



# Kombinationseffekter af hormonforstyrrende stoffer

Seniorforsker Ulla Hass, Afdeling for Toksikologi og  
Risikovurdering, Fødevareinstituttet, DTU

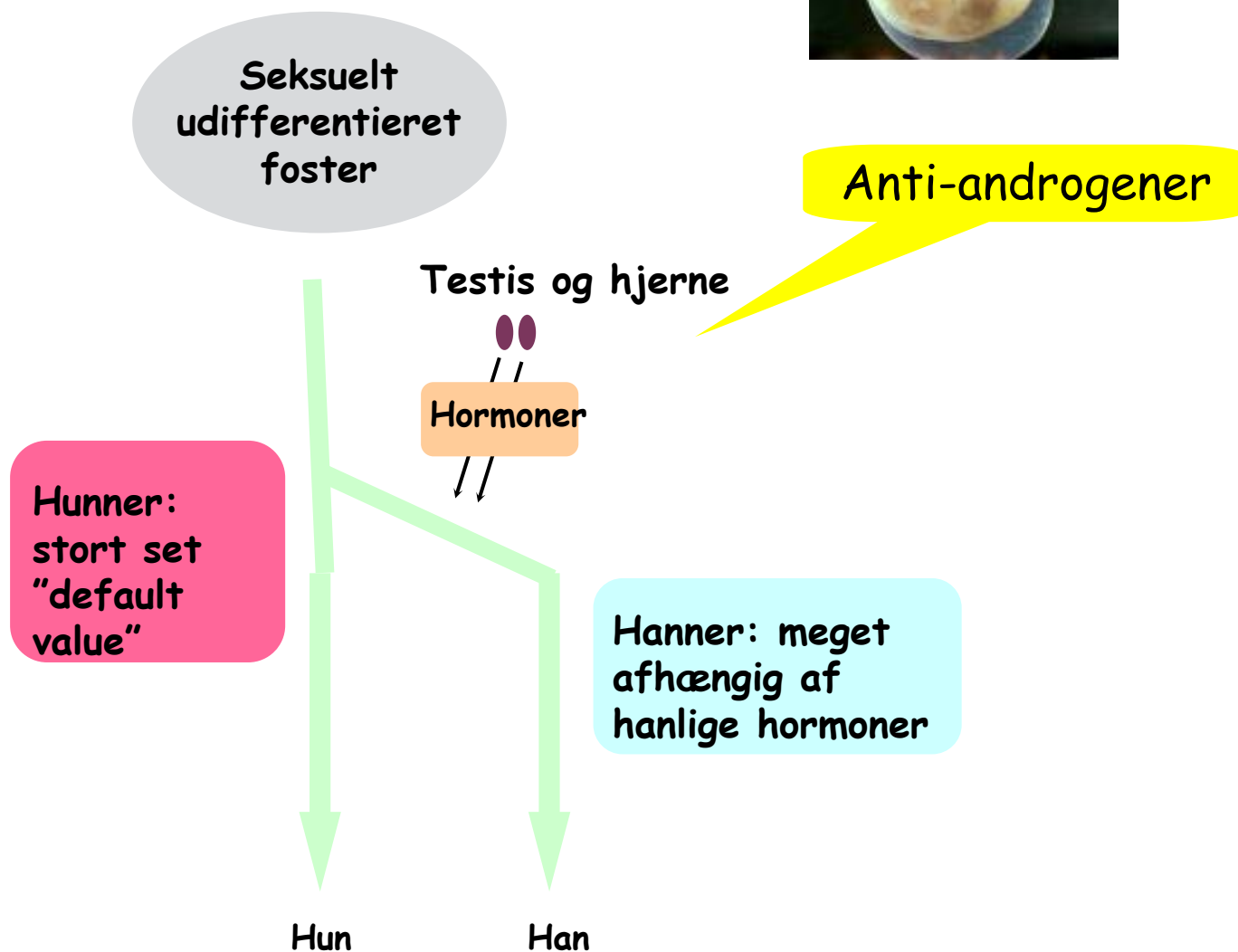
*National workshop om Hormonforstyrrende stoffer - ny dansk viden  
11 december 2008*

# Baggrund

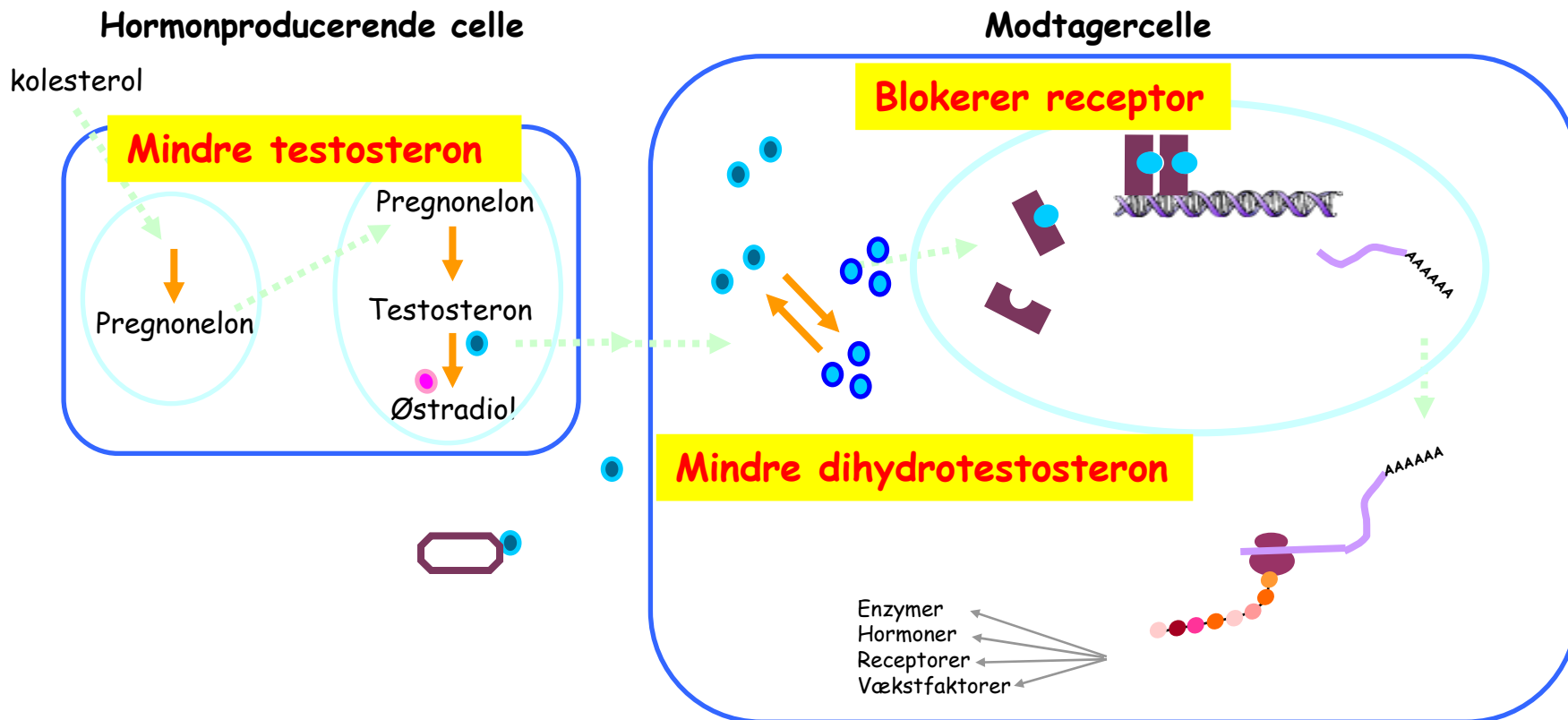
- Stigende forekomst af misdannede kønsorganer hos drengebørn
  - Dårlig sædkvalitet hos mænd
  - Flere mænd får testikelcancer
  - Tvekønnethed hos dyr i naturen
- 
- Hormonforstyrrende stoffer, anti-androgener: Samme effekter hos forsøgsdyr - under udviklingen



# Kønsudvikling



# Anti-androgener: mekanismer

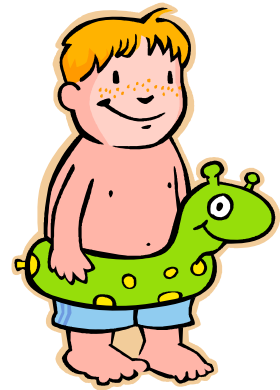


# Beskyttelse af mennesker

- Risikovurdering: dosis uden effekt (NOAEL) i forsøgsdyr og eksponering af mennesker sammenlignes
- Usikkerhedsfaktorer
- Normalt for hvert stof alene
- **MEN** .....



?????



# Risikovurdering - baseres på NOAELs

EDC/exposure	Food 1	Food 2...	Food n	Cosmetics	Work	Water	Air	Toys	Drugs
Antiandrogen 1									
- " - 2, 3, ....									
Antiandrogen n									
Oestrogen 1									
- " - 2, 3, ....									
Oestrogen n									
Thyroid 1									
- " - 2, 3, ....									
Thyroid n									

**Kombinationseffekter?**

# EU projekt, EDEN: Formål

- Kombinationseffekter ved NOAEL for enkelte **anti-androgener**, dvs. "something from nothing"?
- Forudsiges med dosis-additivitets modeller?
- Perspektiv: godt redskab ved risikovurdering



# EDEN forsøg: anti-androgener



1. Stofferne alene
  2. Beregning af forventet kombinationseffekt ud fra dosis-additivitet
  3. Kombinationsforsøg
  4. Sammenligne
- EDEN forsøg 1 - Samme mekanisme
  - EDEN forsøg 2 - Forskellig mekanisme, samme effekter

# Kombinationseffekt?

## Effekt-addition

Stof 1: 2 mg = ingen effekt  
Stof 2: 2 mg = ingen effekt  
Stof 3: 2 mg = ingen effekt  
Stof 4: 2 mg = ingen effekt

} ingen effekt

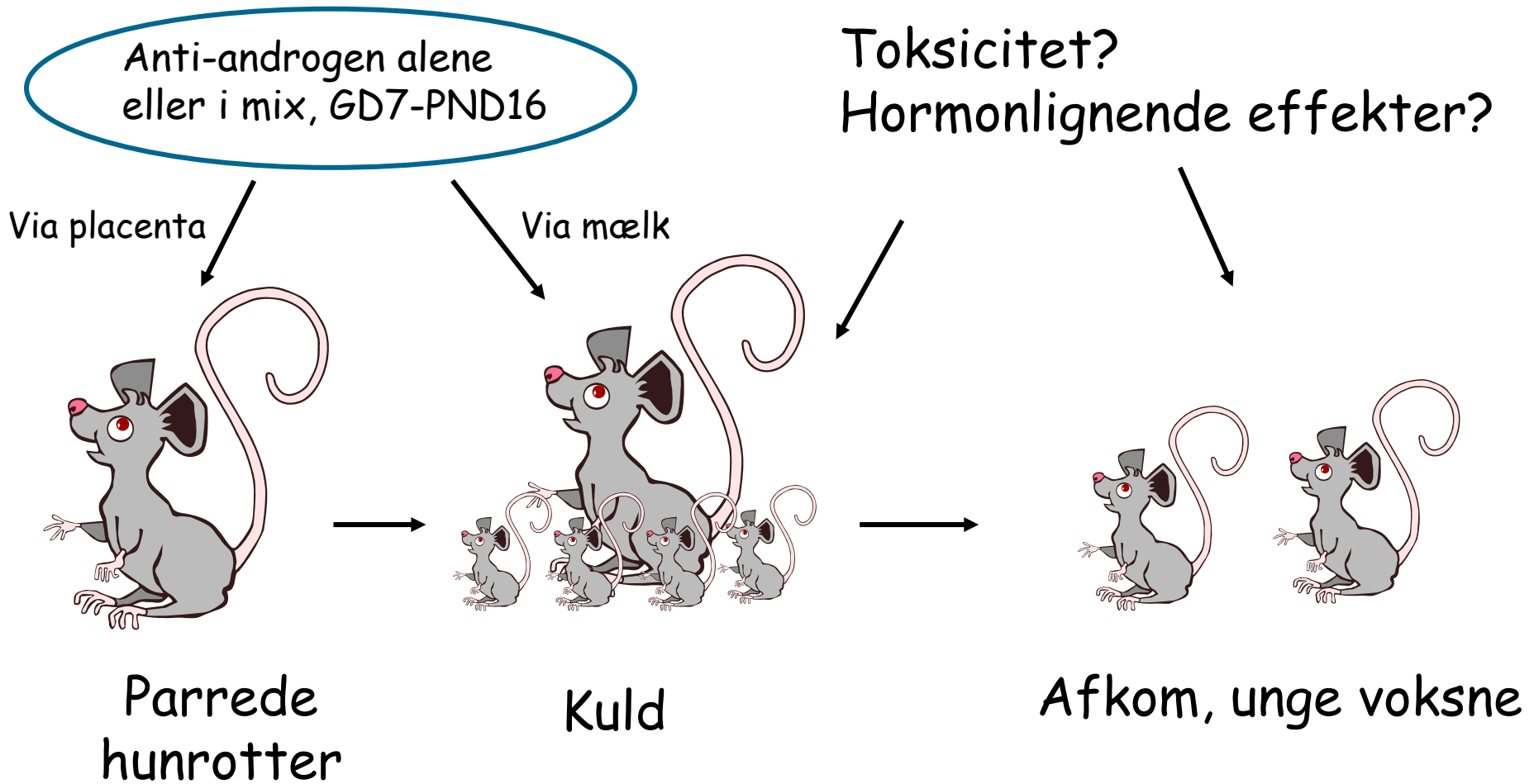
## Dosis-addition

Stof 1+2+3+4: 8 mg i alt = EFFEKT?

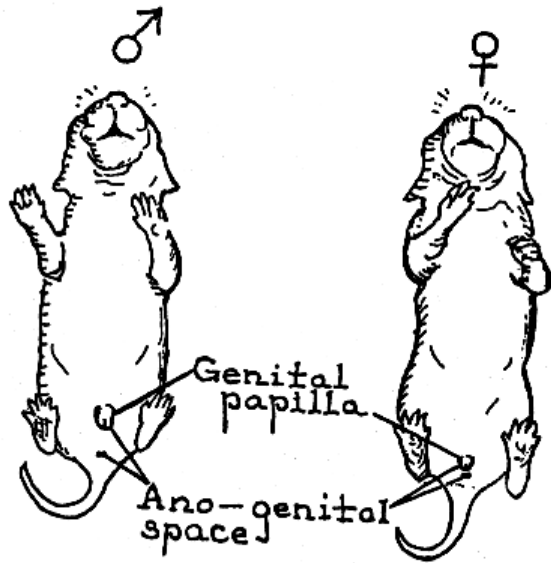
Beregnes med computerm modeller

Korrigerer for stoffernes potens

# Dyreforsøg, design



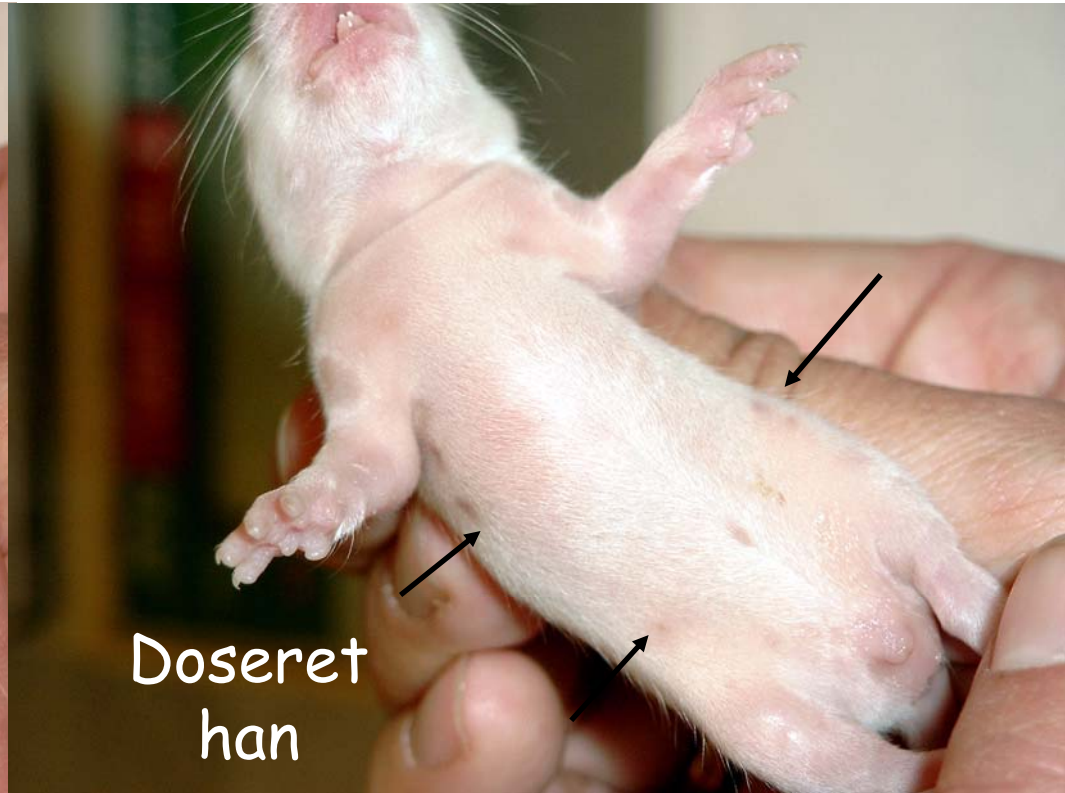
# Anogenitalafstand (AGD)



Ca. dobbelt så lang  
hos hanner

Kortere AGD hos  
hanner - antiandrogen  
effekt

# Brystvorter hos hanrotter

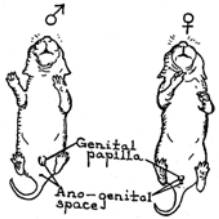


Hunner: 12; hanner ~ 0

# Kombinationsforsøg 1



- Samme mekanisme, blokerer receptor
    - Vinclozolin
    - Flutamide
    - Procymidon
- } 3 AR antagonistier
- Mix baseret på stoffernes potens (31:1:18)



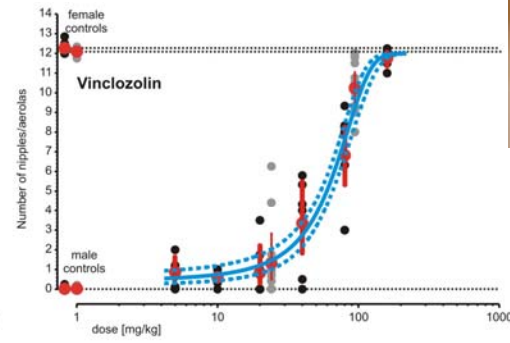
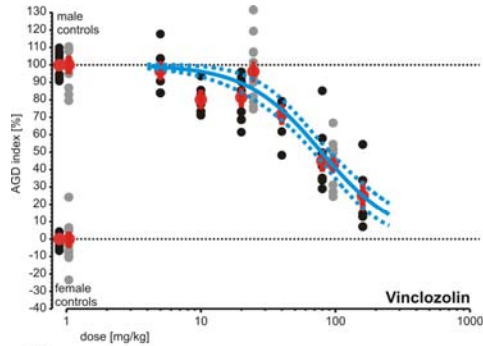
# Dosis respons forsøg

## Anogenitalafstand

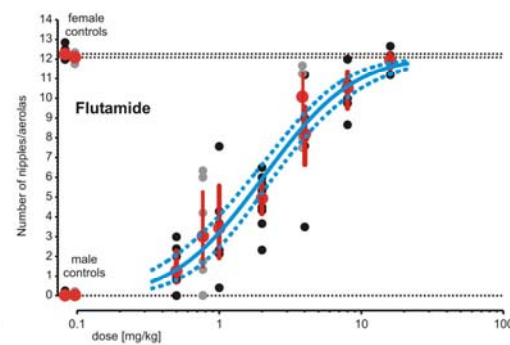
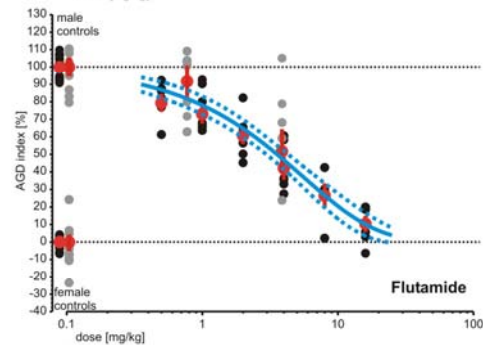
## Brystvorter



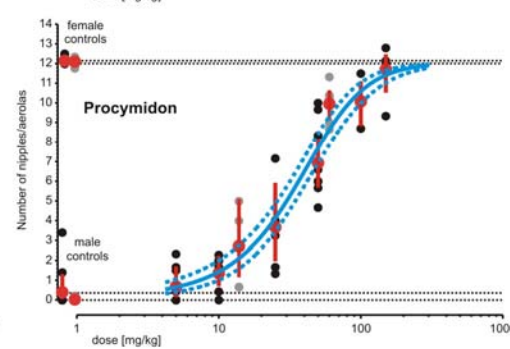
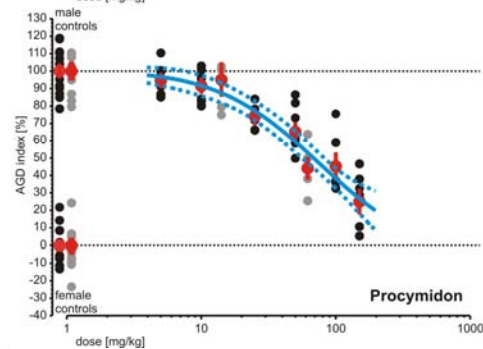
Vinclozolin



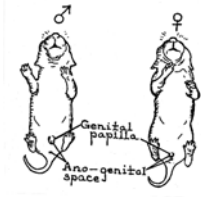
Flutamide



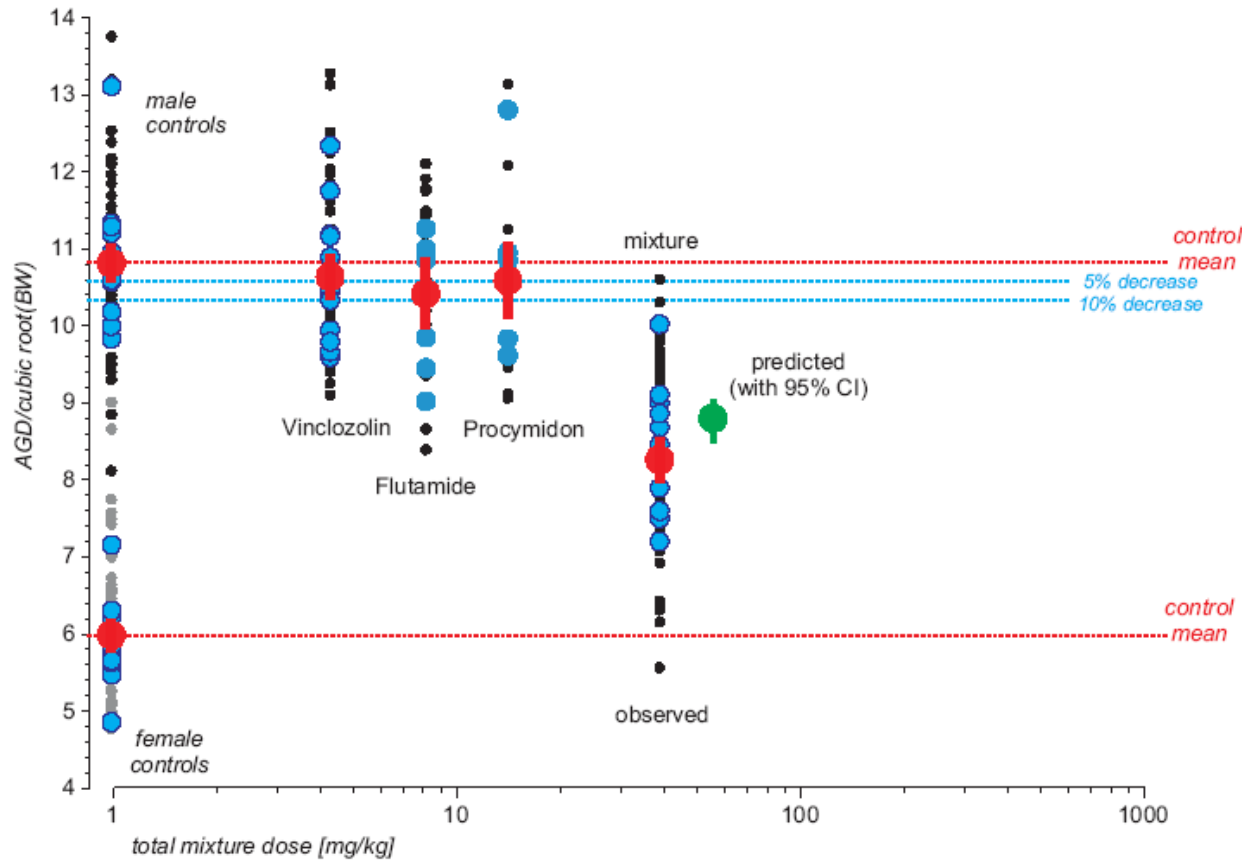
Procymidon



# Anogenitalafstand



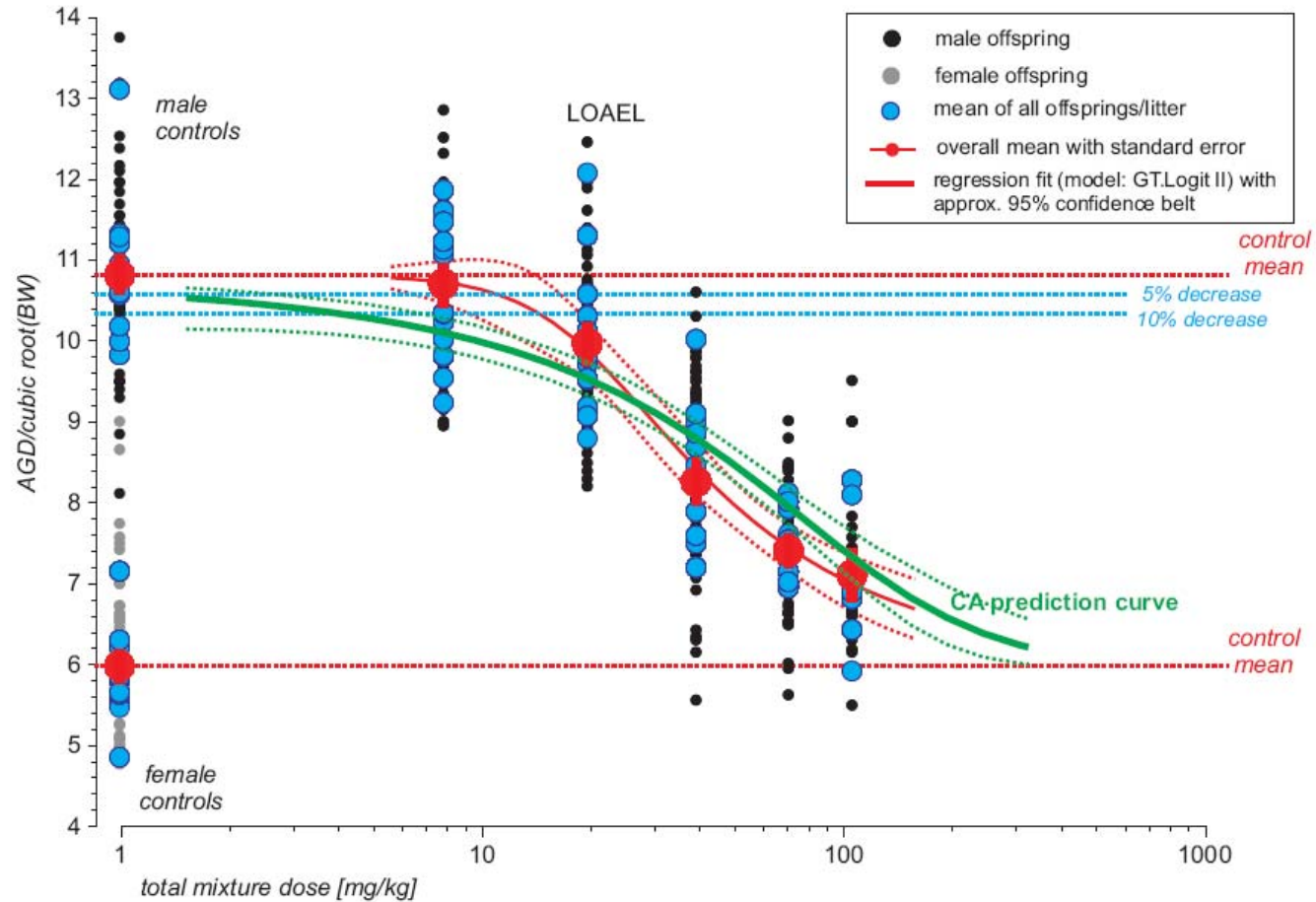
Mixture of low doses of flutamide, procymidon and vinclozolin



Enkelt kemikalier: ingen signifikant effekt  
 Mix: markant effekt

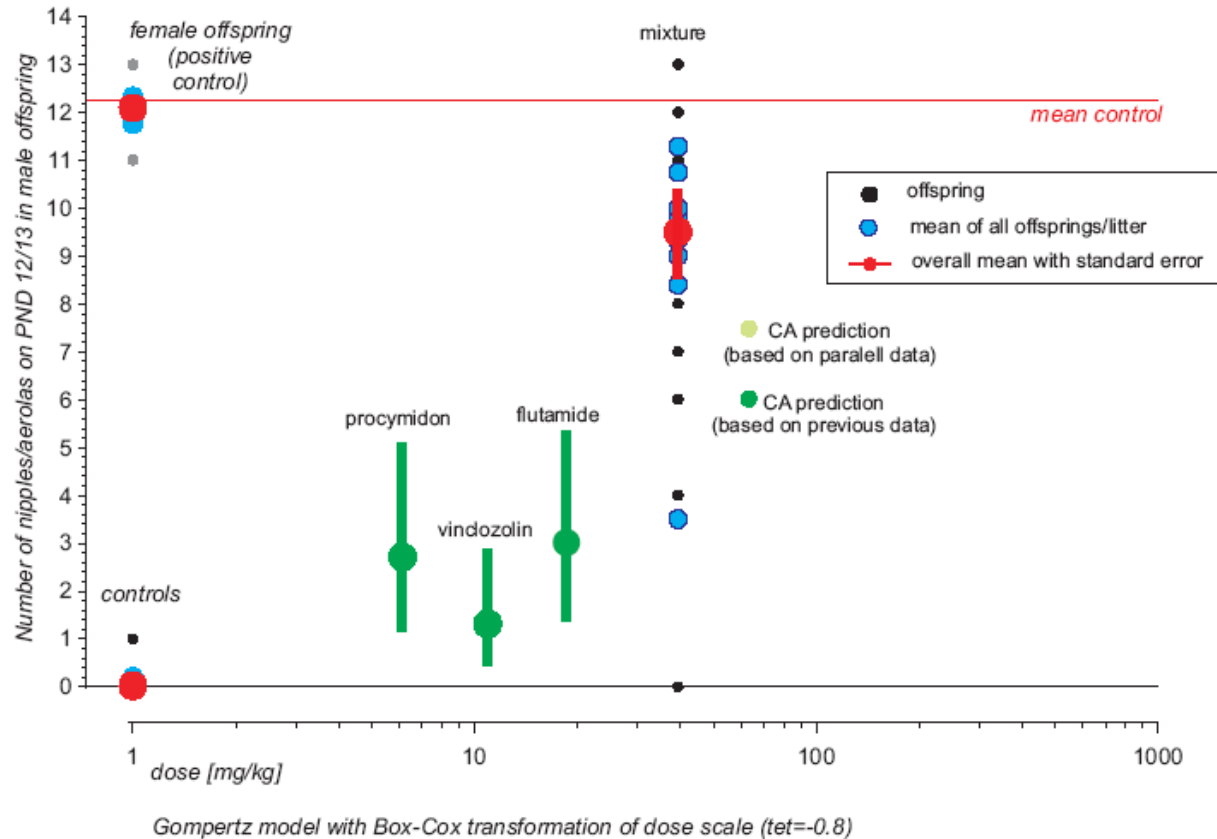
# AGD: dosis additivitet

Mixture of Flutamide, Procymidon and Vinclozolin (code=M001-01), study number 05-10



# Brystvorter hos hanunger

Mixture of Flutamide, Procymidon and Vinclozolin (code M001-01), study 05-10

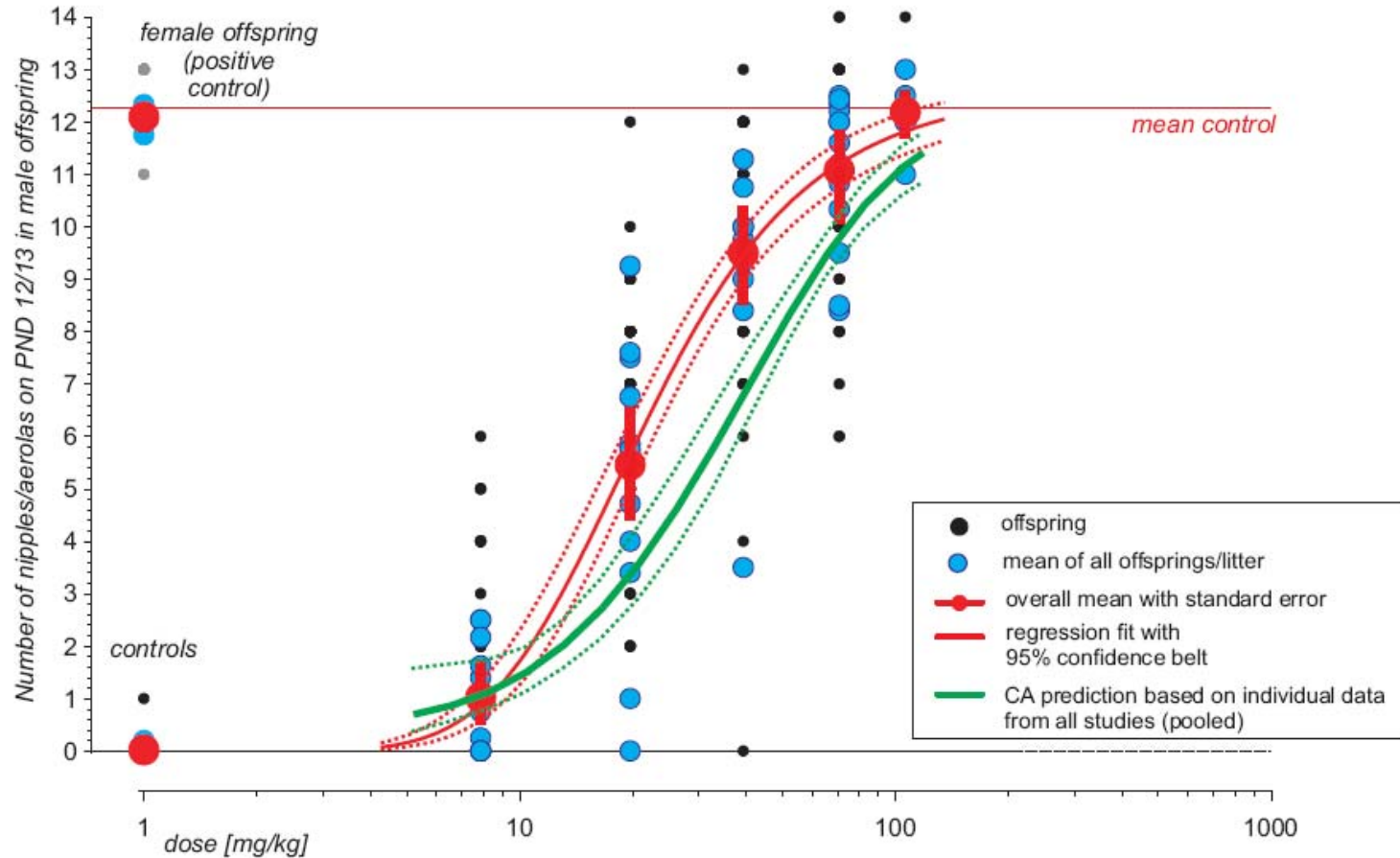


Enkelt stoffer: mindre effekter

Mix: markant kombinationseffekt

# Brystvorter: dosis additivitet

Mixture of Flutamide, Procymidon and Vinclozolin (code M001-01), study 05-10



Gompertz model with Box-Cox transformation of dose scale ( $tet=-0.8$ )

# Misdannelser af kønsorganer hos hanner

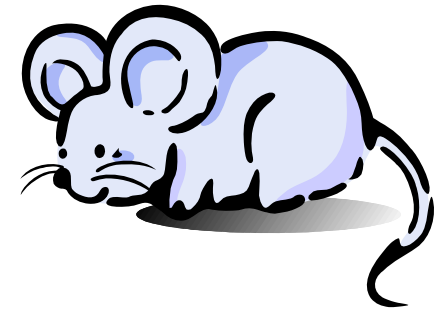
Ses efter kønsmodning:

- 1) Spaltet penis med synlig penisknogle
- 2) Blind vaginalåbning





# Kombinationsforsøg 2



- **Forskellig mekanisme, samme effekter**
  - Vinclozolin
  - DEHP
  - Finasterid
  - Prochloraz
- Mix baseret på NOAELs
- NOAEL; 5 x NOAEL; 10 x NOAEL

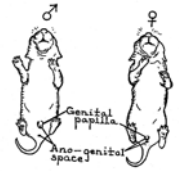
Resultaterne fra kombinationsforsøg 2 er udeladt, da de ikke er publicerede pt.



# Konklusioner, anti-androgener

- Kombinationseffekter ved NOAEL for enkeltstoffer? JA
- Risikovurdering for et anti-androgen alene undervurderer risikoen for alvorlige effekter
- Forudsige kombinationseffekter?
  - samme mekanisme: JA
  - forskellig mekanisme: Sandsynligvis, men misdannelser?

# Kommende kombinationsforsøg med hormonforstyrrende stoffer



## Mst pesticid projekt

- Prochloraz
- Procymidon
- Epoxyconazol
- Tebuconazol
- Mancozeb

## CONTAMED, EU projekt

- 10-12 miljørelevante stoffer
- Phthalater, UV-filtre, pesticider osv. osv.
- Forskellige mekanismer
- Lave doser