING

In oktober 2010 heeft de Hoge Gezondheidsraad (HGR) een dringende adviesaanvraag ontvangen van het kabinet van de Minister van Volksgezondheid, alsook dat van de Minister van KMO's, Zelfstandigen, Landbouw en Wetenschapsbeleid over het gebruik van bisfenol A (BPA) in de vervaardiging van materialen die bestemd zijn om in aanraking te komen met levensmiddelen, en vooral die bedoeld voor kinderen jonger dan drie jaar.

Toen schreef de permanente werkgroep VGVV (Voeding en gezondheid, voedselveiligheid inbegrepen) een advies (HGR advies nr. 8697 van 3 november 2010) op basis van de standpunten gepubliceerd door diverse Europese en internationale organen. In dat verslag adviseerde de HGR om de blootstelling aan BPA van kinderen onder de leeftijd van 3 jaar tot het minimum te beperken. Het verslag benadrukte ook dat de wetenschappelijke adviezen van de Europese en internationale organen zich enkel hadden geconcentreerd op de blootstelling aan BPA via de voeding, terwijl de gegevens uit de literatuur erop wezen dat de bijdrage van andere blootstellingswegen mogelijkwijze significant is.

Om deze kwestie grondiger te onderzoeken, heeft de werkgroep VGVV zijn tanden in een nieuw project met betrekking tot BPA gezet, namelijk een beoordeling van de bijdrage van zowel de voeding als andere blootstellingswegen tot de totale blootstelling aan BPA. Ondertussen heeft de Europese Unie (EU) het gebruik van BPA verboden in plastic zuigflessen (het verbod op BPA in zuigflessen is van toepassing sinds 1 mei 2011 voor het vervaardigen en sinds 1 juni 2011 voor de verkoop en invoer in de EU van deze zuigflessen) (EC, 2011b).

De werkgroep VGVV heeft daarom ook beslist om zich te buigen over de wetenschappelijke literatuur over alternatieven voor BPA in plastic zuigflessen: wat zijn deze alternatieven? Wat is hun toxiciteit? Gaan ze met eventuele problemen van migratie gepaard?

Er is thans een aanzienlijk aantal toxicologische en epidemiologische studies gepubliceerd over de hormoonontregelende effecten van BPA. Er zijn opmerkelijke verschillen wat betreft de resultaten van deze studies, zowel met betrekking tot de aard van de waargenomen effecten en, wanneer hierover melding wordt gemaakt, de gehalten waaraan ze voorkomen. Dat heeft geleid tot onenigheid in de wetenschappelijke gemeenschap over de onschadelijkheid van BPA, met als gevolg dat de nationale autoriteiten uiteenlopende beslissingen inzake risicobeheer hebben genomen (WGO, 2011). Verder is de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid (European Food Safety Authority, EFSA) in 2012 begonnen aan een nieuwe risicobeoordeling van bisfenol A met als zwaartepunt de blootstelling van kwetsbare groepen.

De doelstellingen van dit advies zijn daarom als volgt:

- de verschillende blootstellingswegen aan BPA te beoordelen, en vooral de bijdrage van blootstelling via niet-voeding.
- alternatieven voor BPA-afscheidend materiaal te evalueren.
- eventuele tekortkomingen te identificeren die een goede risicobeoordeling van BPA zouden kunnen bemoeilijken, en daarbij het feit dat deze verbinding een hormoonontregelende chemische stof is, in aanmerking nemen.
- rekening te houden met de noodzaak om de blootstelling aan hormoonontregelaars te verminderen.

2. CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

2.1. CONCLUSIES

2.1.1 Risico's van blootstelling aan BPA

Het Franse agentschap voor voedselveiligheid (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, ANSES) heeft onlangs een uitgebreid verslag over de gezondheidseffecten van BPA gepubliceerd (ANSES, 2011a). Op basis van deze beoordeling en andere recente verslagen in de wetenschappelijke literatuur over de toxicologische eigenschappen en mogelijke gezondheidseffecten van BPA is de HGR tot de conclusie gekomen dat gezondheidseffecten onder de huidige waarde voor de toelaatbare dagelijkse inname (TDI), nl. 50 µg/kg lichaamsgewicht per dag, niet kunnen worden uitgesloten. De reden voor deze bezorgdheid heeft te maken met de hormoonontregelende eigenschappen van de verbinding. Er zijn aanwijzingen voor niet-monotone dosis-responsrelaties en voor een bijzondere kwetsbaarheid tijdens bepaalde periodes van de menselijke ontwikkeling, zogenaamde blootstellingsvensters. Voorbeelden hiervoor zijn de foetale ontwikkelingsperiode en de puberteit. Daarom acht de HGR het verstandig om de blootstelling aan BPA en soortgelijke hormoonontregelende chemische stoffen te verminderen, ook onder de huidige TDI. Deze aanbeveling is van bijzonder belang voor zwangere vrouwen en zuigelingen (zie hieronder).

De onzekerheid over de gezondheidseffecten van BPA bij lage dosissen is gedeeltelijk te wijten aan de complexiteit van de epidemiologische studies, waardoor de verkregen resultaten moeilijk te interpreteren zijn. De redenen voor deze complexiteit zijn de volgende:

- BPA kan niet los worden gezien van het mengsel van hormoonontregelende chemische stoffen (HCS'en) waaraan mensen worden blootgesteld.
- door de alomtegenwoordigheid van BPA is er vrijwel geen controlegroep die niet is blootgesteld.

- Er zouden verschillende decennia kunnen verstrijken tussen de foetale en vroege postnatale kritische blootstellingsvensters en laat optredende effecten van BPA, zoals het metabolisch syndroom op volwassen leeftijd.
- Langdurige blootstelling aan BPA is moeilijk te meten omdat deze verbinding een korte halfwaardetijd heeft (BPA wordt na de inname snel gemetaboliseerd), wat betekent dat de beoordeling van BPA-concentraties in de urine enkel een schatting verschaft van de blootstelling gedurende enkele dagen vóór het nemen van de stalen.

2.1.2. Overzicht van de bronnen van blootstelling aan BPA

Op basis van de gegevens in sectie 3 is het duidelijk dat voor de meeste onderzochte populaties blootstelling aan BPA via niet-voedingsbronnen in het algemeen ten minste één orde van grootte lager is dan blootstelling via voedingsbronnen.

Behalve in specifieke gevallen of in geval van beroepsmatige blootstelling, is inname via de voeding goed voor meer dan 90% van de totale blootstelling aan BPA voor bevolkingsgroepen van alle leeftijden. Onder normale omstandigheden bedraagt de blootstelling aan BPA door het inademen van huisstof, via tandmaterialen of opname door de huid na contact met thermisch papier minder dan 5% van de totale blootstelling aan BPA voor zuigelingen, kinderen en volwassenen.

Er zijn een aantal bijkomende bronnen van blootstelling (zoals medische hulpmiddelen) geïdentificeerd, maar over het algemeen is blootstelling aan BPA via niet-voeding minder goed gedocumenteerd dan blootstelling via de voeding.

Wat betreft blootstelling via de voeding, is het blootstellingsniveau in het algemeen lager dan de huidige toelaatbare dagelijkse inname (TDI) van 50 µg/kg lichaamsgewicht/dag (EFSA, 2010). Toch moet erop worden gewezen dat, met uitzondering van zuigelingenmelk, er bij deze gegevens geen rekening wordt gehouden met het bereiden van het voedsel (opwarmen en koken) vóór consumptie. Het bereiden van voedsel in recipiënten gemaakt van polycarbonaat of met een epoxyharsgebaseerde binnenbekleding kan extra contaminatie met BPA veroorzaken.

De gegevens voorgesteld in sectie 3 tonen voorts dat het dankzij biomonitoringgegevens (metingen van de BPA-concentratie in de menselijke urine) mogelijk is om tot een betrouwbare beoordeling te komen van de totale blootstelling van de consument aan BPA (via voeding en niet-voeding). Toch is het nog steeds noodzakelijk om deze gegevens voor populaties van verschillende leeftijdsgroepen (zuigelingen, kinderen en volwassenen) te verzamelen.

2.1.3. Overzicht van de alternatieven voor bisfenol A

Op 28 januari 2011 publiceerde de Europese Commissie (EC) een richtlijn die het gebruik van BPA in zuigflessen beperkte (EC, 2011b). Bovendien vaardigde de EG een verordening uit, nl. Verordening Nr. 321/2011 (EC, 2011c), die bepaalt dat BPA niet mag worden gebruikt voor de vervaardiging van zuigflessen van polycarbonaat voor zuigelingen. Deze beperking is van toepassing met ingang van 1 mei 2011 wat betreft het verbod op de vervaardiging en van 1 juni 2011 wat betreft het verbod op het in de handel brengen en de invoer in de Unie.

Voorts dient erop te worden gewezen dat zuigflessen nog steeds bisfenol S kunnen bevatten, alsook andere verbindingen die soortgelijke hormoonontregelende eigenschappen vertonen (zie sectie 3).

In tegenstelling tot polycarbonaat (PC), het polymeer gesynthetiseerd uit BPA, is er geen diepgaand onderzoek uitgevoerd naar alternatieven voor PC. De volgende alternatieven voor bisfenol A kunnen worden vermeld:

- polyethyleen tereftalaat (PET). Mogelijke problemen in verband met PET-flessen zijn migratie van ftalaten of antimoon naar het voedsel
- polypropyleen (PP). Sommige onderzoekers hebben aangetoond dat er bioactieve verbindingen worden uitgelooft.
- 2,2,4,4-tetramethylcyclobutaan-1,3- diol, een alifatische diol die wordt gebruikt als monomeer voor de synthese van Tritan copolymeer. De specifieke migratielimiet (SLM) bedraagt 5 mg/kg (EC, 2011a).
- poly(oxy-1,4-fenyleensulfonyl-1,4-fenyleen), bekend als polyethersulfon (PES), en polypoly(oxy-1,4-fenyleen- ether-ether-sulfon), bekend als polyfenylsulfon (PPSU). Er werd aangetoond dat kleine hoeveelheden difenylsulfon migreren naar de voedselsimulant, weliswaar duidelijk onder de wettelijke grenzen (SLM = 0,05 mg / kg), (EC, 2011a)
- siliconen. In de literatuur zijn ook meldingen te vinden over migratie van siloxanen naar voedsel.

Tot slot is het belangrijk te benadrukken dat elk van deze nieuwe of bestaande alternatieve materialen zou moeten worden beoordeeld naar een passende functionaliteit en veiligheid met behulp van de meest recente methodologie en wetenschappelijke kennis, zoals het geval begint te zijn voor BPA.

2.2. AANBEVELINGEN

2.2.1. Aanbevelingen voor een relevante risicobeoordeling voor BPA

Verschillende kenmerken van BPA verdienen speciale aandacht. Het zijn immers deze eigenschappen die het bijzonder moeilijk maken om een betrouwbare risicobeoordeling te maken.

Het belangrijkste feit waarmee rekening moet worden gehouden is dat BPA behoort tot de categorie van de hormoonontregelende stoffen. Het is in staat om te interageren met de receptoren voor oestrogenen en androgenen, schildklierhormonen, de peroxisoom proliferator-geactiveerde receptor- gamma (PPAR γ) en de G-eiwit-gekoppelde receptor GPR30. Sommige hormoonontregelende chemische stoffen (HCS'en), waaronder BPA, staan bekend om hun "onconventionele" toxische effecten. Deze effecten treden op bij lage dosissen, die onder vooraf vastgestelde ADI- of TDI-waarden liggen, welke geen rekening houden met hormoonontregelende gebeurtenissen. Daarnaast zijn in toxicologische studies effecten vastgesteld die het gevolg zijn van niet-monotone dosis-responsrelaties (Vandenberg et al., 2012). Ook kunnen toxische effecten optreden bij kinderen of volwassenen, afhankelijk van de specifieke blootstellingsvensters, vooral wat betreft de blootstelling in de baarmoeder (Diamanti-Kandarakis et al., 2009). Bovendien kan de combinatie van verscheidene HCS'en leiden tot effecten die niet louter additief zijn.

Een ander probleem is dat BPA gemakkelijk gemetaboliseerd wordt, wat betekent dat er een constante wisselwerking is tussen het opnemen en elimineren van BPA door het menselijk lichaam. De uitdaging bestaat erin om te kunnen bepalen of het mogelijk is om onder zulke dynamische omstandigheden een oorzakelijk verband te leggen tussen blootstelling aan BPA en gezondheidseffecten (op korte/ lange termijn). Daarom moeten bepaalde voorzorgsmaatregelen worden genomen bij het ontwerpen van biomonitoringcampagnes of protocollen voor epidemiologische studies. De volgende punten vergen een bijzondere aandacht:

- Bij het selecteren van de doelpopulatie in biomonitoringstudies, dient een representatieve steekproef uit de volgende groepen te worden gekozen en verschillen in levensstijl en eetgewoonten te worden geïdentificeerd.
 - i) volwassenen, tieners, zuigelingen, baby's en vroeggeboren baby's.
 - ii) mannen en vrouwen;

- iii) zwangere vrouwen;
- iv) vruchtbare en onvruchtbare mannen en vrouwen ;
- v) etnische groepen.

Biomonitoringgegevens zijn vooral nodig voor zuigelingen en zwangere vrouwen.

- Wegens de snelle uitscheiding van BPA via de urine, is het noodzakelijk om strategieën te ontwikkelen om de problematiek van de zeer variabele BPA-concentraties in spot-urinstalen aan te pakken. Wanneer de onderzochte populatie groot genoeg is (bv. op nationaal niveau), kan het nemen van spot-stalen voldoende statistische kracht bieden om de gemiddelde blootstelling van de bevolking aan BPA te classificeren. Voor andere doeleinden zullen de biomonitoringgegevens worden aangevuld door het verzamelen van verschillende spot-urinstalen, vooral in studies die zijn ontworpen om de mogelijke gevolgen van blootstelling aan BPA voor de menselijke gezondheid te beoordelen. Daarnaast moet de onderzoeksopzet rekening houden met de impact van het moment waarop de stalen zijn genomen (bv. na voedselconsumptie) en van wanneer de laatste keer werd geürineerd.

- Het is nodig om zich op alle blootstellingswegen te concentreren:

- i) beroepsmatige blootstelling (plasticindustrie);
- ii) BPA-bevattende materialen die in aanraking komen met levensmiddelen;
- iii) andere materialen die kunnen bijdragen tot de orale blootstelling (speelgoed);
- iv) huisstof;
- v) huidcontact (thermisch papier);
- iv) medische apparatuur.

- Het is belangrijk om een verband te leggen tussen "blootstellingsvensters" en "veelvoudige effecten".

- i) blootstelling in de baarmoeder kan lange-termijn effecten hebben die pas op volwassen leeftijd of zelfs bij volgende generaties merkbaar worden.
- ii) de BPA-concentraties in het menselijk lichaam kunnen aanzienlijk variëren in de loop van de tijd. Herhaalde biomonitoring kan helpen om toezicht te houden over deze variabiliteit.
- iii) Het is nog onduidelijk of de BPA-concentraties in maternale biologische stalen representatief zijn voor de blootstelling van de foetus of zuigeling.

Het is noodzakelijk om rekening te houden met verstorende variabelen en biases.

- i) Er moeten de nodige aanpassingen worden gemaakt op basis van leeftijd, lichaamsgewicht-index, roken, enz.
- ii) De mogelijke effecten van andere storende hormoonontregelaars en contaminanten moeten in aanmerking worden genomen (idealiter zou er toezicht moeten zijn over een brede waaier aan chemische stoffen);
- iii) ongemeten factoren kunnen de interpretatie van epidemiologische studies verstoren.

Om een aantal van deze struikelblokken te vermijden, moet men voorzichtig omgaan met de hoeveelheid en de kwaliteit van de verkregen informatie. Zo zouden specifieke en gedetailleerde vragenlijsten kunnen worden gebruikt om relevante informatie bij te houden, zoals voeding en kookgerei gebruikt in de dagen voordat de urinstalen werden genomen, huisvesting, beroepsmatige blootstelling, hobby's, enz. Belangrijk is dat de vragenlijst moet worden aangepast, rekening houdend met de zeer korte halfwaardetijd van BPA. Voorts moet met het volgende in acht worden gehouden om de blootstelling aan BPA en het daaraan gebonden risico nauwkeuriger en dus beter te kunnen beoordelen:

- Wanneer alle blootstellingswegen worden onderzocht, is meer informatie nodig over de biologische beschikbaarheid van BPA. Dit vergt dus bijkomend onderzoek naar de opname van BPA, voornamelijk via contact met de huid of inhalatie van stof, maar ook via andere blootstellingswegen.

- Aangezien BPA vanuit veel verschillende materialen kan worden afgegeven, is het ook belangrijk om zich te kunnen verlaten op adequate testprocedures voor het meten van BPA-migratie. Het is immers bekend dat de temperatuur, de aard van de simulant en materiaalveroudering de hoeveelheid afgegeven BPA kunnen beïnvloeden. Gestandaardiseerde procedures die zijn aangepast aan contaminanten en verpakkingsmaterialen van dit type, zouden niet enkel ter controle van de keukengereimarkt moeten worden ontwikkeld, maar ook om de blootstellingsprognose te verfijnen. Het is ook belangrijk om toezicht te houden over de afgifte van kleine BPA-oligomeren vanuit verschillende materialen en niet alleen het BPA-monomeer.

Verscheidene andere zeer relevante onderwerpen voor toekomstig onderzoek werden geïdentificeerd en vergen een grotere aandacht.

- Het toezicht op de BPA-concentraties in zuigelingenmelk en voeding voor jonge kinderen, vooral als het voedsel is verpakt in metalen blikken met een binnenbekleding.
- Onderzoek naar de migratie van BPA vanuit papieren verpakkingen voor levensmiddelen, vooral als het gaat om gerecycleerd of gecoat papier.
- Er moeten meer gegevens worden verzameld over de BPA-concentraties in niet-verpakte levensmiddelen, alsmede gegevens over de verbruiksgewoonten met betrekking tot BPA-bevattende producten en materialen.
- In plaats van enkel de blootstelling aan BPA te meten, zou het zeker nuttiger zijn om te trachten een verband te leggen tussen de epidemiologische studies en de "hormoonachtige" contaminatie van voedsel en dranken, die met *in vitro* methodes is gemeten, om de orale blootstelling aan hormoonontregelaars te beoordelen.
- Nu in de EU zuigflessen geen BPA meer mogen bevatten, worden andere plasticmaterialen op de markt gezet die inderdaad BPA-vrij zijn, maar waarin andere difenyl alkanen, zoals bisfenol F of S, kunnen zitten. Er moet onderzoek worden gedaan naar de toxiciteit van deze verbindingen, welke vergelijkbaar zijn met BPA, alsook naar de blootstelling van de consument aan deze chemische stoffen.

2.2.2. Aanbevelingen voor de identificatie en karakterisering van het met BPA verbonden risico

De beoordeling van het met blootstelling aan BPA verbonden risico wordt ernstig bemoeilijkt door het feit dat BPA een hormoonontregelaar is. Bijgevolg is het identificeren en karakteriseren van het risico zeker geen gemakkelijke taak. Er kunnen immers veel moleculaire targets betrokken zijn en het is niet altijd mogelijk om een drempelwaarde voor toxiciteit te bepalen. Daarnaast zijn toxicologische proeven voor het onderzoeken van hormoonontregelaars nog niet volledig gevalideerd of internationaal erkend voor regelgevende doeleinden, in tegenstelling tot *in vitro* en *in vivo* tests gebruikt om mutagene en carcinogene stoffen te karakteriseren. Dit kritieke punt moet worden opgelost om zowel de overheid als de industrie te overtuigen van de risico's van hormoonontregelaars voor de volksgezondheid, de toekomst van de menselijke bevolking en het milieu.

In het bijzonder moeten nieuwe toxicologische benaderingen worden ontwikkeld (bv. op basis van biomarkers voor blootstelling) die geschikt zijn om menselijke blootstelling aan meerdere hormoonontregelende chemische stoffen te bestuderen.

Het is immers belangrijk om te beseffen dat BPA niet de enige zorgwekkende chemische stof is. Er bestaan veel alternatieven voor BPA waarvan de toxicologische eigenschappen nog niet volledig zijn onderzocht, alsook een groot aantal andere contaminanten (bv. ftalaten, inktverharders, enz.) waaraan de consument ook is blootgesteld. Daarom kan het wenselijk zijn om enerzijds het gebruik van methoden voor de multi-contaminant analyse aan te bevelen waarmee tegelijkertijd toezicht kan worden gehouden op een breed scala van mogelijke hormoonontregelaars, en, anderzijds, het gebruik van biologische screeningmethoden, om de

aanwezigheid van nog onbekende chemische stoffen met hormoonontregelende eigenschappen op te sporen.

2.2.3. Aanbevelingen voor zwangere vrouwen en jonge kinderen

Hierboven is de HGR tot de conclusie gekomen dat de huidige kennis over de toxicologische eigenschappen en de mogelijke effecten van BPA op de gezondheid een reden zijn om de blootstelling aan deze stof en soortgelijke hormoonontregelaars te verminderen. Dit zou vooral voor zwangere vrouwen en jonge kinderen gelden. Deze aanbeveling stemt overeen met de recente conclusies van het Deense Agentschap voor Milieubescherming, dat onlangs een enquête heeft gepubliceerd waaruit blijkt dat dagelijkse blootstelling aan meerdere hormoonontregelaars uit het voedsel, het binnenmilieu en verbruiksgoederen voor sommige zwangere vrouwen samengaat met een potentieel risico.

Recent biomonitoringonderzoek heeft voorlopige bewijzen voor blootstelling aan BPA in de baarmoeder geleverd. De HGR adviseert daarom vooral om de blootstelling van zwangere vrouwen aan BPA-bevattende verbruiksgoederen in te dijken.

Bovendien is, zoals reeds hierboven vermeld, foetale blootstelling aan chemische stoffen die het endocriene stelsel verstoren, een ernstige reden tot bezorgdheid. Er is een grotere kans dat vroege blootstelling homeostatische processen zoals de voortplanting en energiebalansregeling zal verstoren ten gevolge van de kwetsbaarheid van mechanismen die zich nog aan het ontwikkelen zijn. Om deze redenen adviseert de HGR dat de vroege foetale blootstelling tot een minimum moet worden beperkt en dat hierop nauw toezicht moet worden gehouden.

Een ander probleem met betrekking tot HCS'en in het algemeen en BPA in het bijzonder is het feit dat hun effecten meerdere generaties lang merkbaar kunnen blijven. De reden hiervoor is dat blootstelling op jonge leeftijd afwijkingen in het epigenoom veroorzaakt. Dergelijke mechanismen vormen een uitdaging voor epidemiologische studies. Voorts is hierdoor nog eens gerechtvaardigd om te adviseren dat de blootstelling van vooral zwangere vrouwen en jonge kinderen tot het minimum moet worden beperkt.

3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Afkortingen en symbolen:

ADI:	Aanvaardbare dagelijkse inname
ANSES:	<i>Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail</i> (Frans Agentschap voor Veiligheid van Voedsel, Milieu & Arbeid)
bis-DMA :	Bisfenol A - dimethacrylaat
bis-GMA:	Bisfenol A - glycidylmethacrylaat
BPA:	Bisfenol A (2,2-bis(4-hydroxyfenyl)propan)
BPB :	Bisfenol B (2,2-bis(4-hydroxyfenyl)butaan)
BPE	Bisfenol E (1,1-bis(4-hydroxyfenyl)ethaan)
BPF:	Bisfenol F (bis(4-hydroxyfenyl)methaan)
BPS:	Bisfenol S (bis(4-hydroxyfenyl)sulfon)
DEHP:	Bis(2-ethylhexyl)ftalaat
DEPA:	<i>Danish Environmental Protection Agency</i>
DES	Diethylstilbestrol
EC :	Europese Commissie
EFSA:	<i>European Food Safety Authority</i> (Europese Autoriteit voor voedselveiligheid)
EPA:	<i>US Environmental Protection Agency</i> (Amerikaans agentschap voor de bescherming van het milieu)
EU:	Europese Unie
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i> (Amerikaans agentschap voor de kwaliteit en veiligheid van voeding en medicijnen)
GerES:	<i>German Environmental Survey</i> (Duitse milieuenquête)
HCS:	Hormoonontregelende chemische stoffen
HGR:	Hoge Gezondheidsraad
MG:	Meetkundig gemiddelde
NOAEL:	<i>No-Observed-Adverse-Effect Level</i> (d.w.z. hoogste gehalte zonder negatieve effecten)
PC:	Polycarbonaat
PES:	Polypropyleen (polyethersulfon)
PET:	Polyethyleen tereftalaat Polyfenylsulfon
PP:	Polypropyleen
PPAR γ :	Peroxisoom proliferator-geactiveerde receptor-gamma
PPSU:	Poly(oxy-1,4-fenyleen- ether-ether-sulfon), polyfenylsulfon
PVC:	Polyvinylchloride plastics
SML:	Specifieke migratielimit
TDI:	Toelaatbare dagelijkse inname
VGVV:	Voeding en Gezondheid, Voedselveiligheid inbegrepen.
VS:	Verenigde Staten
WGO:	Wereldgezondheidsorganisatie

Sleutelwoorden

Sleutelwoorden	Mesh terms*	Sleutelwoorden	Mots clés	Stichwörter
Bisphenol A	Bisphenol A	Bisfenol A	Bisphénol A	Bisphenol A
Endocrine disruptor	Endocrine disruptor	Hormoonontregelaar	Perturbateur endocrinien	endokriner Disruptor
	Environmental Exposure	Blootstelling van het milieu	Exposition environnementa	Umweltexposition

			le	
	Food contamination	Voedsel verontreiniging	Contamination des aliments	Kontamination von Lebensmitteln
	Food Handling	Behandeling van voedsel	Manipulation des aliments	Umgang mit Lebensmitteln
	Food Packaging	Verpakking van levensmiddelen	Emballage alimentaire	Lebensmittelverpackungen
	Infant and Child, Preschool	Zuigeling en kind, voorschoolse	Nourrisson et enfant, préscolaire	Säuglinge und Kinder, Vorschule
	Pregnant women	Zwangere vrouwen	Femmes enceintes	Schwangere Frauen

* MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed.

3.1. METHODOLOGIE

Dit advies is gebaseerd op de literatuur over menselijke blootstelling aan BPA (tot december 2011), die werd beoordeeld door de deskundigen van de VGVV-werkgroep, alsook op het advies van het ANSES over de gezondheidsrisico's van BPA (ANSES, 2011a) (voor de toxiciteit van BPA), en op het oordeel van de deskundigen.

3.2. Uitwerking

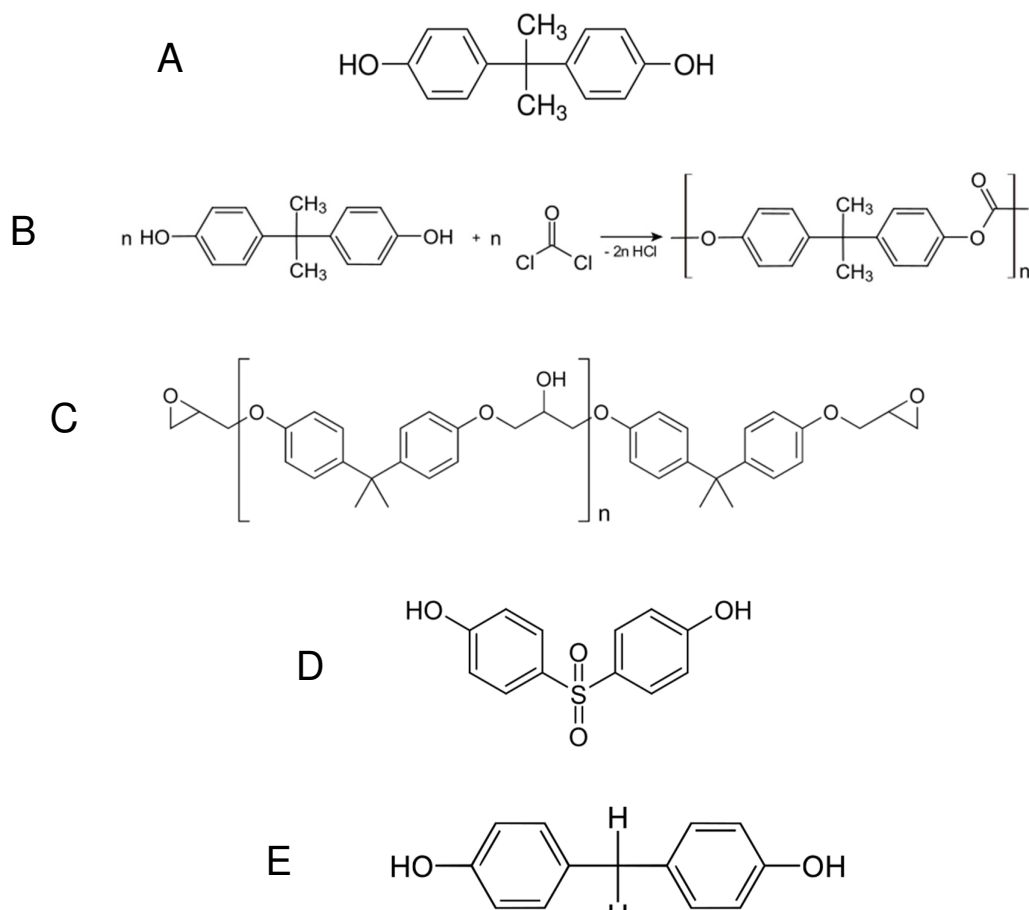
3.2.1. Inleiding

3.2.1.1. Eigenschappen en toepassingen van bisfenol A

Bisfenol A (4,4'-dihydroxy-2,2-difenypropaan, CAS 80-05-7) (figuur 1A) is een industriële chemische verbinding gesynthetiseerd door de condensatie van twee fenol equivalenten met één aceton molecuul. In 1936 ontdekten Dodds en Lawson de oestrogene werking van bepaalde difenyl-verbindingen met twee hydroxyl groepen op para-posities (Dodds & Lawson, 1936). BPA werd echter niet gebruikt voor oestrogeen vervangende doeleinden bij vrouwen na de ontdekking van diethylstilbestrol (DES) in het midden van de jaren 1930, waarvan de werking sterker bleek te zijn dan die van BPA (Vogel, 2009). BPA wordt sinds 1940 gebruikt als monomeer in de productie van polymeren zoals polycarbonaat, PC (figuur 1B), epoxyharsen (figuur 1C), polysulfon of polyacrylaat, alsook als antioxidans en inhibitor van eindpolymerisatie in polyvinylchloride plastics (PVC) (EFSA, 2002) en als precursor voor de synthese van de vlamvertrager tetrabroombisfenol A. Polycarbonaat wordt gebruikt in materialen die bestemd zijn om in aanraking te komen met levensmiddelen, zoals bepaalde herbruikbare plastic flessen, zuigflessen, borden, bekers, kopjes, magnetron-servies, opslagdozen, enz., terwijl de epoxy-harsen worden gebruikt voor de binnenbekleding van conserven- en drankblikjes (EFSA, 2006). Slechts 3% van alle geproduceerde polycarbonaat alsook 10% van alle epoxyharsen worden echter gebruikt in materiaal bestemd om in aanraking te komen met levensmiddelen (Plastics Europe, 2007). Er zijn verscheidene andere gebruiken van polycarbonaat, epoxyharsen, polysulfon en polyacrylaat, zoals zonnebrillen, bouwmaterialen, Cd's en Dvd's, medische hulpmiddelen, tandmaterialen, enz. In sommige gevallen kan BPA als dusdanig worden gebruikt, bv. in thermisch papier (Geens et al., 2011). Voor een overzicht van alle toepassingen voor polycarbonaat en epoxyhars verwijzen wij naar het ANSES-verslag (2011b).

Naast BPA worden veel derivaten verkregen door condensatie van een keton of een aldehyde met bisfenolen met variatie in het carbonylderivaat of in de substituenten aan de aromatische

ring. Hoewel een groot aantal verbindingen via deze route kunnen worden verkregen, zijn veel ervan te duur voor een industriële toepassing. Over de toxiciteit van de meeste van deze verbindingen is niets geweten, vooral wanneer deze in onderzoekslaboratoria zijn gesynthetiseerd. Bv.: een systematische zoekopdracht in SciFinder met het subteken OH-Ar-CH₂-Ar-OH levert 28746 verbindingen op, waarvan (maar) 1010 op de markt verkrijgbaar zijn. Onder deze bisfenolen wordt bisfenol F (BPF) (bis(4-hydroxyfenyl)methaan) (Figuur 1E) steeds vaker gebruikt omwille van zijn lagere viscositeit en betere bestendigheid tegen verdunningsmiddelen in vergelijking met het BPA-epoxyhars (Danzi et al., 2009). Bisfenol S (BPS) (4,4'-dihydroxydifenylsulfon) (Figuur 1D) kan ook worden gebruikt als monomeer in de plastic industrie.



Figuur 1: A. Chemische structuur van bisfenol A; B. Synthese van polycarbonaat vanuit bisfenol A; C. Chemische structuur van een epoxyhars; D. Chemische structuur van bisfenol S. E. Chemische structuur van bisfenol F.

3.2.1.2. Toxiciteit van bisfenol A

Een groot aantal studies hebben aangetoond dat BPA oestrogene eigenschappen bezit (overzicht door Chapin et al., 2008). Het wordt daarom beschreven als een hormoonontregelende chemische stof (HCS). Het is vooral in staat om de menselijke oestrogeenreceptoren te binden en deze te activeren. De oestrogene eigenschappen van BPA zijn reeds in 1936 aangetoond door Dodds & Lawson, maar met een capaciteit die 1000 tot 100.000 keer lager is dan endogeen 17 β -oestradiol (Dodds & Lawson, 1936; FASFC, 2009; Roy et al., 2009). BPF en BPS vertonen ook oestrogene eigenschappen (Chen et al., 2002). Bovendien is aangetoond dat BPA met andere hormonale receptoren reageert, zoals schildklierhormoonreceptoren, de peroxisoom

proliferator-geactiveerde gamma-receptor (PPR γ), de G-eiwit-gekoppelde receptor GPR30 (Diamanti-Kandarakis et al., 2009). BPA is ingedeeld als reprotoxisch (categorie 3), en is daarom een reden voor bezorgdheid voor de menselijke vruchtbaarheid (INSERM, 2010).

De EFSA publiceerde een eerste beoordeling van de gevaren van BPA in 2006. Het EFSA-panel berekende een toelaatbare dagelijkse inname (TDI) van 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lichaamsgewicht/dag, en kwam tot het besluit dat de blootstelling van de mens via de voeding onder de TDI lag, zelfs voor baby's en jonge kinderen (EFSA, 2006). In het licht van nieuwe gepubliceerde gegevens concludeerde de EFSA in 2008 en 2010 dat er geen noodzaak was om de TDI te verlagen en ook dat de blootstelling onder de TDI bleef (EFSA, 2008; 2010). Tot nu toe is echter enkel rekening gehouden met blootstelling aan BPA via de voeding. Zoals hierboven aangegeven, kan BPA echter in een groot aantal andere (niet-voedingsgebonden) toepassingen worden gevonden. Een goede basis voor een risicobeoordeling moet alle blootstellingswegen omvatten.

Verscheidene wetenschappers, waaronder de deskundigen van het Franse agentschap voor veiligheid van voedsel, milieu & arbeid (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, ANSES), waren het oneens met het gebruik van de TDI om de risico's van HCS'en te beoordelen (ANSES, 2010). Er is wetenschappelijk bewijs dat HCS'en lage-dosis effecten vertonen (dwz. onder de door de EFSA berekende TDI), niet-monotone dosis-respons curves, alsook gevolgen hebben die samenhangen met zeer specifieke blootstellingsvensters (vooral vroege blootstelling in de baarmoeder) (Vandenberg et al., 2012, Diamanti-Kandarakis et al., 2009).

Een recent ANSES verslag beoordeelde nogmaals de toxiciteit van BPA (ANSES, 2011b), met een speciale aandacht voor de lage-dosis effecten van BPA, namelijk dosissen onder de no-observed-adverse-effect level (NOAEL) van 5 mg/kg lichaamsgewicht/dag waaruit de EFSA de huidige TDI van 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lichaamsgewicht/dag heeft afgeleid (EFSA, 2006). De Franse deskundigen beoordeelden de laatste stand van de wetenschappelijke kennis i.v.m. de effecten van BPA op het mannelijke en vrouwelijke voortplantingssysteem, de hersenen en het gedrag, het metabolisme en het cardiovasculaire systeem, de schildklier, het immuunsysteem, de darm, de prostaat en de borsten (ANSES, 2011a). Over het algemeen is het niet mogelijk om een definitieve conclusie i.v.m. de effecten van BPA op de mens te trekken omdat de epidemiologische gegevens heterogeen en soms schaars zijn. De "vermoedelijke" negatieve effecten, die in het ANSES-verslag bij de mens zijn beschreven, betreffen de ovocytenmaturing en reprotoxeffecten bij mannen die verband houden met blootstelling tijdens de puberteit, het cardiovasculaire systeem en het ontstaan van diabetes. De uitvoerbaarheid van epidemiologische studies bij de mens blijft echter om verschillende redenen een complexe aangelegenheid. BPA kan niet los worden gezien van het mengsel van HCS'en waaraan de mens is blootgesteld. Door de alomtegenwoordigheid van BPA is er vrijwel geen controlegroep die niet is blootgesteld. Er zouden verschillende decennia kunnen verstrijken tussen de foetale en vroege postnatale kritische blootstellingsvensters en laat optredende effecten van BPA, zoals het metabolisch syndroom op volwassen leeftijd. Tenslotte is de halfwaardetijd van BPA zo kort dat de beoordeling van de BPA-concentraties in de urine alleen een schatting geeft van de blootstelling gedurende de paar dagen voorafgaand aan het nemen van de stalen (Rudel et al., 2011). Bij dieren toont het ANSES-verslag dat prenatale of postnatale blootstelling aan lage dosissen BPA een effect heeft op verschillende fysiologische systemen. Deze systemen zijn de mannelijke en vrouwelijke voortplantingssystemen (toename van eierstokcysten, endometrium hyperplasieën, voortijdige puberteit, en in blootgestelde volwassenen, een lagere spermatoïdenproductie), de hersenen (neurogenese en synaptogenese), het lipidenmetabolisme en insulinegevoeligheid, het immuunsysteem, en de borstontwikkeling (hyperplasie) (ANSES, 2011a).

3.2.1.3. Europese wetgeving in verband met migratie

Omdat chemische stoffen kunnen vrijkomen uit materialen en voorwerpen van kunststof bestemd om in aanraking te komen met levensmiddelen (Barnes, 2006), heeft de Europese wetgeving migratielimiets ingesteld voor alle stoffen die zijn toegelaten voor gebruik in kunststoffen. Voor BPA werd de specifieke migratielimit (SML) in 2004 vastgelegd op 0,6 mg/kg voedsel. Deze werd niet gewijzigd door de nieuwe verordening, behalve voor zuigflessen, waarin BPA sinds 2011 in de EU is verboden. BPS heeft een SML van 0,05 mg/kg voedsel (EC, 2011a), terwijl BPF in Europa niet is toegelaten voor gebruik in kunststoffen bestemd om in aanraking te komen met levensmiddelen. Voor kunststoffen in aanraking met levensmiddelen, zijn de SML's vastgesteld op basis van de veronderstelling dat een individu met een lichaamsgewicht van 60 kg 1 kg voedsel per dag consumeert.

Teneinde na te gaan in welke mate deze chemische stoffen vanuit het materiaal naar het voedsel migreren, is het noodzakelijk om een onderscheid te maken tussen materialen en voorwerpen die al in aanraking zijn met levensmiddelen en die, welke dat niet zijn. Voor beide groepen worden richtlijnen gegeven in Verordening (EU) nr. 10/2011 (EC, 2011a).

In het kort, voor materialen in aanraking met voedsel wordt de migratie gemeten in het voedsel. Het materiaal mag niet meer in aanraking zijn met het voedsel als de vervaldatum verstreken is. Het levensmiddel moet worden voorbereid in overeenstemming met de kookinstructies op het etiket van het product. De gedeeltes van het voedsel die niet bestemd zijn voor menselijke consumptie, worden dan verwijderd en weggegooid. De rest van het voedsel wordt gehomogeniseerd en onderzocht op de aanwezigheid van de verbinding in kwestie om na te gaan of de SML wordt nageleefd.

Wat betreft materialen en voorwerpen die (nog) niet in aanraking zijn met levensmiddelen, worden een reeks van test-media gebruikt om de overdracht van stoffen uit het verpakkingsmateriaal naar het voedsel te simuleren, aangezien voedsel een complexe matrix is. Deze media moeten de belangrijkste fysisch-chemische eigenschappen van voedsel weergeven. Bij gebruik van deze simulanten, moeten de voor de test gebruikte gestandaardiseerde tijd en temperatuur een zo getrouw mogelijke weergave zijn van de potentiële migratie van de stof in kwestie naar het voedsel. Deze simulanten worden vervolgens onderzocht op de aanwezigheid van de verbinding in kwestie om de naleving van de SML na te gaan (Grob et al., 2008, 2010).

3.2.2. Blootstelling aan BPA via de voeding

Voedsel, met name voedsel in blikken waarvan de binnenbekleding epoxyharsen bevat, wordt doorgaans beschouwd als de belangrijkste bron van blootstelling aan BPA. Voedsel wordt meestal met BPA gecontamineerd door aanraking met verpakkingsmaterialen die epoxyharsen en PC bevatten. Epoxyharsen, maar ook PVC-organosolen, worden vaak gebruikt als binnenbekleding voor blikken om direct contact tussen de metalen wand van het blikje en het voedsel of de dranken te voorkomen, en om de blikken te beschermen tegen roest en corrosie (Cao et al., 2011; Goodson et al., 2002). Deze beschermende binnenbekleding wordt ook gebruikt voor metalen deksels van glazen potten voor levensmiddelen (Cao et al., 2011). Door een onvolledig polymerisatieproces, kunnen residuen van het BPA-monomeer in PC-verpakkingen en -binnenbekledingen migreren naar het voedsel, vooral tijdens de opslag en verwerking bij hoge temperatuur (Cao et al., 2011; Geens et al., 2010; Noonan et al., 2011).

3.2.2.1. Epoxyharsen

3.2.2.1.1. Migratie

De invloed van beschadiging van het verpakkingsmateriaal, opslagomstandigheden en opwarming op BPA-migratie werd onderzocht door Goodson et al. (2004). Lege blikken met een

epoxyfenol bevattende binnenbekleding werden gevuld met vier voedselsoorten en 10% ethanol als voedselsimulant. De met elke soort van voedsel of simulant gevulde blikjes werden verzegeld en verwerkt onder geschikte omstandigheden. De blikken werden opgeslagen bij 5°C, 20°C of 30°C en geanalyseerd op verschillende tijdstippen (tot 9 maanden). De helft van de blikken werd ingedeukt om het effect van schade op migratie te beoordelen. Tussen 80-100% van het vrije BPA dat al als vrij monomeer in de binnenbekleding aanwezig was, bleek tijdens de sterilisatie naar het voedsel te zijn gemigreerd. Langdurige opslag op verschillende temperaturen of schade aan het blik had geen invloed op de mate waarin het BPA in de inhoud terecht kwam (Goodson et al., 2004).

Het effect van de thermische behandeling op BPA-migratie werd ook vastgesteld door Munguia-Lopez et al. (2002, 2005) en Munguia-Lopez en Soto-Valdez (2001). Aan de hand van een waterige voedselsimulant, een vette voedselsimulant of tonijn werd vastgesteld dat de BPA-migratie voor het grootste gedeelte tijdens de thermische behandeling plaatsvindt (121 °C en 90 min) (Munguia-Lopez and Soto-Valdez, 2001; Munguia-Lopez et al., 2005). Voor jalapeño pepers, die zuurder zijn dan tonijn, had sterilisatie gedurende 9 minuten op 100°C een minimaal effect op de BPA-migratie, zowel voor de waterige voedselsimulant als voor de zure voedselsimulant. Door de mildere thermische behandelingsomstandigheden voor jalapeño pepers in vergelijking met die voor tonijn, bleef een gedeelte van het residuele BPA op de binnenbekleding na verwerking. Bijgevolg steeg het BPA-gehalte tijdens de opslag, vooral tijdens de eerste 40 dagen (Munguia-Lopez and Soto-Valdez, 2001; Munguia-Lopez et al., 2002). Kang en Kondo (2003) rapporteerden dat de temperatuur een grotere invloed heeft dan de opwarmtijd op BPA-migratie naar het water vanuit de epoxy-binnenbekleding van blikjes.

3.2.2.1.2. Gehaltes

Dat ingeblikt voedsel het meest bijdraagt tot de totale blootstelling aan BPA is door verschillende interventiestudies bevestigd. In een studie gevoerd door Carwile et al. (2011) vertoonde het BPA-gehalte in de urine van 75 vrijwilligers die gedurende vijf dagen één portie soep uit blikjes verbruikten, een spectaculaire stijging van 1200% in vergelijking met vrijwilligers die gedurende vijf dagen vers voedsel consumeerden. Braun et al. (2011a) stelden hogere BPA-concentraties vast in de urine van zwangere vrouwen die ten minste één keer per dag groenten uit blikjes verbruikten, in vergelijking met zwangere vrouwen die dat niet deden. In een dieetinterventiestudie waarin vrijwilligers werden onderworpen aan een 3-daags "vers voedsel" dieet, d.w.z. voedsel dat noch in blikjes, noch in plastic werd verpakt, stelden Rudel et al. (2011) vast dat het BPA-gehalte in de urine met 66% daalde ten opzichte van het gehalte vóór de interventie.

Het BPA-gehalte in ingeblikt voedsel werd in verschillende studies wereldwijd bepaald, waaronder studies uitgevoerd in de VS (Noonan et al., 2011; Schechter et al., 2010), Canada (Cao et al., 2010, 2011), Japan (Sajiki et al., 2007), Korea (Lim et al., 2009a), Nieuw Zeeland (Thomson en Grounds, 2005), het Verenigd Koninkrijk (Goodson et al., 2002) en België (Geens et al., 2010). De steekproefgrootte, detectiefrequentie en gehalte-range zijn te vinden in tabel 1.

In alle studies bleken er niet alleen significante verschillen te zijn tussen de BPA-concentraties in verschillende producten van hetzelfde voedseltype, maar ook tussen verschillende loten van hetzelfde product. Noonan et al. (2011) stelden een 10-voudig verschil (2,6-310 ng/g) vast tussen de minimale en maximale BPA-waarden in erwten, terwijl verschillende merken van groene bonen een 30-voudig verschil (22-730 ng/g) vertoonden. Geens et al. (2010) stelden ook een significante variatie (1,2-82 ng/g) vast tussen vijf merken van maïs. Terwijl sommige studies rapporteerden dat de hoogste niveaus van BPA-contaminatie in tonijn werden gevonden (Cao et al., 2010; Lim et al., 2009a), maakten anderen bekend dat de tonijnstalen in feite de laagste BPA-gehalten vertoonden (Noonan et al., 2011). Dergelijke variatie is waarschijnlijk te wijten aan de verschillende bedrijfseigene binnenbekledingen van de blikjes-fabrikanten en de verschillende blikstijlen of bekledingskeuzes voor verschillende producten die worden gebruikt door de

producenten van levensmiddelen (Noonan et al., 2011). Helaas hebben deze verschillen minder aandacht gekregen. Bijgevolg zijn er geen regels inzake deze variabiliteit. Daarentegen is de variabiliteit tussen verschillende loten voor stalen van hetzelfde type voedsel en van hetzelfde merk kleiner dan de variabiliteit tussen de levensmiddelen en binnen voedseltypes (Noonan et al., 2011). In voedsel met zowel een vast gedeelte en een vloeibare supernatant, heeft BPA de neiging om zich in het vaste gedeelte af te scheiden (Geens et al., 2010; Noonan et al., 2011). Het BPA-gehalte in het vaste gedeelte leek echter afhankelijk te zijn van het soort voedsel. Terwijl het BPA zich in het vaste gedeelte van het voedsel had afgescheiden in maïs (Yoshida et al., 2001), groene bonen en erwten (Noonan et al., 2011), bleef het in de waterige oplossing in gepelde sinaasappelen (Yoshida et al., 2001). Het is niet duidelijk of de BPA-migratie naar het vaste gedeelte kan worden verklaard door absorptie door vezels, door het vetgehalte van het voedsel of door andere mechanismen (Yoshida et al., 2001).

Zoals het geval is met conservenblikken, kan BPA-migratie ook naar blikjesdranken plaatsvinden. De meest relevante studies zijn samengevat in Tabel 1. In tegenstelling tot ingeblikte voedselstalen, vertoonde het BPA-gehalte in blikjesdrank een nauwere range. Voor de Canadese en Belgische studie, lagen de gehalten in respectievelijk 85% en 75% van de stalen onder 1 ng/mL (Cao et al., 2009a; Geens et al., 2010). De lagere concentraties gevonden in dranken kunnen mogelijk worden verklaard door de verschillen in soorten blikjes, binnenbekleding en sterilisatievoorwaarden tussen ingeblikt voedsel en dranken (Geens et al., 2010). Naast BPA vonden Cunha et al. (2011) BPB, een andere bisfenolverbinding, in 50% van de drankjes in blikjes (range 0,07 - 0,16 ng/mL). Gallart-Ayala et al. (2011) konden geen BPB, bisfenol E (BPE) of BPS in frisdranken opsporen, maar vonden wel BPF in twee stalen (0,14 en 0,22 ng/mL).

Tabel 1 Overzicht van BPA* in ingeblikte voedselstalen en dranken in blik.

Land	Steekproefgrootte	Detectiefrequentie	Range	Referentie
Ingeblikt voedsel (ng/g)				
VS	78	91 %	<2 – 730	Noonan et al. (2011)
VS	97	59 %	<0,2 – 65	Schechter et al. (2010)
Canada	78	99 %	<0,6 – 534	Cao et al. (2010)
Japan	48	92 %	<1 – 842	Sajiki et al. (2007)
Korea	61	64 %	<3 – 136	Lim et al. (2009a)
België	21	100 %	0,2 – 169	Geens et al. (2010)
Drankjes in blik (ng/mL)				
Spanje	11	64 %	<0,05 – 0,61	Gallart-Ayala et al. (2011)
Canada	69	100 %	0,03 – 4,5	Cao et al. (2009a)
België	45	91 %	<0,02 – 8,1	Geens et al. (2010)
Portugal	30	70 %	<0,01 – 4,7	Cunha et al. (2011)

* SML voor BPA : 600 µg/kg (EG, 2011a).

Naast hun gebruik als beschermende laag in voedsel- en drankblikjes, kunnen epoxyharsen ook worden aangewend voor de binnenbekleding van metalen deksels van glazen potten voor levensmiddelen, een bron die tot nu toe nauwelijks is onderzocht. Hoewel het voedsel minder vaak in aanraking komt met het deksel dan met het blik, kan dergelijk contact soms voorkomen, bv. door schuddingen tijdens het transport of indien de pot per ongeluk in een niet-verticale stand

wordt opgeslagen. Bijgevolg hebben Cao et al. (2009b) voor zeven Canadese merken het BPA-gehalte bepaald in 99 babyvoedingsproducten in glazen potten met metalen deksels. Ze vonden BPA in 85 stalen (86%), waarvan 69 (70%) gehalten vertoonden onder 1 ng/g. Het gemiddelde gehalte bedroeg 1,1 ng/g.

Cao et al. (2011) onderzochten 154 samengestelde voedselmonsters uit de totale voedingsstudie die in 2008 in Quebec City, Canada, werd gevoerd. Ze vonden BPA in 55 van de 154 geteste voedselstalen (36 %). Hoge BPA-gehalten werden meestal in de samengestelde monsters gevonden, die ingeblikt voedsel bevatten. De hoogste BPA-gehalten werden in visconserven (106 ng/g) vastgesteld. BPA werd ook in een aantal voedingsmiddelen gevonden die noch in blikjes, noch in potten waren verpakt, zoals gist, bakpoeder, kaas, brood, ontbijtgranen, en fastfood. De auteurs nemen aan dat de bron van het BPA in deze voedingsmiddelen het verpakkingspapier zou kunnen zijn, vooral plastic folie gemaakt van PVC, of dat het BPA tijdens het productieproces zou kunnen zijn ingevoerd, indien gerei of potten met een epoxy-bekleding of plasticen onderdelen werden gebruikt. Contaminatie van fastfood met BPA zou te wijten kunnen zijn aan het verpakkingspapier of aan de aanwezigheid van BPA in de voor de bereiding gebruikte ingrediënten zelf. De inname van BPA via 19 van de 55 stalen waarin het werd gevonden, maakte meer dan 95% uit van de totale geschatte inname via de voeding in Canada, en de meeste van deze 19 stalen kwamen ofwel van ingeblikt voedsel of voedsel in glazen potten. De overige 36 stalen waarin BPA werd gevonden, droegen maar voor 5% bij tot de geschatte inname via de voeding. Daarom wordt geoordeeld dat de inname van BPA via niet-ingeblikt voedsel laag is (Cao et al., 2011).

3.2.2.2. Polycarbonaat

3.2.2.2.1. Migratie en hydrolyse

Ondanks het huidige verbod op de productie, import en verkoop van zuigflessen uit PC in de Europese Unie (EC, 2011b), Canada en een aantal Amerikaanse staten, kan de blootstelling van zuigelingen via PC nog steeds relevant zijn, ofwel als gevolg van het gebruik van "oude" PC zuigflessen ofwel via andere gebruiksvoorwerpen uit PC in aanraking met levensmiddelen.

BPA kan uit PC migreren naar vloeistoffen als gevolg van twee verschillende processen: diffusie van residuele BPA in PC na productie en hydrolyse van het polymeer (Aschberger et al., 2010). Experimenten met officiële simulanten melden gewoonlijk BPA-migratiewaarden die ook onder vrij drastische omstandigheden (bv. 1 uur op 100°C) typisch in de 0,1-1 µg/L range liggen (Biedermann-Brem and Grob, 2009). Bij standaard migratiegedrag stelt men vast dat de migratie na langdurig gebruik afneemt. Verschillende recente studies hebben bevestigd dat er weinig migratie is vanuit PC-zuigflessen naar voedselsimulanten (Biedermann-Brem et al. 2008; Santillana et al. 2011; Simoneau et al. 2011). Voor de meeste zuigflessen bleven de migratiewaarden onder de detectielimiet van 0,1 µg/kg (Simoneau et al. 2011) of <0.4 µg/L vanuit nieuwe zuigflessen en na 30 wasbeurten (Biedermann-Brem et al. 2008).

Een toename in de BPA-migratie vanuit PC-zuigflessen kon worden waargenomen op hogere temperaturen en na langere testperiodes (Biedermann-Brem en Grob, 2009; De Coensel et al., 2009; Kubwabo et al., 2009; Le et al., 2008; Lim et al., 2009b; Nam et al., 2010). Een tot 55-voudige toename van de BPA-migratie werd waargenomen wanneer het PC werd blootgesteld aan kokend water (100°C) in vergelijking met water op 20 °C (Le et al. 2008). Opwarming in de microgolfoven leek geen specifiek effect te hebben, en de migratie was vooral afhankelijk van de temperatuur (Ehlert et al. 2008; De Coensel et al. 2009).

In tegenstelling tot standaard migratiegedrag, dat bleek af te nemen of constant te blijven na herhaald gebruik van de PC-flessen, meldden verscheidene studies dat BPA-migratie toeneemt in de loop van de tijd als gevolg van PC-hydrolyse (Brede et al. 2003). Biedermann-Brem en Grob (2009) maakten bekend dat de hogere gehalten kunnen worden verklaard door de

vaststelling dat veroudering de bevochtigbaarheid van de fleswand verhoogt, die de hechting van water aan het flesoppervlak bevordert. Drogen in de vaatwasmachine veroorzaakt herconcentratie van de opgeloste zouten aan de fleswand, die dan op hoge temperatuur aan het PC vastkoeken. Zij kunnen de polymeerdegradatie versterken en de BPA-afgifte verhogen, vooral wanneer alkalische stoffen worden afgezet, zoals wasoplossingen (Biedermann-Brem and Grob, 2009). Door de flessen vóór het drogen af te spoelen kan dergelijk "vastkoeken" worden vermeden, en zo worden voorkomen dat hoge BPA-gehalten worden vrijgegeven. Het voorbereiden van een drankje volgens de gebruikelijke aanbevelingen resulteert echter meestal in de afgifte van <math><0,5 \mu\text{g/L}</math> BPA (Biedermann-Brem and Grob, 2009)

De hoogste BPA-migratie- of afgiftewaarden vanuit PC-flessen werden verkregen onder omstandigheden die over het algemeen onwaarschijnlijk zijn bij normaal gebruik, d.w.z. op hoge temperaturen of na langdurig contact (tabel 2). De Coensel et al. (2009) rapporteerden slechts lage BPA-migratiewaarden (6-13 ng/L) wanneer de flessen onder normale omstandigheden (20 s op 1000 W in de microgolfoven op 37°C) worden gebruikt. Bij normaal gebruik is de hoeveelheid BPA die wordt vrijgegeven, erg klein (hooguit 2 ng per voedingsbeurt).

3.2.2.2. Gehaltes

Het effect van BPA-migratie vanuit PC drinkflessen werd geïllustreerd in een interventiestudie waarin vrijwilligers werden gevraagd om een week lang alle koude dranken uit PC-drinkflessen te drinken. Na één week werd een stijging van 69% in het BPA-gehalte in de urine waargenomen in vergelijking met de waarden in de urine die werden verkregen na een wash-out periode van een week, waarin geen gebruik van PC-flessen was toegestaan (Carwile et al., 2009).

In Canada konden Cao en Corriveau (2008a) geen BPA vinden in 51 soorten water die niet in PC-flessen waren verpakt (detectielimiet 0,5 ng/mL). BPA werd echter ontdekt in 4 van de 5 waterstalen afkomstig uit PC-flessen (<math><0,5-1,4 \text{ ng/mL}</math>). In een 5-weken lang experiment werden gehalten van 8,8 en 6,5 ng/mL gemeten in 2 flessen. Daarom waarschuwden de auteurs dat hogere BPA-gehalten zouden kunnen voorkomen in sommige PC-waterflessen die per ongeluk of door nalatigheid gedurende langere periodes tijdens de opslag en het transport zijn blootgesteld aan hitte (bv. zon) (Cao & Corriveau, 2008a). Een Griekse studie bepaalde de BPA-gehalten in water uit vijf PET-flessen: de mediane concentratie bedroeg 4,6 ng/L. Het water uit één van de PC-flessen bevatte 112 ng/L. Dit gehalte steeg na 30 dagen blootstelling aan de zon tot 170 ng/L. De maximale dagelijkse inname via flessenwater, uitgaande van een dagelijkse inname van 2L water, werd geschat op 0,006 $\mu\text{g/kg}$ lg/dag (Amiridou en Voutsas, 2011).

PC vindt men ook in waterleidingen en epoxy-fenolharsen worden veel gebruikt als een oppervlaktbekleding voor residentiële drinkwateropslagtanks (Bae et al., 2002). Li et al. (2010) ontdekten BPA in kraanwater afkomstig uit zes verschillende drinkwaterstations in Guangzhou, China. De gehalten lagen tussen 15 en 317 ng/L. De mogelijke bron van deze contaminatie werd echter niet vermeld. Bij volwassenen werd de dagelijkse gemiddelde inname van BPA geschat op 148 ng/dag door het drinken van 2 liter leidingwater. Toch zouden er meer gegevens nodig zijn om de mogelijke blootstelling aan BPA via het drinkwater te kwantificeren (EFSA, 2006).

Tabel 2 Migratie van BPA vanuit zuigflessen van polycarbonaat

Referentie	Hoogste BPA-gehalte [$\mu\text{g/L}$]	Relevante omstandigheden
De Coensel et al. (2009)	0,30	60 seconden en 1000 W (65°)
Ehlert et al. (2008)	0,73	3 cycli op 100°C in de microgolfoven (~ 3 min)
Le et al. (2008)	1,33 7,67	7 dagen op kamertemperatuur 24 uur op 100 °C
Kubwabo et al. (2008)	6,5	Migratie in water (24 uur op 60°C)
Maragou et al. (2008)	14,3	20 cycli van reiniging-sterilisatie-vulling met

		kokend water en vervolgens 45 minuten op kamertemperatuur
Nam et al. (2010)	18,5	100 keer gedurende 30 min in een stoombad op 95 ° C
Biedermann-Brem en Grob, (2009)	137	Voordien gekookt kraanwater (pH 9,5) in de microgolfoven gedurende 10 min Afgifte van BPA
Biedermann-Brem et al. (2008)	~ 500	Een schuine positie van de fles in de vaatwasser, die het afvloeien van het reinigingsmiddel en het afspoelen vóór het drogen belemmert.
Cao en Corriveau (2008b)	521	Verwarmen van water op 70°C gedurende 6 dagen

3.2.2.3. Andere verbruiksgoederen in contact met levensmiddelen

BPA wordt soms in producten gevonden die niet in blikjes zijn verpakt, maar over het algemeen is de inname via dergelijke producten laag (Cao et al., 2011). Geens et al. (2010) bepaalden het BPA-gehalte in 16 stalen vast voedsel verpakt in glas, plastic, papier en Tetra Pak™. BPA kon worden gevonden in alle levensmiddelenstalen aan concentraties tussen 0,1 en 1,28 ng/g, met een gemiddelde concentratie van 0,46 ng/g. Deze gemiddelde concentratie is ongeveer 100 keer lager dan de gemiddelde concentratie in soortgelijke levensmiddelentypes in blik, die in dezelfde studie werden onderzocht.

BPA kon niet boven de bepalingsgrens van 0,02 ng/mL worden gevonden in vijf dranken verpakt in PET en gelamineerd karton/ polyethyleen karton (bv. Tetra Pak™)(Geens et al., 2010). Sajjiki et al. (2007) vonden ook aanzienlijk lagere BPA-concentraties in 15 van de 23 stalen (range <1 – 14 ng/g) van in plastic verpakte levensmiddelen en in 4 van de 16 stalen (< 0,2 – 1 ng/g) van in papier verpakte levensmiddelen, in vergelijking met stalen van ingeblikte levensmiddelen.

Er werd geen BPA-migratie gevonden vanuit met EcoCare™ bekleed aluminium, roestvrij staal, of Tritan™ plastic waterflessen tijdens een incubatieperiode van 120 uur (detectielimiet 0,05 ng/mL). Daarentegen komen waarneembare hoeveelheden aan BPA vrij uit PC-flessen en aluminiumflessen met een epoxy-binnenbekleding (Cooper et al., 2011).

BPA werd gevonden in commerciële PVC-folie en plastic zakken beschikbaar op de Spaanse markt en migratiestudies wijzen erop dat het zou migreren naar voedsel (Lopez-Cervantes en Paseiro-Losada, 2003). Sommige fabrikanten in de EU gebruikten vroeger BPA in het PVC-polymerisatie-proces, maar aan deze praktijk lijkt een einde te zijn gekomen (EFSA, 2006). Daarom is op basis van deze informatie thans in de EU geen BPA-blootstelling te verwachten via PVC-toepassingen in aanraking met levensmiddelen. Het is echter mogelijk dat materialen uit PVC die werden vervaardigd voor het in werking treden van deze maatregel, nog steeds in gebruik zijn.

3.2.2.4. Innameschatting via blootstelling aan levensmiddelen

De door verschillende nationale en internationale agentschappen geraamde inname van BPA via de voeding kan worden geraadpleegd in tabel 3. Deze schattingen zijn soms gebaseerd op de hoogste waargenomen concentraties of migratiewaarden. Andere schattingen werden afgeleid aan de hand van 95^{ste} percentiel verbruiksramingen. De hoogste geschatte blootstellingen aan BPA (inname per eenheid lichaamsgewicht) betroffen zuigelingen tussen 0 en 6 maanden die uitsluitend werden gevoed met PC-zuigflessen gevuld met vloeibare zuigelingenmelk uit blikjes. In dit geval omvatten de bronnen van BPA-blootstelling migratie vanuit zowel de verpakking van de zuigelingenmelk alsook de zuigflessen uit PC (WGO, 2010). In alle studies bleven zelfs de ernstigste gevallen echter onder de huidige TDI.

De gemiddelde blootstelling voor zuigelingen gevoed met zuigelingenmelk in PC-flessen bedroeg 2,0-2,4 µg/kg lichaamsgewicht per dag, met een 95^{ste} percentiel blootstelling variërend tussen 2,7 en 4,5 µg/kg lichaamsgewicht per dag (WGO, 2010). Zuigelingen die ofwel gevoed werden met zuigelingenmelk in niet-PC flessen of uitsluitend borstvoeding kregen, hadden een aanzienlijk lagere geschatte gemiddelde BPA-blootstelling (0,01 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor zuigelingenmelk in poedervorm, 0,5 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor vloeibare zuigelingenmelk in blikjes en 0,3 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor moedermelk), vergeleken met zuigelingen die uitsluitend gevoed werden met zuigelingenmelk in PC-flessen.

Na het invoeren van vaste voeding (op de leeftijd van 6-36 maanden) daalt de blootstelling aan BPA in verhouding tot het lichaamsgewicht. Voor kinderen van 3 jaar en ouder, werd de hoogste gemiddelde blootstelling aan BPA geraamd op 0,7 µg/kg lichaamsgewicht per dag, met een maximum tot 1,9 µg/kg lichaamsgewicht per dag (tabel 3).

Afhankelijk van de hoeveelheid verpakte levensmiddelen (in blikjes) in de voeding, was de BPA-blootstelling van volwassenen vergelijkbaar met die van kinderen van 3 jaar en ouder: een hoogste gemiddelde blootstelling van 1,4 µg/kg lichaamsgewicht per dag, met een maximumblootstelling tot 4,2 µg/kg lichaamsgewicht per dag (tabel 3). Er werd aangenomen dat het bij alle blootstelling aan BPA via de voeding om ongeconjugeerde BPA ging. Deze internationale berekeningen van de geschatte blootstelling via de voeding (WGO, 2010) komen met elkaar overeen, maar liggen iets hoger dan die verkregen met behulp van gegevens gemeld uit vergelijkbare nationale enquêtes.

In Canada werden schattingen gemaakt van de inname van BPA via de voeding bij verschillende leeftijd-geslacht groepen. Dit gebeurde aan de hand van de concentraties gevonden in voedselcomposieten gecombineerd met gegevens van de 24-uurs voedingsenquête door middel van een interview van de Nutrition Canada Survey (Cao et al., 2011). De inname van BPA was laag voor alle leeftijds-/geslachtgroepen, namelijk 0,17-0,33 µg/kg lg/dag voor zuigelingen, 0,082-0,23 µg/kg lg/dag voor kinderen van 1 tot 19 jaar, en 0,052-0,081 µg/kg lg/dag voor volwassenen. Terwijl Cao et al. (2011) zowel voedsel in blikjes als niet-ingeblikt voedsel in hun schatting hebben opgenomen, maken andere studies innameschattingen die uitsluitend zijn gebaseerd op ingeblikt voedsel en alleen rekening houden met volwassenen. Bijvoorbeeld: Thomson en Grounds (2005) hebben geschat dat de inname van BPA via de voeding in Nieuw-Zeeland 0,008 µg/kg lg/dag bedraagt, Geens et al. (2010) concludeerden dat deze in België 0,015 µg/kg lg/dag bedraagt terwijl deze volgens Lim et al. (2009a) in Korea 0,030 µg/kg lg/dag is. Naast ingeblikt voedsel hebben Mariscal-Arcas et al. (2009) de migratie vanuit polycarbonaat serviesgoed in hun analyse betrokken en geschat dat de BPA-inname opliep tot 0,030 µg/kg lg/dag.

Over het algemeen is de inname van BPA via de voeding minder dan 5 µg/kg lg/dag en volgens de meeste gegevens minder dan 1 µg/kg lg/dag (tabel 3). Er is echter meer kennis nodig over het effect van voedselverwerking, de bereidings- en kookmethodes op het BPA-gehalte in het finale gekookte voedsel om deze schattingen op basis van BPA-concentraties in ongekookt voedsel te valideren. Gezien PC-gebruiksvoorwerpen en containers met epoxy binnenbekledingen kunnen worden gebruikt tijdens de bereiding van voedsel, is het mogelijk dat BPA uiteindelijk in het gekookte voedsel belandt na migratie vanuit het PC en de binnenbekledingen (Cao et al., 2011).

Tabel 3 Geschatte BPA-inname bij kinderen en volwassenen

	Leeftijdsgroep	Geschatte blootstelling via de voeding (µg/kg lg/dag)
Kinderen		
EFSA (2006)	Zuigelingen (3-12 m) Kinderen	0,2 - 13 5,3

Health Canada (2008)	1-4 jaar 5-11 jaar	0,26 - 1,98 0,15 - 1,28
Chapin et al. (2008)	Zuigelingen - zuigelingenmelk Zuigelingen - borstvoeding Kinderen (6-12 m) Kinderen (2-6 jaar)	1 - 11 0,2 - 1 1,7 - 13 0,04 - 14,7
FDA (2009)	0-12 m 12-24 m >2 jaar	0,3 - 0,6 0,5 - 1,1 0,1 - 0,3
ANSES (2010)	Zuigelingen (<36 m) Kinderen (3-17 jaar)	0,1 - 0,5 0,2 - 0,6
WGO (2011)	Zuigelingen (0-6 m) Zuigelingen (6-36 m) Kinderen >3 jaar	0,01 - 4,5 0,01 - 3,0 0,2 - 1,9
Volwassenen		
EFSA (2006)	Volwassenen	1,5
Health Canada (2008)	12-19 jaar >20 jaar	0,09 - 0,73 0,07 - 0,60
Chapin et al. (2008)	Volwassenen	0,008 - 1,5
FDA (2009)	>2 jaar	0,1 - 0,3
ANSES (2010)	Volwassenen	0,1 - 0,3
WGO (2010)	Volwassenen	0,4 - 4,2

3.2.3. Niet-voedingsbronnen van bisfenol A

3.2.3.1. Stof

Vanwege de lage dampdruk van BPA¹ en de bijgevolg lage concentratie ervan in de lucht, is het onwaarschijnlijk dat het inademen van met BPA verontreinigde lucht een belangrijke bron van blootstelling is (Dekant en Völkel, 2008).

Er werd aangetoond dat de inname van huisstof een belangrijke bron van blootstelling is aan meerdere verontreinigende stoffen bij jonge kinderen als gevolg van het vaker voorkomend hand-op-mond contact en meer significante inname van stof in vergelijking met volwassenen (Jones-Otazo et al., 2005). Het wijdverbreide gebruik van BPA in een groot aantal toepassingen binnenshuis en verbruiksgoederen (zoals epoxy-vloerbekleding, kleefstoffen, verven, elektronische apparatuur, en printplaten) betekent dat huisstof kan worden verontreinigd als gevolg van het vervliegen en/of uitlogen van BPA vanuit deze producten (Loganathan en Kannan, 2011). Bijgevolg wordt BPA met een hoge detectiefrequentie in huisstof gevonden. Ook de mate van contaminatie varieert aanzienlijk en bereikt ~10.000 ng/g stof (Geens et al., 2009). De mediane BPA-concentraties gemeld in diverse studies waren 422 ng/g (Loganathan en Kannan, 2011), 555 ng/g (Völkel et al., 2008) en 1460 ng/g (Geens et al., 2009).

Hogere concentraties werden vastgesteld in laboratoria (Loganathan en Kannan, 2011) en kantoren (Geens et al., 2009), hoogstwaarschijnlijk het gevolg van een groter gebruik van elektrische en elektronische apparatuur en meubels dan in woningen. Omgekeerd werden lagere concentraties aangetroffen in stofmonsters uit kinderdagverblijven in de VS (Rudel et al., 2003; Wilson et al., 2007). Hoewel er geen zekerheid bestaat over de dagelijkse hoeveelheid ingenomen stof, wordt via deze weg weinig BPA ingenomen: naar schatting minder dan 0,006 µg/kg lg/dag voor peuters en minder dan 0,0005 µg/kg lg/dag voor volwassenen (Geens et al.,

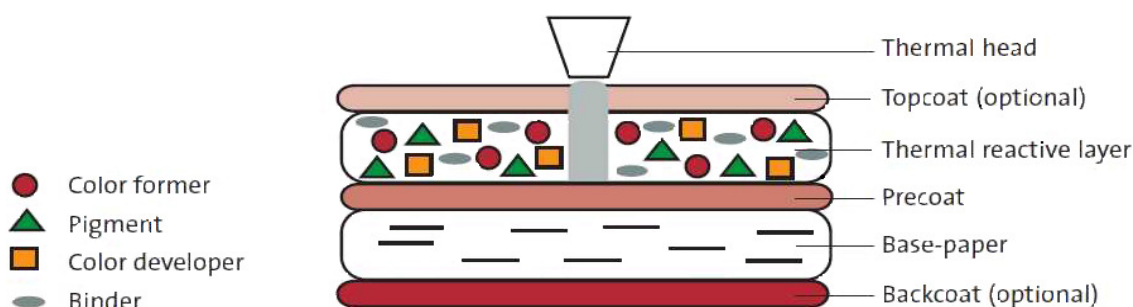
¹ 5.3 10⁻⁹ kPa of 4 10⁻⁸ mm Hg (25°C)

2009; Loganathan en Kannan, 2011). De bijdrage van stof tot de totale inname van BPA bedraagt derhalve waarschijnlijk minder dan 5%.

3.2.3.2. Thermisch papier

BPA wordt gebruikt als additief in thermisch papier gemaakt voor thermische overdrachtsprinters, waar BPA wordt gebruikt als kleurontwikkelaar. Eén kant van het papier is bedekt met een poederachtige laag BPA (Lassen et al., 2011), welke reageert met de in het thermische papier verwerkte kleurstof om een kleurontwikkeld geheel te produceren onder de invloed van hitte of druk (figuur 2) Deze techniek wordt voornamelijk gebruikt in lichtgewicht apparaten (kassa's, credit card terminals).

Figuur 2: Structuur van thermisch papier (uit Lassen et al., 2011)



Veel mensen komen dagelijks in aanraking met thermisch papier. De aanwezigheid van BPA op thermisch papier kan bijdragen tot de totale blootstelling door opname via de mond (rechtstreeks contact van ongewassen handen met voedsel of de mond) of blootstelling via de huid. Voorts is thermisch papier ook een belangrijke bron van contaminatie van gerecycleerd papier met BPA (Takahashi et al., 2002; Zalko et al., 2011). Braun et al. (2011a) meldden reeds de hogere BPA-gehalten in de urine van kassiers, bij wie de huid waarschijnlijk meer in aanraking komt met BPA bevattend thermisch papier dan bij de algemene bevolking. Wereldwijd werd BPA in thermisch papier (Denemarken, Zweden, Zwitserland, VS) gevonden met een detectie-frequentie tussen 44 en 100%. De BPA concentraties in thermisch papier liepen op tot 2,3% (Biedermann et al. 2010; EWG, 2010; Lassen et al., 2011; Liao en Kannan, 2011a; Mendum et al., 2011; Östberg en Noaksson, 2010) (Tabel 4). Opmerkelijk is dat Liao en Kannan (2011a) geen BPA vonden in alle zeven soorten van thermisch papier uit Japan, zeer waarschijnlijk omdat dit land sinds 2001 BPA geleidelijk aan uit thermisch papier heeft afgeschaft.

Tabel 4 Overzicht van BPA in thermisch papier

Land	Steekproefgrootte	Detectiefrequentie	% (g BPA/100 g papier)	Referentie
Denemarken	12	65 %	n.d – 1,7	Lassen et al. (2011)
Zweden	16	100 %	0,6 – 2,3	Ostberg en Noaksson (2010)
Zwitserland	13	85 %	< 5.10 ⁻⁵ – 1,7	Biedermann et al. (2010)
VS	36	44 %	0,8 – 2,8	EWG (2010)
VS, Boston	10	80 %	<0,09 – 1,7	Mendum et al. (2010)

VS, Japan, Korea, Vietnam	103	94 %	$< 1.10^{-7} - 1.4$	Liao en Kannan (2011a)
---------------------------------	-----	------	---------------------	------------------------

De hoeveelheid BPA overgedragen naar de huid door dergelijk papier gedurende 5 seconden in de hand te houden bedroeg tussen 0,2 en 6 µg BPA, met een gemiddelde van 1,1 µg per vinger (Biedermann et al., 2010). Indien de vingers vochtig of (erg) vettig waren, was de overgedragen hoeveelheid tien keer hoger. Herhaald contact met verse kassarollen had geen significante toename van het BPA-gehalte op de huid tot gevolg, wat duidt op een evenwicht tussen het BPA-gehalte in het papier en op de bovenlaag van de huid. Biedermann et al. (2010) konden niet uitmaken of BPA al dan niet door de huid dringt, maar stelden wel vast dat het diep genoeg door de huid kan dringen om niet meer afgewassen te worden. Vectoren zoals ethanol of handcrème kunnen de doorlaatbaarheid van de huid verhogen en zo de opname van BPA via de huid verhogen. Voor een normale huid werd geschat dat de potentiële blootstelling door veelvuldig aanraken van het meest gecontamineerde papier gedurende een werkdag van 10 uur kon oplopen tot 71 µg/dag (Biedermann et al., 2010). Mielke et al. (2011) stelden voorop dat blootstelling via de huid kan bijdragen tot de globale blootstelling aan BPA op een wijze die inderdaad relevant is.

Op basis van de maximale blootstelling via de huid van 71 µg/dag (0,97 µg/kg lg/dag) vastgelegd door Biedermann et al. (2010) en de mate van opname via de huid volgens recente publicaties (10 % (EU 2008), 13 % (Mørck et al., 2010), 46 % (Zalko et al., 2011) en 60 % (Biedermann et al., 2010)), heeft de HGR berekend dat de blootstelling via de huid kan leiden tot een opname tussen 7,1 µg/dag (0.1 µg/kg lg/dag) en 42,6 µg/dag (0.58 µg/kg lg/dag). Evenzo heeft een Deense studie verslag gemaakt van een realistische worst-case scenario waarin de dagelijkse opname opliep tot 240 µg BPA (Lassen et al., 2011). In dit scenario wordt aangenomen dat de ontvangstbewijzen worden aangevat met vochtige vingers en dat 50 % van de hoeveelheid die terecht komt op de huid wordt opgenomen (Lassen et al., 2011). In de meeste gevallen zal de werkelijke blootstelling van de doorsneeconsument duidelijk lager liggen.

3.2.3.3. Andere soorten van papier

Thermisch papier kan ook de voornaamste oorzaak zijn van contaminatie van bankbiljetten. Bankbiljetten uit 21 landen werden onderzocht naar BPA (Liao en Kannan, 2011b). Er werd in alle bankbiljetten BPA gevonden aan concentraties die opliepen tot 82,7 µg/g. De contaminatie van bankbiljetten kan waarschijnlijk worden toegeschreven aan het frequente contact met thermisch papier in portefeuilles. Omdat het BPA dat wordt gebruikt in thermisch papier niet chemisch gebonden is, wordt het gemakkelijk overgedragen van ontvangstbewijzen die zijn gemaakt van thermisch papier naar andere voorwerpen, waaronder bankbiljetten. De geschatte dagelijkse inname van BPA via opname door de huid door het aanraken van bankbiljetten bedroeg enkele ng per dag (Liao en Kannan, 2011b).

Er werd geraamd dat ongeveer 30% van de thermische papieren terechtkomen in de gemeentelijke recyclagestromen voor papierafval. Het recycleren van thermisch papier kan tot gevolg hebben dat BPA in de papierproductiecyclus belandt (Liao en Kannan, 2011a). Vingaard et al. (2000) toonden aan dat, hoewel blanco papier geen of verwaarloosbare hoeveelheden BPA bevatte, de gehalten in gerecycleerd keukenrolpapier tussen 0,6 en 24 µg BPA/dag bedroegen. Voorts heeft een Japanse studie karton en papier onderzocht die worden gebruikt voor het verpakken van levensmiddelen. De concentraties in blanco papier en karton bedroegen tussen 0,034-0,36 µg/g, terwijl die in gerecycleerd papier en karton > 10 keer hoger lagen (range 0,19 – 26 µg/g) (Ozaki et al. 2004). Meer dan 80% van de andere soorten van papier, waaronder brochures, tickets, kranten, toiletpapier, bevatten BPA aan concentraties die opliepen tot 14.4 µg/g. Bijgevolg waren de concentraties in "andere" soorten van papier 3-4 ordes van grootte lager dan in thermisch papier, en waren deze meer dan waarschijnlijk te wijten aan het recycleren van thermisch papier (Liao en Kannan, 2011a). Om deze reden is de HGR van oordeel dat de bijdrage van deze andere soorten van papier tot de totale blootstelling aan BPA verwaarloosbaar is. Liao en Kannan (2011a) hebben een schatting gemaakt van de blootstelling via de huid aan

BPA afkomstig van thermisch papier of "andere" soorten van papier. De mediane blootstelling via de huid aan BPA van de algemene bevolking bedroeg 17,4 ng/dag, terwijl dit voor de beroepsmatige blootstelling 1303 ng/dag was. Thermisch papier was verantwoordelijk voor meer dan 98% van deze blootstelling. Liao en Kannan (2011a) berekenden dat voor een globale blootstelling aan BPA van 1 µg/kg lg/dag, de bijdrage van papier in een beroepsmatige blootgestelde populatie 1,6-51 % kon bedragen.

3.2.3.4. Tandmaterialen

Tandheelkundige compositieharsen bestaan uit een mengsel van monomeren en worden doorgaans vervaardigd op basis van bisfenol A glycidylmethacrylaat (bis-GMA). Naast bis-GMA bevatten deze harsen andere monomeren om de eigenschappen ervan te veranderen, bv. bisfenol-A-dimethacrylaat (bis-DMA). Hoewel BPA op zich niet wordt gebruikt in compositieharsen, zou het als onzuiverheid afkomstig van het syntheseproces aanwezig kunnen zijn (Fleisch et al., 2010; Fung et al., 2000; Nathanson et al., 1997; Van Landuyt et al., 2011). BPA zou ook in het speeksel kunnen vrijkomen als gevolg van bis-DMA hydrolyse door speeksel esterasen.

In verschillende *in vivo* studies werd het BPA in het speeksel gemeten na het plaatsen van vullingen. Het BPA-gehalte in het speeksel daalde in de loop van de tijd, de hoogste blootstellingen werden onmiddellijk na het plaatsen van de vullingen gemeten. Blootstelling aan BPA na het plaatsen van vullingen is meer dan waarschijnlijk een acute gebeurtenis, maar geen van de studies waren in staat om 3 uur na het plaatsen van de vulling nog BPA te vinden. Het is mogelijk dat de in deze studies gebruikte analytische methoden niet gevoelig genoeg waren om zeer lage BPA-gehalten op te sporen die chronisch gedurende langere perioden vanuit de hars kunnen vrijkomen. Zo kan chronische blootstelling aan lage dosissen BPA na het plaatsen van een vulling niet worden uitgesloten (Fleish et al., 2010).

De relevantie van de hoeveelheid BPA die wordt vrijgegeven door tandheelkundige materialen is betwistbaar. Op basis van de meta-analyse uitgevoerd door Van Landuyt et al. (2011), werd berekend dat in het ergste geval een kiesrestauratie aan de hand van een volledige kroon tot gevolg kan hebben dat na 24 uur 30 mg BPA wordt vrijgegeven, wat meer is dan de TDI van 0,05 mg/kg lichaamsgewicht/dag (of 3 mg/dag voor een individu van 60 kg). Dit wijst erop dat de hoeveelheid BPA afgegeven door tandmaterialen na 24 uur van betekenis kan zijn bij patiënten die meerdere grote restauraties hebben ondergaan en dat harsgebaseerde tandmaterialen een relevante bron van BPA kunnen zijn voor dergelijke patiënten. Deze "worst-case" berekening is gebaseerd op de maximale gemeten waarde voor een tandheelkundig adhesief dat nooit in grote hoeveelheden wordt gebruikt. Een vaker voorkomende situatie resulteerde in het afgeven van 13 µg na 24 uur (Van Landuyt et al., 2011). De hoeveelheid BPA die wordt afgegeven door vullingen verschilt aanzienlijk in functie van de fabrikant (Vandenberg et al., 2007).

Von Goetz et al. (2010) schatten dat de chronische blootstelling na een tandheelkundige ingreep oploopt tot 215 ng BPA/dag. Deze raming was gebaseerd op de resultaten verkregen bij één van de 21 personen bij wie het BPA-gehalte in het speeksel 120 uur na de ingreep werd gemeten: in dit geval was het BPA-gehalte 0,3 ng/mL. Dit is waarschijnlijk een worst-case scenario voor chronische blootstelling, aangezien het BPA-gehalte in het speeksel in de loop van de tijd zal blijven dalen en slechts één enkele persoon na 120 uur nog meetbare concentraties vertoonde.

3.2.3.5. Medische hulpmiddelen en toepassingen in de gezondheidszorg

Een klein deel van de BPA-gebaseerde polymeren, met name polycarbonaat en polysulfon, wordt gebruikt in medische toepassingen en in de gezondheidszorg, zoals voor ooglenzen, slangkoppelingen, bloedoxygenatoren, behuizing voor inhalers, incubators voor pasgeborenen (PC), en chirurgische trays, vernevelaars, luchtbevochtigers (polysulfon) (Geens et al., 2011). BPA kan ook uitloggen naar medicijn formuleringen: dat is het meest waarschijnlijk met vloeibare

en suspensie-formuleringen die zijn verpakt in doosjes uit PC/ met PC sluitingen of metalen blikken met een epoxygebaseerde binnenbekleding (FDA, 2009).

Soepele PVC, die ook BPA kan bevatten, wordt gebruikt bij de vervaardiging van medische producten, zoals die voor de neonatale *intensive care units*, inclusief zakken met intraveneuze vloeistoffen en totale parenterale voeding en sondes voor de toediening ervan, en nasogastrische en enterale voedingssondes, alsook navelcatheters. In een studie gevoerd door Calafat et al. (2009) werd BPA onderzocht in de urine van 42 zuigelingen met een laag geboortegewicht die zich in neonatale *intensive care units* bevonden. Daarvoor werd rekening gehouden met een groot aantal PVC-bevattende apparatuur, zoals mechanische en hoogfrequente ventilatie, heelkundige en hartkatheterisatieapparatuur. De mediane BPA-concentraties bij deze premature baby's waren één orde van grootte hoger dan de mediane concentratie en bedroegen bijna twee keer het 95ste percentiel van de algemene bevolking (kinderen van 6-11j, die in het kader van de NHANES 2003-2004 studie werden onderzocht) (Calafat et al., 2009).

Hemodialysepatiënten kunnen worden blootgesteld aan aanzienlijke hoeveelheden BPA wegens het gebruik van PC als behuizing en het feit dat de holle-vezel hemodialysemembranen vaak gemaakt zijn van polysulfon. Bovendien komt het afgegeven BPA rechtstreeks in de bloedsomloop terecht. Hoewel het hier niet om een bron van blootstelling voor de algemene bevolking gaat, kan hemodialyse aanzienlijk bijdragen tot de blootstelling van deze specifieke groep (Geens et al., 2011; Haishima et al., 2001). Er zijn bijna geen gegevens beschikbaar om de dosis BPA te kwantificeren voor patiënten die medische ingrepen ondergaan (FDA, 2009). De HGR komt dan ook tot het besluit dat verder onderzoek nodig is.

3.2.3.6. Andere niet-voedingsbronnen

Een Deense studie boog zich over BPA-migratie vanuit het schild en de ring van fopspenen. Deze gedeeltes kunnen zijn gemaakt van PC, hoewel deze materialen grotendeels zijn vervangen door polypropyleen of co-polyester. Zelfs wanneer het schild en de ring PC bevatten, bleef de migratie van BPA naar het zweet en het speeksel op een laag niveau en was de berekende blootstelling aan BPA via fopspenen duidelijk geringer dan de blootstelling via zuigflessen (Lassen et al., 2011).

3.2.4. Toxicokinetiek en metabolisme van bisfenol A

De toxicokinetiek van BPA is onderzocht bij knaagdieren, niet-humane primaten en mensen (Doerge et al. 2010a, b; Völkel et al. 2002, 2005). Na orale toediening ondergaat BPA een snel first-pass metabolisme in de darm en lever, waardoor het volledig wordt geabsorbeerd door het maag-darmkanaal. BPA wordt niet uitgebreid gemetaboliseerd via fase I reacties, maar wordt vlug geconjugeerd met glucuronzuur (fase II metabolisme) om in de darmwand en lever te worden omgezet naar het niet-actieve bisfenol A-glucuronide. Kleine hoeveelheden BPA kunnen ook reageren met sulfaat en BPA-sulfaat vormen. Het ontstaan van BPA-conjugaten wordt als een detoxificatieproces beschouwd (Matthews et al., 2001; Snyder et al., 2000) en enkel de vrije vormen van BPA vertonen een oestrogene activiteit (Matthews et al., 2001). De BPA-conjugaten die in de menselijke lever worden gevormd, komen in de bloedsomloop terecht en bereiken de nieren alvorens via de urine te worden geëlimineerd. Ze hebben een terminale halfwaardetijd van minder dan 6 uur (Völkel et al., 2002; 2005). De toegepaste dosissen werden volledig teruggevonden in de urine, wat betekent dat blootstelling aan BPA kan worden geschat op basis van de concentraties ervan in de urine (Völkel et al., 2002). BPA dat het lichaam door inhalatie of contact met de huid bereikt, ondergaat geen first-pass effect en zal dus trager worden geëlimineerd.

Bij volwassen resusapen, was het concentratie-tijdprofiel na orale toediening van BPA opmerkelijk vergelijkbaar met dat bij de mens, na toediening van een soortgelijke dosis (Doerge

et al., 2010b). Minimale farmacokinetische verschillen werden waargenomen tussen neonatale en volwassen apen voor de vrije vorm van BPA, wat neerkwam op minder dan 1% van de totale circulerende concentraties van BPA (Doerge et al., 2010b). Bij knaagdieren ondergaat BPA-glucuronide enterohepatische recirculatie, wat de eliminatieprocessen verlengt en aldus de interne blootstelling aan BPA verhoogt. Dat leidt tot uitgebreide fecale uitscheiding (Pottenger et al., 2000). Het feit dat er bij de mens geen enterohepatische circulatie van BPA-glucuronide is, is meer dan waarschijnlijk te wijten aan een hogere drempel voor biliaire eliminatie dan bij ratten.

β -glucuronidase is aanwezig in de lysosomale membranen en het endoplasmatisch reticulum van verschillende organen, waaronder de menselijke lever en nieren (Sperker et al., 1997). Er werd vooropgesteld dat de activiteit van β -glucuronidase in weefsels, vooral in de placenta, de detoxificatie van BPA op weefselniveau kan omkeren (Ginsberg en Rice, 2009). Het experimenteel bewijs voor deze hypothese is grotendeels indirect en niet in overeenstemming met de snelle eliminatie van aglycon BPA uit de bloedsomloop van volwassen niet-humane primaten en mensen (Völkel et al., 2002). Ook levensvatbare menselijke huidexplantaten absorberen en metaboliseren BPA op een doeltreffende manier. Ongeveer 46% van de toegediende dosis BPA werd geabsorbeerd en grotendeels omgezet in BPA-glucuronide en BPA-sulfaat (Zalko et al., 2011).

3.2.5. Menselijke biomonitoring

Omdat BPA een niet-persistente chemische stof is met een eliminatiehalfwaardetijd van een paar uur, zijn de concentraties ervan in het bloed lager dan die in de urine en dalen deze snel na de inname (Needham en Sexton, 2000). Hierdoor zal de huidige analytische technologie niet in staat zijn om BPA in het bloed van veel individuen op te sporen, gezien de lage aanwezige gehalten (WGO, 2010). Bovendien is het door de alomtegenwoordige aanwezigheid van BPA in het milieu moeilijk om contaminatie op sporenniveau met vrij BPA uit te sluiten tijdens de staalname, opslag en analyse (WGO, 2010; Markham et al., 2010; Völkel et al., 2008).

Omdat BPA snel en vrijwel volledig wordt uitgescheiden in de vorm van BPA-conjugaten, is urine de beste matrix voor biomonitoring. Langdurige dagelijkse inname van BPA leidt tot het ontstaan van stabiele BPA-concentraties in de ng/mL range in menselijke stalen (Welshons 2006). De concentraties van totaal (vrij plus geconjugerd) BPA in de urine zijn vaak gebruikt om de blootstelling aan BPA via alle bronnen te evalueren (Vandenberg et al., 2010). Verscheidene biomonitoringstudies op basis van metingen in urine zijn uitgevoerd in Noord-Amerika, Europa en Azië, waardoor de wereldwijde blootstelling aan BPA aan het licht gebracht werd. De belangrijkste studies zijn samengevat in Tabel 5.

Tabel 5 Overzicht van de meest recente biomonitoringstudies van BPA wereldwijd, uitgevoerd op basis van metingen in urine

Land	Populatie	Concentraties	Blootstelling	Det. Freq.	Referenties
VS	2514 (≥6-≥60 j)	MG 2,6 ng/mL (2,6 µg/g cr)	MG 0,047 µg/kg lg/dag	93 %	Calafat et al., 2008 – Lakind en Naiman, 2008
	314 (6-11 j)	MG 3,6 ng/mL (4,3 µg/g cr)	MG 0,065 µg/kg lg/dag		
	713 (12-19 j)	MG 3,7 ng/mL (2,8 µg/g cr)	MG 0,071 µg/kg lg/dag		
	950 (20-59 j)	MG 2,6 ng/mL (2,4 µg/g cr)	MG 0,053 µg/kg lg/dag (20-39 j)		
			MG 0,038 µg/kg lg/dag (40-59 j)		
	537 (≥ 60 j)	MG 1,9 ng/mL (2,3 µg/g cr)	MG 0,034 µg/kg lg/dag		
VS	394 volwassenen	MG 1,33 ng/mL (1,36 µg/g cr)	MG 0,023 µg/kg lg/dag	95 %	Calafat et al., 2005
Canada	5476 6-79 j	MG 1,16 ng/mL (1,40 µg/g cr)		91 %	Bushnik et al., 2010
	6-11 jaar	MG 1,30 ng/mL (2,00 µg/g cr)	MG 0,025 µg/kg lg/dag	93 %	
	12-19 jaar	MG 1,50 ng/mL (1,31 µg/g cr)	MG 0,031 µg/kg lg/dag	94 %	
	20-39 jaar	MG 1,33 ng/mL (1,49 µg/g cr)	MG 0,026 µg/kg lg/dag	91 %	
	40-59 jaar	MG 1,04 ng/mL (1,33 µg/g cr)	MG 0,020 µg/kg lg/dag	88 %	
	60-79 jaar	MG 0,90 ng/mL (1,26 µg/g cr)	MG 0,017 µg/kg lg/dag	88 %	
Duitsland	599 (3-14 j)	MG 2,66 ng/mL mediaan 2,74 ng/mL	MG 0,060 µg/kg lg/dag	99 %	Becker et al., 2009
	137 (3-5 j)	MG 3,55 ng/mL mediaan 3,53 ng/mL		99 %	
	145 (6-8 j)	MG 2,72 ng/mL mediaan 2,81 ng/mL		99 %	
	149 (9-11 j)	MG 2,22 ng/mL mediaan 2,13 ng/mL		99 %	
	168 (12-14 j)	MG 2,42 ng/mL mediaan 2,60 ng/mL		98 %	
Duitsland	147	<0,3 ng/mL – 9,3 ng/mL	mediaan 0,030 µg/kg lg/dag		Völkel et al., 2008
België	193	0,1-53,4 ng/mL (0,18-32,4 µg/g cr)	MG 0,040 µg/kg lg/dag	99 %	Milieu en Gezondheid, 2010
	14-16 jaar	MG 2,22 ng/mL (1,66 µg/g cr)			
Italië	715 (20-74 j)	MG 3,59 ng/mL	MG 0,063 µg/kg lg/dag ¹		Galloway et al., 2010
	111 (20-40 j)	MG 4,31 ng/mL mediaan 4,4 ng/mL	MG 0,075 µg/kg lg/dag ¹		
	157 (41-65 j)	MG 3,95 ng/mL mediaan 3,7 ng/mL	MG 0,069 µg/kg lg/dag ¹		
	452 (66-74 j)	MG 3,32 ng/mL mediaan 3,2 ng/mL	MG 0,058 µg/kg lg/dag ¹		
Korea	516	gemiddelde 2,74 ng/mL, mediaan 0,64 ng/mL	gemiddelde 0,055 µg/kg lg/dag ²	76 %	Hong et al., 2009
China	419 mannen	MG 1,41 ng/mL (0,72 µg/g cr)	MG 0,032 µg/kg lg/dag ³	58 %	He et al., 2009
	503 vrouwen	MG 0,58 ng/mL (0,23 µg/g cr)	MG 0,010 µg/kg lg/dag ⁴	44 %	
China	287	MG 3,0 ng/mL (2,75 µg/g cr)	MG 0,060 µg/kg lg/dag ¹	100 %	Li et al., <i>in press</i>
	3-24 jaar	0,41-198,05 µg/g cr			
China	116	MG 1,10 ng/mL (1,03 µg/g cr)		90 %	Zhang et al., 2011
Vietnam	30	MG 1,42 ng/mL (1,27 µg/g cr)		100 %	Zhang et al., 2011
Maleisië	29	MG 1,00 ng/mL (1,93 µg/g cr)		97 %	Zhang et al., 2011

Indië	21	MG 1.59 ng/mL (2.51 µg/g cr)		100 %	Zhang et al., 2011
Koeweit	32	MG 1,24 ng/mL (1,09 µg/g cr)		81 %	Zhang et al., 2011
Japan	36	MG 0.84 ng/mL (0.67 µg/g cr)		100 %	Zhang et al., 2011
Korea	32	MG 2.00 ng/mL (2.53 µg/g cr)		97 %	Zhang et al., 2011
Alle Aziatische landen	Kinderen Volwassenen		mediaan 0,039 µg/kg lg/dag mediaan 0,037 µg/kg lg/dag		Zhang et al., 2011
VS	404 zwangere vrouwen	mediaan 1,3 ng/mL <0,36-35,2 ng/mL	mediaan 0,027 µg/kg lg/dag ⁵	91 %	Wolff et al., 2008
Nederland	100 zwangere vrouwen	MG 1,5 ng/mL (1,7 µg/g cr), mediaan 1,2 ng/mL (1,6 µg/g cr), range <0,26-46 ng/mL (0,1-22,7 µg/g cr)	MG 0,024 µg/kg lg/dag ⁵ mediaan 0,019 µg/kg lg/dag ⁵	82 %	Ye et al., 2008
Spanje	120 zwangere vrouwen	mediaan 2,2 ng/mL	mediaan 0,035 µg/kg lg/dag ⁵	91 %	Casas et al., 2011
Mexico	60 zwangere vrouwen	MG 1,95 ng/mL, 0,41 – 7,47 ng/mL	MG 0,034 µg/kg lg/dag ¹	80 %	Cantonwine et al., 2010
Duitsland	91 stalen van 47 zuigelingen (1-5 maanden)	<0,45-17,85 ng/mL		42 %	Völkel et al., 2011
VS	81 (23-64 maanden)	MG 4,8 ng/mL (6,6 µg/g cr) 0,4-211 ng/mL (0,5-334 µg/g cr)	mediaan 0,114 µg/kg lg/dag	100 %	Morgan et al., 2011
Spanje	30 (jongens 4 j)	mediaan 4,2 ng/mL		97 %	Casas et al., 2011
VS	90 (meisjes 6-8 j)	MG 2,0 ng/mL (3,0 µg/g cr) mediaan 1,8 ng/mL <0,3-54,3 ng/mL	MG 0,033 µg/kg lg/dag ⁶ mediaan 0,030 µg/kg lg/dag ⁶	94,4 %	Wolff et al., 2007
VS	195 stalen van 35 kinderen (6-10 j)	MG 3,4 ng/mL (3,4 µg/g cr) mediaan 3,6 ng/mL (3,5 µg/g cr) <0,36-40 ng/mL (0,2-36,3 µg/g cr)	MG 0,057 µg/kg lg/dag mediaan 0,060 µg/kg lg/dag	95 %	Teitelbaum et al., 2008

¹ op basis van 1,4 L urine (Lakind en Naiman, 2008) en 80 kg lg (EPA Exposure Factors Handbook 2011)

² op basis van 1,4 L urine (Lakind en Naiman, 2008) en 70 kg lg (Hong et al., 2009)

³ op basis van 1,6 L urine (Lakind en Naiman, 2008) en 70 kg lg (Hong et al., 2009)

⁴ op basis van 1,6 L urine (Lakind en Naiman, 2008) en 70 kg lg (Hong et al., 2009)

⁵ op basis van 1,2 L urine (Lakind en Naiman, 2008) en 75 kg lg (EPA Exposure Factors Handbook 2011)

⁶ op basis van 0,6 L urine en 36 kg lg (Lakind en Naiman, 2008)

Een studie die meetbare BPA-gehaltenes in de urine van Mexicaanse vrouwen documenteert, levert voorlopige bewijzen dat zwangere vrouwen die voortijdig bevallen (<37 weken zwangerschap), hogere BPA-concentraties in hun urine vertonen, in vergelijking met vrouwen die na 37 weken bevallen (Cantonwine et al., 2010). De impact van blootstelling aan BPA tijdens de zwangerschap vs. blootstelling tijdens de kindertijd is onduidelijk. In een recente Amerikaanse studie beïnvloedde blootstelling aan BPA tijdens de zwangerschap aspecten van de gedrags- en emotionele regulatie op de leeftijd van 3, vooral bij meisjes. Deze resultaten suggereren dat er een verband kan zijn tussen blootstelling aan BPA tijdens de zwangerschap en angstig, depressief en hyperactief gedrag dat te maken heeft met een slechtere controle van het gedrag op de leeftijd van 3 jaar (Braun et al., 2011b).

Twee recente grootschalige studies met 2514 en 5476 deelnemers werden uitgevoerd in respectievelijk de Verenigde Staten en Canada. Blootstelling aan BPA was alomtegenwoordig, met een detectiefrequentie van meer dan 90% in beide studies (Calafat et al., 2008, Bushnik et al., 2010). Ook in zeven Aziatische landen werd BPA in 94% van de stalen gevonden (Zhang et al., 2011). In de Amerikaanse studie werden de hoogste concentraties gevonden in de urine van adolescenten (12-19 jaar), gevolgd door kinderen (6-11 jaar) en volwassenen (> 19 jaar). Na correctie van de BPA-gehaltenes voor creatinine, vertoonden kinderen de hoogste BPA-concentraties, gevolgd door adolescenten en volwassenen (Calafat et al., 2008). Ook in de Canadese studie (Bushnik et al., 2010), waren de voor creatinine gecorrigeerde BPA-gehaltenes hoger voor de jongste leeftijdscategorie (6-11j) dan voor de andere leeftijdscategorieën. In de GerES IV studie, die werd uitgevoerd in Duitsland, vertoonden kinderen tussen 3 en 5 jaar hogere concentraties dan de leeftijdsgroepen 6-8j, 9-11j en 12-14j (Becker et al., 2009). Vandenberg et al. (2010) kwamen ook tot het besluit dat er aanwijzingen zijn dat het blootstellingsrisico het hoogst is voor jonge kinderen.

Om praktische redenen worden voor urinegebaseerde biomonitoringstudies gewoonlijk single-spot urinestalen genomen in plaats van urinestalen gedurende een periode van 24 uur. Omdat BPA een zeer korte halfwaardetijd heeft, weerspiegelen spot urinestalen hoofdzakelijk de blootstelling tijdens een relatief korte periode vóór het nemen van de staal (Koch en Calafat, 2009). Wanneer de onderzochte populatie echter voldoende groot is, kan de spot-sampling aanpak voldoende statistische kracht leveren om de gemiddelde blootstelling van de bevolking aan BPA te categoriseren (WGO, 2010). Onlangs werd aangetoond dat de blootstelling aan BPA en DEHP aanzienlijk daalt wanneer de voeding van de deelnemers gedurende 3 dagen wordt beperkt tot voedsel met weinig verpakking (Rudel et al., 2011), wat erop wijst dat het gehalte in de urine een schatting van de blootstelling op zeer korte termijn geeft.

Uitgaande van een regelmatige uitscheiding van BPA, kan de dagelijkse inname van BPA worden afgeleid van de uitscheiding ervan gedurende 24 uur (Lakind en Naiman 2008). Om de dagelijkse inname van BPA te beoordelen, worden de totale BPA-concentraties (vrij en geconjugeerd na hydrolyse van de conjugaten) (ng/mL) in de urinestalen vermenigvuldigd met de urineproductie (mL) gedurende 24 uur om de dagelijkse BPA-uitscheiding in ng/dag te krijgen. Aangezien de eliminatie van opgenomen BPA via de urine binnen 24 uur vrijwel volledig is voltooid (Völkel et al., 2002, Völkel et al., 2005), werd aangenomen dat dit gelijk is aan de dagelijkse inname. Deze geschatte inname kan worden gecorrigeerd voor het lichaamsgewicht om een blootstellingswaarde op te leveren die is uitgedrukt in ng/kg lg/dag (Lakind en Naiman, 2008).

Inname ng BPA/kg/dag = BPA in de urine (ng/mL) x urineproductie (mL/dag) / lichaamsgewicht (kg)

In plaats van te corrigeren voor de urineproductie, kunnen BPA-concentraties ook worden gecorrigeerd voor de dagelijkse uitscheiding van creatinine. Veel factoren dragen echter bij tot de dagelijkse schommelingen in de creatinineproductie, zoals variatie overdag, veranderingen in de glomerulaire filtratiesnelheid, lichaamsgewicht, leeftijd, geslacht, gezondheidstoestand, en externe factoren zoals voeding, lichaamsbeweging, en druggebruik. Omdat de range van de

creatinineconcentraties in de urine variaties van meer dan 1000% kan vertonen, terwijl de variatie in het dagelijkse volume urine oploopt tot 300% (Boeniger et al., 1993), krijgt correctie voor urineproductie gewoonlijk de voorkeur boven creatinine-uitscheiding (Lakind en Naiman, 2008). De hoeveelheid urine wordt echter door verschillende factoren beïnvloed, zoals vochtinname, lichaamsbeweging, en de individuele gezondheid en leefstijlfactoren (WGO, 2010). Naast de algemene waarden voor het beschrijven van een typische urineproductie volgens leeftijd en geslacht, moeten ook algemene waarden voor lichaamsgewicht worden gebruikt wanneer individuele waarden niet beschikbaar zijn.

Dankzij berekeningen van de dagelijkse inname op basis van biomonitoringgegevens is het mogelijk om individuele blootstellingen (of blootstellingen van bevolkingsgroepen) te vergelijken met dosissen waarvan toxicologische studies hebben aangetoond dat ze schadelijk zijn. Hoewel deze dosisberekeningen worden uitgevoerd op basis van bepaalde veronderstellingen (bv. dagelijkse urinevolume of creatinine-uitscheiding, uniform metabolisme), weerspiegelen ze werkelijke blootstellingen, waarbij alle mogelijke bronnen van blootstelling zijn opgenomen (Needham et al., 2007). Deze urinegegevens (tabel 5) tonen aan dat de geschatte mediane blootstelling in de range van 0,01-0,05 µg/kg lichaamsgewicht (lg) per dag ligt voor volwassenen en iets hoger (0,02-0,12 µg/kg lichaamsgewicht per dag) voor kinderen. De 95ste percentiel blootstellingsramingen zijn 0,27 µg/kg lg per dag voor de algemene bevolking en liggen hoger voor zuigelingen (0,45-1,61 µg/kg lg per dag) en kinderen tussen 3 en 5 jaar (0,78 µg/kg lg per dag) (WGO, 2010).

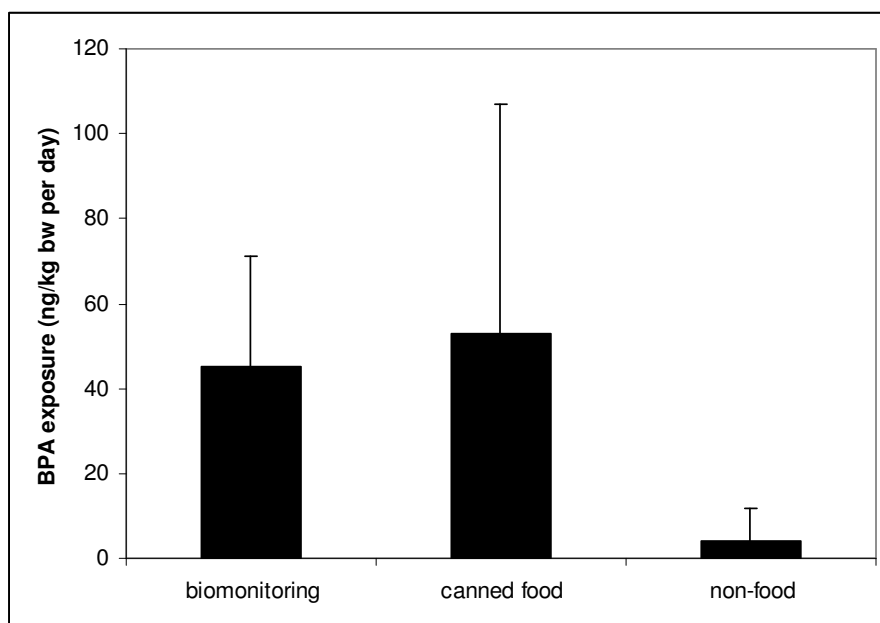
3.2.6. Totale beoordeling van de blootstelling aan bisfenol A

Op basis van de gegevens die zijn beoordeeld in de vorige paragrafen, is het duidelijk dat de blootstelling aan BPA vanuit niet-voedingsbronnen voor de meeste onderzochte subgroepen in het algemeen ten minste één orde van grootte lager is dan die vanuit de voeding. De HGR berekende de geschatte innames via verschillende blootstellingswegen op basis van een mediaan en een "worst-case" innamescenario en maakte daarvoor gebruik van gegevens uit verschillende studies (tabel 6). Voor het mediane blootstellingsscenario droeg de voeding naar schatting meer dan 90% bij tot de totale BPA-blootstelling voor alle leeftijdsgroepen van de niet-beroepsmatig blootgestelde personen. Bij deze beoordeling werd rekening gehouden met BPA-concentraties in levensmiddelen (op basis van voedingsenquêtes) en BPA-migratie vanuit voedingscontactmaterialen. De blootstelling via stof, tandheelkundige ingrepen en opname door de huid via thermisch papier bleef onder de 5% in normale situaties voor zowel peuters als kinderen en volwassenen (tabel 6). Sommige bijkomende mogelijke bronnen van blootstelling (onverpakte levensmiddelen en medische hulpmiddelen) zijn geïdentificeerd, maar over het algemeen is blootstelling aan BPA via niet-voeding minder goed onderzocht.

Een vergelijking tussen de geraamde inname via de voeding en niet-voeding en biomonitoringwaarden wijst erop dat het globaal gezien mogelijk is om zich te verlaten op de biomonitoringgegevens om de totale menselijke blootstelling aan BPA te beoordelen. Figuur 3 toont de totale blootstelling aan BPA die werd berekend voor ingeblikt voedsel/drank, gebaseerd op de gemiddelde/mediane/MG-waarden van de WGO (2010), referenties uit dat document alsook uit specifieke nationale studies (zie hoofdstuk 2 in WGO, 2010). Niet-voedingsbronnen zijn onder meer blootstelling via stof, thermisch papier, medische hulpmiddelen en tandmaterialen (zie hoofdstuk 3 in WGO, 2010). De gecumuleerde blootstelling aan BPA werd berekend op basis van biomonitoringgegevens (zie hoofdstuk 6 in WGO, 2010).

Tabel 6 Overzicht van de geschatte inname van BPA via meerdere blootstellingswegen op basis van een mediaan innamescenario

Bron	Land	Populatie	Dagelijkse inname van BPA	Bijdrage tot het mediane innamescenario	Referentie
Kinderen					
Totaal voeding		Peuters	1088-4992 ng/dag	> 90 %	Von Goetz et al. (2010)
Totaal voeding	VS	kinderen 18m - 5j	1700-2700 ng/dag (mediaan)	99 %	Wilson et al. (2007)
Stof	Oostkust VS	Peuters	42.2-435 ng/dag (mediaan – 95 ^{ste} percentiel)	< 1 %	Loganathan en Kannan (2011)
Stof	België	Peuters	73-975 ng/dag (mediaan – 95 ^{ste} percentiel)	< 5 %	Geens et al. (2009)
inhalatie (stof-lucht)	VS	Kinderen (18m - 5j)	7,8 – 14 ng/dag	< 1 %	Wilson et al. (2007)
Tandheelkunde		Kinderen (> 6 j)	215 ng/dag	< 5 %	Von Goetz et al. (2010)
Volwassenen					
Totaal voeding		Volwassenen	1560-10453 ng/dag	> 90 %	von Goetz et al. (2010)
Voedsel in blik	Nieuw-Zeeland	Volwassenen	570 ng/dag (gemiddelde) – 6900 (99 ^{ste} perc)		Thomson en Ground (2005)
Voedsel en dranken in blik	België	Volwassenen	1050 ng/dag (gemiddelde) – 6050 ng/dag (95 ^{ste} perc)	> 90 %	Geens et al. (2010)
Stof	Oostkust VS	Volwassenen	8,44-109 ng/dag (mediaan – 95 ^{ste} perc)	< 1 %	Loganathan en Kannan (2011)
Stof	België	Volwassenen	29-244 ng/dag (mediaan – 95 ^{ste} perc)	< 5 %	Geens et al. (2009)
Thermisch papier	VS-Japan-Korea-Vietnam	Algemene bevolking Beroepsmatige blootstelling	17,4 – 541 ng/dag (mediaan – 95 ^{ste} perc) 1303 – 40590 ng/dag (mediaan – 95 ^{ste} perc)	< 5 %	Liao en Kannan (2011a)
Bankbiljetten	Wereldwijd	Algemene bevolking Beroepsmatige blootstelling	0,0001-1,41 ng/dag (mediaan) 0,0007-14,1 ng/dag (mediaan)	< 1 %	Liao en Kannan (2011b)
Ander papier dan thermisch papier	VS	Algemene bevolking	0,1 ng/dag	< 1 %	Liao en Kannan (2011a)
Tandheelkunde		Volwassenen	215 ng/dag	< 5 %	Von Goetz et al. (2010)



Figuur 3: Vergelijking tussen BPA-blootstelling berekend op basis van biomonitoringgegevens en BPA-blootstelling via ingeblikt voedsel en niet-voedingsbronnen. Foutbalken staan voor standaardafwijkingen.

3.2.8. Alternatieven voor polycarbonaat in zuigflessen

Op 28 januari 2011 publiceerde de Europese Commissie (EC) een richtlijn die bepaalt dat PC niet meer mag worden gebruikt voor zuigflessen (EC, 2011b). Daarnaast heeft de EG Verordening Nr. 321/2011 (EG, 2011c) vastgesteld, volgens welke PC-zuigflessen niet meer mogen worden geproduceerd sinds 1 mei 2011 en niet meer op de markt mogen worden gezet sinds 1 juni 2011. Deze recente Europese regelgeving heeft de producenten van plastic zuigflessen gedwongen om te zoeken naar alternatieven voor PC in zuigflessen.

Maar over de alternatieven voor PC is niet veel geweten (hebben deze ook mogelijke toxische effecten?) en er is geen uitgebreid onderzoek naar deze alternatieven gedaan. In het volgende geeft de HGR een kort overzicht van deze alternatieven.

Polyethyleen tereftalaat kunststoffen (PET) worden vaak gebruikt in water- en frisdrankflessen. PET-flessen zijn minder geschikt voor hergebruik, maar kunnen worden gerecycled (Welle, 2011). Enkele recente artikels suggereren dat ftalaten kunnen migreren naar de inhoud van PET-flessen (Sax, 2010). Wagner en Oehlmann (2009) hebben aanwijzingen gevonden dat stoffen die uit PET-flessen uitlogen, *in vivo* als functionele oestrogenen werken. Verschillende auteurs toonden aan dat het opwarmen van PET-flessen zou kunnen leiden tot significante uitloging van antimoon (Cheng et al., 2010; Welle en Franz, 2011). Antimoon wordt gebruikt als katalysator bij de vervaardiging van PET, maar is een toxisch metaal (Stemmer, 1976).

Polypropyleen (PP) wordt ook gebruikt als een alternatief materiaal voor zuigflessen. In enkele recente artikels werd gesuggereerd dat chemische stoffen vanuit PP kunnen migreren. Alin en Hakkarainen (2011) hebben ontdekt dat het opwarmen van PP in aanraking met vette levensmiddelsimulanten in de microgolfoven antioxidantdegradatie veroorzaakt. McDonald et al. (2008) hebben gemeld dat bioactieve verbindingen uit polypropyleen-materiaal uitlogen.

2,2,4,4-tetramethylcyclobutaan-1,3- diol is een alifatische diol (Hoppens et al., 2004). Deze wordt gebruikt als monomeer voor de synthese van Tritan copolymeer. Deze co-polyester wordt vaak gebruikt in herbruikbare waterflessen van hoge kwaliteit en ook voor zuigflessen. De EFSA en de FDA hebben de monomeer op de positieve lijst opgenomen van voedingscontactmaterialen (EFSA, 2009; FDA, FCN No. 1041). De SML bedraagt 5 mg/kg (EC, 2011a).

Poly(oxy-1,4-fenyleensulfonyl-1,4-fenyleen), bekend als polyethersulfon (PES), en poly(oxy-1,4-fenyleen- ether-ether-sulfon), bekend als polyfenylsulfon (PPSU), zijn thermoplastische polymeren die steeds vaker worden gebruikt als alternatief voor polycarbonaat-kunststoffen. De monomeren zijn respectievelijk 4,4'-dichloordifenylsulfon en 4,4'-dihydroxydifenylsulfon (bisfenol S) en zijn door de FDA (21CFR177.2440) en de EU (EC, 2011a) goedgekeurd voor gebruik in voedingscontactmaterialen. Simoneau et al. (2011) hebben de migratie van monomeren vanuit deze flessen onderzocht en zijn tot de conclusie gekomen dat zeer lage hoeveelheden difenylsulfon inderdaad naar de voedselsimulant migreren, weliswaar ver onder de limieten.

Siliconen zijn ook een alternatief voor zuigflessen van polycarbonaat. Ze vormen een soepel materiaal dat gewoonlijk een exoskelet uit een stijver soort plastic vereist. Siliconen zijn hittebestendig en rubberachtig. Ze staan bekend om hun medische toepassingen (bv. borstimplantaten). Er zijn meldingen dat er vanuit siliconen siloxanen migreren (Helling et al., 2009; 2010).

Het is belangrijk om erop te wijzen dat elk van deze nieuwe of bestaande alternatieve materialen zou moeten worden beoordeeld naar een passende functionaliteit en veiligheid met behulp van de meest recente methodologie en wetenschappelijke kennis.

4. REFERENTIES

- Alin J, Hakkarainen M. Microwave heating causes rapid degradation of antioxidants in polypropylene packaging, leading to greatly increased specific migration to food simulants as shown by ESI-MS and GC-MS. *J Agric Food Chem* 2011;59:5418-27.
- Amiridou D, Voutsas D. Alkylphenols and phthalates in bottled water. *J Hazard Mater* 2011;185:281-6.
- ANSES - French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety. Avis du 29 janvier 2010 de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'analyse critique des résultats d'une étude de toxicité sur le développement du système nerveux ainsi que d'autres données publiées récemment sur les effets toxiques du bisphénol A. Maisons-Alfort Cedex: ANSES; 2010. Available from:
URL: <http://www.anses.fr>
- ANSES - French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety. Effets sanitaires du Bisphénol A. Maisons-Alfort Cedex: ANSES; 2011a. 311 p. Saisines n°2009-SA-0331 et n°2010-SA-0197 RAPPORT d'expertise collective. Available from:
URL : <http://www.anses.fr/Documents/CHIM-Ra-BisphenolA.pdf>.
- ANSES - French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety. Usages du bisphenol A. Rapport d'étude. Rapport septembre 2011 avec erratum de novembre 2011. Maisons-Alfort Cedex: ANSES; 2011b. 68 p. Saisine n°2010-SA-0197. Available from:
URL: <http://www.anses.fr/Documents/CHIM-Ra-BisphenolA.pdf>
- Aschberger K, Castello P, Hoekstra E, Karakitsios S, Munn S, Pakalin S et al. Bisphenol A and baby bottles: challenges and perspectives. JRC Scientific and Technical Reports 2010. Available from:
URL: http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/111111111/14221/1/eur%2024389_bpa%20%20baby%20bottles_chall%20%20persp%20%282%29.pdf
- Bae B, Jeong JH, Lee SJ. The quantification and characterization of endocrine disruptor bisphenol-A leaching from epoxy resin. *Water Sci Technol* 2002;46:381-7.
- Barnes K, Sinclair R, Watson D, editors. Chemical migration and food contact material. Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition No. 136, 2006.
- Becker K, Göen T, Seiwert M, Conrad A, Pick-Fub H, Müller J et al. GerES IV: Phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *Int. J. Hyg Environ Health* 2009;212:685–92.
- Bernal AJ, Jirtle RL. Epigenomic Disruption: The Effects of Early Developmental Exposures. *Birth Defects. Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:938–44.
- Biedermann-Brem S, Grob K, Fjeldal P. Release of bisphenol A from polycarbonate baby bottles: mechanisms of formation and investigation of worst case scenarios. *Eur Food Res Technol* 2008;227:1053-60.
- Biedermann-Brem S, Grob K. 2009. Release of bisphenol A from polycarbonate baby bottles: water hardness as the most relevant factor. *Eur Food Res Technol* 2009;228:679-84.

- Biedermann S, Tschudin P, Grob K. Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. *Anal Bioanal Chem* 2010; 398:571–76.
- Boeniger MF, Lowry LK, Rosenberg J. Interpretation of urine results used to assess chemical exposure with emphasis on creatinine adjustments – a review. *Am Indus Hyg Association J* 1993;54:615-27.
- Bourguignon JP, Parent AS. 2010. Early homeostatic disturbances of human growth and maturation by endocrine disrupters. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:470–7.
- Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye XY, Calafat AM et al. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behaviour. *Environ Health Perspect* 2009;117:1945-52.
- Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Bernert JT, Ye XY, Silva MJ et al. Variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2011a; 119:131–7.
- Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Yolton K, Ye XY, Dietrich KN et al. Impact of Early-Life Bisphenol A Exposure on Behavior and Executive Function in Children. *Pediatrics* 2011;128:873–82.
- Brede C, Fjeldal P, Skjevrak I, Herikstad H. Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. *Food Addit Contam* 2003;20: 684-9.
- Bushnik T, Haines D, Levallois P, Levesque J. Lead and bisphenol A concentrations in the Canadian populations. *Stat Can Health Rep* 2010;21:7–18.
- Calafat AM, Kuklennyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Needham LL. Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environ Health Perspect* 2005; 113:391–95.
- Calafat AM, Ye XY, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the US population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003–2004. *Environ Health Perspect* 2008;116:39–44.
- Calafat AM, Weuve J, Ye X, Jia LT, Hu H, Ringer S et al. Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environ Health Perspect* 2009;117:639-44.
- Cantonwine D, Meeker JD, Hu H, Sánchez BN, Lamadrid-Figueroa H, Mercado-García A et al. Bisphenol a exposure in Mexico City and risk of prematurity: a pilot nested case control study. *Environmental Health* 2010;9:62.
- Cao XL, Corriveau J. Survey of bisphenol A in bottled water products in Canada. *Food Addit Contam* 2008a;1:161-4.
- Cao XL, Corriveau J. Migration of bisphenol A from polycarbonate baby and water bottles into water under severe conditions. *J Agric Food Chem* 2008b;56:6378-81.
- Cao XL, Corriveau J, Popovic S. Levels of bisphenol A in canned soft drink products in Canadian markets. *J Agric Food Chem* 2009a;57:1307-11.
- Cao XL, Corriveau J, Popovic S, Clement G, Beraldin F, Dufresne G. Bisphenol A in baby food products in glass jars with metal lids from Canadian markets. *J Agric Food Chem* 2009b;57:5345-51.

- Cao XL, Corriveau J, Popovic S. Bisphenol A in canned food products from Canadian markets. *J Food Prot* 2010;73:1085-89.
- Cao XL, Perez-Locas C, Dufresne G, Clement G, Popovica S, Beraldin F et al. Concentrations of bisphenol A in the composite food samples from the 2008 Canadian total diet study in Quebec City and dietary intake estimates. *Food Addit Contam Part A*. 2011;28:791-98.
- Carwile JL, Ye X, Zhou X, Calafat AM, Michels KB. Canned food consumption and urinary bisphenol-A: A randomized cross-over trial. *JAMA* 2011;306:2218-20.
- Carwile JL, Luu HT, Bassett LS, Driscoll DA, Yuan C, Chang JY et al. Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environ Health Perspect* 2009;117:1368-72.
- Casas L, Fernandez MF, Llop S, Guxens M, Ballester F, Olea N et al. Urinary concentrations of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children. *Environ Int* 2001;37:858-66.
- Chapin RE, Adams J, Boekelheide K, Gray LE Jr, Hayward SW, Lees PS et al. NTP-CERHR Expert Panel report on the reproductive and developmental toxicity of bisphenol A. *Birth Defects Research. Part B. Developmental and Reproductive Toxicol* 2008;83:157-395.
- Chen M-Y, Ike M, Fujita M. Acute toxicity, mutagenicity, and estrogenicity of bisphenol-A and other bisphenols. *Environ Toxicol* 2002;17:80-86.
- Cheng X, Shi H, Adams CD, Ma Y. Assessment of metal contaminations leaching out from recycling plastic bottles upon treatments. *Environ Sci Pollut Res Int* 2010;17:1323-30.
- CE - Commission Européenne. Règlement d'exécution (UE) n ° 321/2011 de la Commission du 1er avril 2011 modifiant le règlement (UE) n ° 10/2011 en ce qui concerne la restriction de l'utilisation du bisphénol A dans les biberons en plastique pour nourrissons. *J Officiel* 2011a;L87:p.1-2.
- Cooper JE, Kendig EL, Belcher SM. Assessment of bisphenol A released from reusable plastic, aluminium and stainless steel water bottles. *Chemosphere* 2011;85:943-47.
- Cunha SC, Almeida C, Mendes E, Fernandes JO. Simultaneous determination of bisphenol A and bisphenol B in beverages and powdered infant formula by dispersive liquid-liquid micro-extraction and heart-cutting multidimensional gas chromatography-mass spectrometry. *Food Addit Contam Part A* 2001;28:513-26.
- Danish EPA - Environmental Protection Agency. New survey on exposures of pregnant consumers to potential endocrine disruptors. 2012. Available from: URL:<<http://www.mst.dk/English/About+the+Danish+EPA/News/20120328pregnant.htm>>
- Danzl E, Sei K, Soda S, Ike M, Fujita M. Biodegradation of bisphenol A, bisphenol F and bisphenol S in seawater. *Int J Environ Res Public Health* 2009;6:1472-84.
- De Coensel N, David F, Sandra P. Study on the migration of bisphenol-A from baby bottles by stir bar sorptive extraction-thermal desorption-capillary GC-MS *J Sep Sci* 2009;32:3829-36.

- Dekant W, Völkel W. Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: methods, results and assessment of environmental exposures. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;228:114–34.
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2009;30:293–342.
- Dodds EC & Lawson W. Synthetic estrogenic agents without the phenanthrene nucleus, *Nature* 1996; 137:996.
- Doerge DR, Twaddle NC, Vankandingham M, Fisher JW. Pharmacokinetics of bisphenol-A in neonatal and adult Sprague-Dawley rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010a;247:158-65.
- Doerge DR, Twaddle NC, Woodling KA, Fisher JW. 2010b. Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult rhesus monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010b;248:1-11.
- EFSA - European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Committee on Food on Bisphenol A. Parma;2002.
- EFSA - European Food Safety Authority. 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. The EFSA Journal 2006;428:1-75. Available from: URL:<<http://www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/scdoc/428.htm>>
- EFSA - European Food Safety Authority. Toxicokinetics of Bisphenol A - Scientific Opinion of the Panel on Food additives, Flavourings, Processing aids and Materials in Contact with Food (AFC). The EFSA Journal 2008;759:1-10. Available from: URL:<<http://www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/scdoc/759.htm>>
- EFSA – European Food Safety Authority. Scientific Opinion of the Panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (CEF) on 25th list of substances for food contact materials. The EFSA Journal 2009;1196-1201, 1-20. Available from: URL:<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/cef_ej1196-1202_25listcm_op_en.pdf?ssbinary=true>
- EFSA - European Food Safety Authority. Scientific opinion on Bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopmental toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of Bisphenol A. The EFSA Journal 2010;8:1829. Available from: URL:<<http://www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/doc/1829.pdf>>
- Ehlert KA, Beumer CWE, Groot MCE. Migration of bisphenol A into water from polycarbonate baby bottles during microwave heating. *Food Addit Contam* 2008;25:904-10.
- EC - European Commission. Commission Directive 2002/72/EC of 6 August 2002 relating to plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs. *Official Journal* 2002;L220:18-58.
- EC - European Commission. Updated Risk Assessment Report of 4'-Isopropylidenediphenol (Bisphenol-A) (human health). 2008. Available from: URL:<http://ecb.jrc.it/documents/Existingchemicals/RISK_ASSESSMENT/ADDENDUM/bisphenola_add_325.pdf>

- EC - European Commission. Regulation (EU) N° 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food. Official Journal 2011a;L12:1–89.
- EC - European Commission. Commission Directive 2011/8/EU of 28 January 2011 amending Directive 2002/72/EC as regards the restriction of use of Bisphenol A in plastic infant feeding bottles. Official Journal 2011b;L26:11–4.
- EC - European Commission. Commission Implementing Regulation (EU) No 321/2011 of 1 April 2011 amending Regulation (EU) No 10/2011 as regards the restriction of use of Bisphenol A in plastic infant feeding bottles. Official Journal 2011c;L87:1–2.
- EWG - Environmental Working Group. BPA in store receipts. 2010. Available from URL:<<http://www.ewg.org/node/28589/print>>
- FASFC – Federal agency for the safety of the food chain. Risques chimiques émergents - Etude de cas: les perturbateurs endocriniens (dossier Sci Com 2007/07bis). Bruxelles: AFSCA; 2009. Available from URL:<<http://www.afsca.be/comitescientifique/avis/2009.asp>>
- FDA - Food and Drug Administration. Safety assessment of BPA in medical products. 2009. Available from URL:<<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/ScienceBoardtotheFoodandDrugAdministration/UCM176835.pdf>>
- FDA - Food and Drug Administration. Inventory of Effective Food Contact Substance (FCS). Notifications FCN No. 1041.
- Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn C, Edelstein BL, Landrigan PJ. Bisphenol A and related compounds in dental materials. Pediatrics 2010;126:760–68.
- Fung EYK, Ewoldsen NO, St Germain HA, Marx DB, Miaw CL, Siew C et al. Pharmacokinetics of bisphenol A released from a rental sealant. J Am Dent Assoc 2000;131:51–8.
- Gallart-Ayala H, Moyana E, Galceran MT. Analysis of bisphenols in soft drinks by online solid phase extraction fast microchromatography-tandem mass spectrometry. Anal Chim Acta 2010;683:227-33.
- Galloway T, Cipelli R, Guralnik J, Ferrucci L, Bandinelli S, Corsi AM et al. Daily bisphenol A excretion and associations with sex hormone concentrations: results from the InCHIANTI adult population study. Environ Health Perspect 2010;118:1603–08.
- Geens T, Roosens L, Neels H, Covaci A. Assessment of human exposure to bisphenol-A, triclosan and tetrabromobisphenol-A through indoor dust intake in Belgium. Chemosphere 2009;76:755–60.
- Geens T, Apelbaum TZ, Goeyens L, Neels H, Covaci A. 2010. Intake of bisphenol A from canned beverages and foods on the Belgian market. Food Addit Contam 2010;27:1627–37.
- Geens T, Goeyens L, Covaci A. Are potential sources for human exposure to bisphenol-A overlooked? Int J Hyg Environ Health 2011;214:339-47.
- Ginsberg G, Rice DC. Does rapid metabolism ensure negligible risk from bisphenol A? Environ Health Perspect 2009;117:1639-43.

- Grob K. The future of simulants in compliance testing regarding the migration from food contact materials into food. *Food Control* 2008;19:263–68.
- Grob K, Camus P, Gontart N, Hoellinger H, Joly C, Macherey AC et al. 2010, Need for a better safety evaluation of food contact materials produced from resins. *Food Control* 2010;21:763–69.
- Goodson A, Summerfield W, Cooper I. Survey of bisphenol A and bisphenol F in canned foods. *Food Addit Contam* 2002;19:796–802.
- Goodson A, Robin H, Summerfield W, Cooper I. Migration of bisphenol A from can coating – effects of damage, storage conditions and heating. *Food Addit Contam* 2004;21:1015-26.
- HC - Health Canada. Screening assessment for the challenge: Phenol 4,4_-(1-methylethylidene)bis(bisphenol A). Chemical Abstracts Service Registry Number 80-05-7. Ottawa: HC; 2008.
- Haishima Y, Hayashi Y, Yagam T, Nakamura A. Elution of bisphenol-A from hemodialyzers consisting of polycarbonate and polysulfone resins. *J Biomed Mater Res A* 2001;58:209–15.
- He Y, Miao M, Herrinton LJ, Wu C, Yuan W, Zhou Z et al. Bisphenol A levels in blood and urine in a Chinese population and the personal factors affecting the levels. *Environ Res* 2009; 109:629–33.
- Helling R, Mieth A, Altmann S, Simat TJ. Determination of the overall migration from silicone baking moulds into simulants and food using 1H-NMR techniques. *Food Addit Contam* 2009;26:395-407.
- Helling R, Kutschbach K, Simat TJ. Migration behaviour of silicone moulds in contact with different foodstuffs. *Food Addit Contam Part A* 2010;27:396-405.
- Hong YC, Park EY, Park MS, Ko JA, Oh SY, Kim H et al. Community level exposure to chemicals and oxidative stress in adult population. *Toxicol Lett* 2009;184:139–44.
- Hoppens NC, Hudnall TW, Foster A, Booth CJ. Aliphatic–aromatic copolyesters derived from 2,2,4,4-tetramethyl-1,3-cyclobutanediol. *J of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* 2004;42:3473–78.
- INSERM – Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale. Bisphénol A: Effets sur la reproduction. Rapport préliminaire. Paris: INSERM; 2010.
- Jones-Otazo HA, Clarke JP, Diamond ML, Archbold JA, Ferguson G, Harner T et al. Is house dust the missing exposure pathway for PBDEs? An analysis of the urban fate and human exposure to PBDEs. *Environ Sci Technol* 2005;39:5121–30.
- Kang JH, Kondo F. Determination of bisphenol A in milk and dairy products by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Food Prot* 2003;66:1439-43.
- Koch HM, Calafat AM. Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences* 2009;364:2063-78.

- Kubwabo C, Kosarac I, Stewart B, Gauthier BR, Lalonde K, Lalonde PJ. Migration of bisphenol A from plastic baby bottles, baby bottle liners and reusable polycarbonate drinking bottles. *Food Addit Contam Part A* 2009;26:928-37.
- Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB et al. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA* 2008;300:1303-10.
- Lakind JS, Naiman DQ. Bisphenol A (BPA) daily intakes in the United States: Estimates from the 2003-2004 NHANES urinary BPA data. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2008;18:608-15.
- Lassen C, Mikkelsen SH, Brandt UK. Migration of bisphenol A from cash register receipts and baby dummies. Danish Ministry of the Environment. Survey of Chemical Substances in Consumer Products No. 110 2011.
- Le HH, Carlson EM, Chua JP, Belcher SM. Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons. *Toxicol Lett* 2008;176:149-56.
- Li X, Ying GG, Su HC, Yang XB, Wang L. Simultaneous determination and assessment of 4-nonylphenol, bisphenol A and triclosan in tap water, bottled water and baby bottles. *Environ Int* 2010;36:557-62.
- Li X, Ying GG, Zhao JL, Chen ZF, Lai HJ, Su HC. 4-nonylphenol, bisphenol-A and triclosan levels in human urine of children and students in China and the effects of drinking these bottles materials on levels. *Environ Int* 2011.
- Liao C, Kannan K. Widespread occurrence of bisphenol A in paper and paper products: implications for human exposure. *Environ Sci Technol* 2011a;45:9372-79.
- Liao C, Kannan K. High levels of bisphenol A in paper currencies from several countries, and implications for dermal exposure. *Environ Sci Technol* 2011b;45:6761-68.
- Lim DS, Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Lee BM. Risk assessment of bisphenol A migrated from canned foods in Korea. *J Toxicol Environ Health A* 2009a;72:1327-35.
- Lim DS, Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Lee BM. Potential risk of bisphenol A migration from polycarbonate containers after heating, boiling and microwaving. *J Toxicol Env Health A*. 2009b;72:1285-91.
- Loganathan SN, Kannan K. Occurrence of bisphenol A in indoor dust from two locations in the Eastern United States and implications for human exposures. *Arch Environ Contam Toxicol* 2011;61:68-73.
- Lopez-Cervantes J, Paseiro-Losada P. Determination of bisphenol A in, and its migration from, PVC stretch film used for food packaging. *Food Addit Contam* 2003;20:596-606.
- Maragou NC, Makri A, Lampi EN, Thomaidis NS, Koupparis MA. Migration of bisphenol A from polycarbonate baby bottles under real use conditions. *Food Addit Contam* 2008;25:373-83.
- Mariscal-Arcas M, Rivas A, Granada A, Monteagudo C, Murcia MA, Olea-Serrano F. Dietary exposure assessment of pregnant women to bisphenol A from cans and microwave containers in Southern Spain. *Food Chem Toxicol* 2009;47:506-10.

- Markham DA, Waechter JM Jr, Wimber M, Rao N, Connolly P, Chuang JC et al. Development of a method for the determination of bisphenol-A at trace concentrations in human blood and urine and elucidation of factors influencing method accuracy and sensitivity. *J Anal Toxicol* 2010;34:293-303.
- Matthews JB, Twomey K, Zacharewski TR. In vitro and in vivo interactions of bisphenol A and its metabolite, bisphenol A glucuronide, with estrogen receptors alpha and beta. *Chem Res Toxicol* 2001;14:149-57.
- Melzer D, Rice NE, Lewis C, Henley WE, Galloway TS. Association of urinary bisphenol A concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003:06. *PLoS One* 2010;5:e8673.
- Mendum T, Stoler E, Van Benschoten H, Warner JC. Concentration of bisphenol A in thermal paper. *Green Chemistry Letters and Reviews* 2010. Available from: URL:<<http://advancinggreenchemistry.org/?p=1176>>
- McDonald GR, Hudon AL, Dunn SM, You H, Baker GB, Whittal RM et al. Bioactive contaminants leach from disposable laboratory plasticware *Science* 2008;322:917.
- Mielke H, Partisch F, Gundert-Remy U. The contribution of dermal exposure to the internal exposure of bisphenol A in man. *Toxicol Lett* 2011;204:190-98.
- Milieu en Gezondheid. Vlaams Humaan Biomonitoringsprogramma 2007–2011. Resultatenrapport: deel referentiebiomonitoring. 2010.
- Mørck TJ, Sorda G, Bechi N, Rasmussen BS, Nielsen JB, Ietta F et al. 2010. Placental transport and in vitro effects of bisphenol A. *Reprod Toxicol* 2010;30:131–37.
- Morgan MK, Jones PA, Calafat AM, Ye X, Croghan CW, Chuang JC et al. Assessing the quantitative relationship between preschool children's exposure to bisphenol A by route and urinary biomonitoring. *Environ Sci Technol* 2011;45:5309–16.
- Munguia-Lopez EM, Soto-Valdez H. Effect of heat processing and storage time on migration of bisphenol A (BPA) and bisphenol A-diglycidyl ether (BADGE) to aqueous food simulant from Mexican can coatings. *J Agric Food Chem* 2001;49:3666-71.
- Munguia-Lopez EM, Peralta E, Gonzalez-Leon A, Vargas-Requena C, Soto-Valdez H. Migration of bisphenol A (BPA) from epoxy can coatings to jalapeño peppers and an acid food simulant. *J Agric Food Chem* 2002;50:7299-302.
- Munguia-Lopez EM, Gerardo-Lugo S, Peralta E, Bolumen S, Soto-Valdez H. Migration of bisphenol (A) from can coatings into a fatty-food simulant and tuna fish. *Food Addit Contam* 2005;22:892-898.
- Nam SH, Seo YM, Kim MG. Bisphenol A migration from polycarbonate baby bottle with repeated use. *Chemosphere* 2010;79:949-52.
- Nathanson D, Lertpitayakun P, Lamkin MS, Edalatpour M, Chou LL. In vitro elution of leachable components from dental sealants. *J Am Dent Assoc* 1997;128:1517–23.
- Needham LL, Sexton K. Assessing children's exposure to hazardous environmental chemicals: an overview of selected research challenges and complexities – Introduction and overview. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2000;10:611-29.

- Needham LL, Calafat AM, Barr DB. Uses and issues of biomonitoring. Intern J Hyg Environ Health 2007;210:229–38.
- Noonan GO, Ackerman LK, Begley TH. Concentration of bisphenol A in highly consumed canned foods on the U.S. market. J Agric Food Chem 2011;59:7178-85.
- Östberg T, Noaksson E. Bisfenol A in Svenska Kvitton. Analysresultat. Institutet för Tillämoa Grön Kemi, Jämtlands läns Landsting 2010.
- Ozaki A, Yamaguchi Y, Fujita T, Kuroda K, Endo G. Chemical analysis and genotoxicological safety assessment of paper and paperboard used for food packaging. Food Chem Toxicol 2004;42:1323-37.
- Plastics Europe. Applications of Bisphenol A. 2007.
Available from: URL:< <http://www.bisphenol-a-europe.org/uploads/BPA%applications.Pfd>>
- Pottenger LH, Domoradzki JY, Markham DA, Hansen SC, Cagen SZ, Waechter JM. The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration. Toxicol Sci 2000;54:3-18.
- Roy JR, Chakraborty S, Chakraborty TR. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans - a review. Med Sci Monit 2009;15:RA137-45.
- Rudel RA, Camann DE, Spengler JD, Korn LR, Brody JG. Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine disrupting compounds in indoor air and dust. Environ Sci Technol 2003;37:4543–53.
- Rudel RA, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, Ackerman JM et al. Food packaging and bisphenol A and bis(2-ethylhexyl)phthalate exposure: findings from a dietary intervention. Environ Health Perspect 2011;119:914-20.
- Sajiki J, Miyamoto F, Fukata H, Mori C, Yonekuno J, Hayakawa K. Bisphenol A (BPA) and its source in foods in Japanese markets. Food Addit Contam 2007;24:103–12.
- Santillana MI, Ruiz E, Nieto MT, Bustos J, Maia J, Sendó R et al. Migration of bisphenol A from polycarbonate baby bottles purchased in the Spanish market by liquid chromatography and fluorescence detection. Food Addit Contam Part A 2011;28:1610-18.
- Sax L. Polyethylene terephthalate may yield endocrine disruptors. Environ Health Perspect 2010;118:445.
- Schechter A, Malik N, Haffner D, Smith S, Harris TR, Paepke O et al. Bisphenol A (BPA) in U.S. food. Environ Sci Technol 2010;44:9425-30.
- Simoneau C, Valzacchi S, Morkunas V, Van den Eede L. 2011. Comparison of migration from polyethersulphone and polycarbonate baby bottles. Food Addit Contam Part A. 2011;28: 1763-68.
- Snyder RW, Maness SC, Gaido KW, Welsch F, Summer SCJ, Fennell TR. Metabolism and disposition of bisphenol A in female rats. Toxicol Appl Pharmacol 2000;168:225-34.
- Sperker B, Murdter TE, Schick M, Eckhardt K, Bosslet K, Kroemer HK. Interindividual variability in expression and activity of human beta-glucuronidase in liver and kidney: consequences for drug metabolism. J Pharmacol Exp Ther 1997;281:914-20.

- Stemmer KL. Pharmacology and toxicology of heavy metals: antimony. *Pharmacology and Therapeutics Part A* 1976;1:157-60.
- Takahashi Y, Shirai A, Segawa T, Takahashi T, Sakakibara K. Why does a color-developing phenomenon occur on thermal paper comprising of a fluoran dye and a color developer molecule? *Bull Chem Soc Jpn* 2002;75:2225-31.
- Teitelbaum SL, Britton JA, Calafat AM, Ye X, Silva MJ, Reidy JA et al. Temporal variability in urinary concentrations of phthalate metabolites, phytoestrogens and phenols among minority children in the United States. *Environ Res* 2008;106:257–69.
- Thomson BM, Grounds PR. Bisphenol A in canned foods in New Zealand: An exposure assessment. *Food Addit Contam* 2005;22:65–72.
- U.S. FDA - Food and Drug Administration. Update on Bisphenol A for Use in Food Contact Applications. 2010b. Available from:
URL:<<http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm197739.htm>>
- Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol* 2007;24:139–77.
- Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgartten FJ, Schoenfelder G. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect* 2010;118:1055-70.
- Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Jr Duk-Hee Lee et al. Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Non monotonic Dose Responses. *Endocrine Reviews* 2012. First published ahead of print as doi:10.1210/er.2011-1050.
- Van Landuyt KL, Nawrot T, Geebelen B, De Munck J, Snauwaert, J, Yoshihara K et al. How much do resin-based dental materials release? A meta-analytical approach. *Dent Mater* 2011; 27:723-47.
- Vinggaard AM, Korner W, Lund KH, Bolz U, Petersen JH. Identification and quantification of estrogenic compounds in recycled and virgin paper for household use as determined by an in vitro yeast estrogen screen and chemical analysis. *Chem Res in Toxicol* 2000;13:1214–22.
- Vogel SA. The Politics of Plastics: The Making and Unmaking of Bisphenol A “Safety” . *American Journal of Public Health* 2009;99, S3:559-566.
- Völkel W, Colnot T, Csanady GA, Filser JG, Dekant W. Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol* 2002;15:1281-87.
- Völkel W, Bittner N, Dekant W. Quantitation of bisphenol A and bisphenol A glucuronide in biological samples by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug Metab Dispos* 2005;33:1748-57.
- Völkel W, Kiranoglu M, Fromme H. Determination of free and total bisphenol A in human urine to assess daily uptake as a basis for a valid risk assessment. *Toxicol Lett* 2008;179:155–62.
- Völkel W, Kiranoglu M, Fromme H. Determination of free and total bisphenol A in urine of infants. *Environ Res* 2011;111:143–48.

- von Goetz N, Wormuth M, Scheringer M, Hünigbuhler K. Bisphenol A: How the most relevant exposure sources on tribute to total consumer exposure. Risk Anal 2010;30: 473-87.
- Wagner M, Oehlmann J. Endocrine disruptors in bottled mineral water: total estrogenic burden and migration from plastic bottles. Environ Sci Pollut Res Int 2009;16:278-86.
- Welle F. Twenty years of PET bottle to bottle recycling - An overview. Resources, Conservation and Recycling 2011;55:865-75.
- Welle F, Franz R. Migration of antimony from PET bottles into beverages: determination of the activation energy of diffusion and migration modelling compared with literature data. Food Addit Contam Part A 2011;28:115-26.
- Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FSV. Large effects from small exposures III – Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol a at levels of human exposure. Endocrinology 2006;147: S56-S59.
- Wilson NK, Chuang JC, Morgan MK, Lordo RA, Sheldon LS. 2007. An observational study of potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol-A, and nonylphenol at home and daycare. Environ Res 2007;103:9–20.
- Wolff MS, Teitelbaum SL, Windham G, Pinney SM, Britton JA, Chelimo C et al. Pilot study of urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols in girls. Environ Health Perspect 2007;115:116–21.
- Wolff MS, Engel SM, Berkowitz GS, Ye X, Silva MJ, Zhu C et al. 2008. Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. Environ Health Perspect 2008;116:1092–97.
- WHO – World Health Organization. Joint FAO/WHO Expert Meeting to Review Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A. Summary report. 2010 Available from: URL: <http://www.who.int/foodsafety/chem/chemicals/bisphenol_release/en/index.html>
- Ye X, Pierik FH, Hauser R, Duty S, Angerer J, Park MM et al. Urinary metabolite concentrations of organophosphorous pesticides, bisphenol A, and phthalates among pregnant women in Rotterdam, the Netherlands: the generation R study. Environ Res 2008;108:260–67.
- Yoshida T, Horie M, Hoshino Y, Nakazawa H. 2001. Determination of bisphenol A in canned vegetables and fruit by high performance liquid chromatography. Food Addit Contam 2001;18:69-75.
- Zalko D, Jacques C, Duplan H, Bruel S, Perdu E. Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol A. Chemosphere 2011;82:424-30.
- Zhang Z, Alomirah H, Cho HS, Li YF, Liao C, Minh TB et al. Urinary bisphenol A concentrations and their implications for human exposure in several Asian countries. Environ Sci Technol 2011;45:7044–50.

5. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben **op persoonlijke titel aan de werkgroep deelgenomen**. De namen van de leden en de deskundigen van de HGR worden met een asterisk * aangeduid.

De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van het advies:

BOURGUIGNON Jean-Pierre	Pediatrie - neurologie	ULG
COVACI Adrian	Toxicologie	UA – toxicology center
GOEYENS Leo	Analytische- en milieuchemie	VUB - KUL
LECOMTE Philippe	Polymeren	ULg – Center for Education and Research on Macromolecules (CERM)
MAGHUIN-ROGISTER Guy*	Voedingswetenschappen	ULG
PUSSEMIER Luc*	Residuen en contaminanten, chemische risico's	CODA-CERVA
SCIPPO Marie-Louise*	Residuen en contaminanten, stabiliteit van vetzuren	ULg
VAN LOCO Joris*	Chemie, contaminanten	WIV

De administratie werd vertegenwoordigd door:

AERTS Dominique	Multilaterale en strategische zaken	DG5- Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu
BERTHOT Carl*	Voedingswetenschappen, dierenvoeders en andere consumptieproducten	DG4- Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu

De volgende personen werden gehoord:

GEENS Tinne	Toxicologie	UA
-------------	-------------	----

Het voorzitterschap werd verzekerd door Marie-Louise SCIPPO en het wetenschappelijk secretariaat door Anne-Madeleine PIRONNET.

De volgende deskundigen van de permanente werkgroep VGVV hebben het advies gelezen en goedgekeurd:

DE BACKER Guy*	Preventieve geneeskunde, volksgezondheid, epidemiologie	UGent
DE HENAUW Stefaan*	Public health nutrition	UGent
FONDU Michel	Chemie, additieven, contaminanten	ULB
KOLANOWSKI Jaroslaw	Fysiologie en fysiopathologie van de	UCL

	voeding; fysiopathologie van obesitas, van het metabool syndroom en van diabetes type 2	
LARONDELLE Yvan	Biochemie van de voeding	UCL
MAGHUIN-ROGISTER Guy *	Levensmiddelenanalyse	ULg
NEVE Jean*	Therapeutische chemie en voedingswetenschappen	ULB
PAQUOT Michel*	Chemie, technologie	FUSAGx
PAQUOT Nicolas*	Geneeskunde - academische en wetenschappelijke relaties	ULg
VANSANT Greet*	Voeding en gezondheid	KULeuven

De administratie werd vertegenwoordigd door:

HORION Benoît	Dienst Voedingsmiddelen, dierenvoeders en andere consumptieproducten	Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu DG 4-Dier, Plant en Voeding
---------------	--	--

Het voorzitterschap werd verzekerd door Guy MAGHUIN-ROGISTER en het wetenschappelijk secretariaat door Anne-Madeleine PIRONNET.

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federale dienst die deel uitmaakt van de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van volksgezondheid en van leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR neemt geen beleidsbeslissingen, noch voert hij ze uit, maar hij probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijk kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen), waarvan er 200 tot expert van de Raad zijn benoemd; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een referentiecomité) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingorgaan). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

De adviezen van de werkgroepen worden voorgelegd aan het College. ONa validatie worden ze overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van volksgezondheid en worden de openbare adviezen gepubliceerd op de website (www.css-hgr.be), behalve wat betreft vertrouwelijke adviezen. Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar doelgroepen onder de beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector

De HGR is ook een actieve partner binnen het in opbouw zijnde EuSANH netwerk (European Science Advisory Network for Health), dat de bedoeling heeft adviezen uit te werken op Europees niveau.

Indien U op de hoogte wil blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kan U een mailtje sturen naar <http://www.css-hgr.be/rss>