

Expertengespräch Mainz, 25. Januar 2012

Ministerium für Umwelt, Landwirtschaft, Ernährung, Weinbau und Forsten

Bisphenol A: Beurteilung der Risiken für Mensch und Umwelt

Dr. Heribert Wefers

Bund für Umwelt und Naturschutz Deutschland
Chemikalienpolitik und Nanotechnologie
Referent Technischer Umweltschutz
heribert.wefers@bund.net
www.bund.net

Bisphenol A und endokrine Wirkungen

Bereits in den 1930er Jahren wurde erkannt, dass Bisphenol A (BPA) im Körper ähnliche Wirkungen wie das Hormon Östrogen verursachen kann.

BPA-Jahresproduktion weltweit 2006:

3,8 Millionen Tonnen

(Plastics Europe 2007)

Endokrine Schadstoffe (EDCs)

- greifen in das Hormonsystem und das hormonelle Gleichgewicht eines Organismus ein, indem sie ähnlich wie Hormone wirken oder die Wirkung von Hormonen blockieren,
- können Wachstums-, Entwicklungs- und Fortpflanzungsvorgänge beeinträchtigen,
- sind möglicherweise mit Missbildungen und bleibenden Schäden von Organfunktionen verbunden,
- sind bei sehr niedrigen Konzentrationen wirksam (Niedrig-Dosis-Wirkung).

Besonders kritische Phasen der Exposition

- Schwangerschaft, Säuglingszeit, frühe Kindheit, Pubertät

Gliederung

- 1. Belastungssituation** Verbrauchernahe Quellen von BPA
Exposition: BPA ist überall
BPA-Nachweis im Blut
- 2. Wirkungen** Tierexperimentelle Untersuchungen
epidemiologische Hinweise
- 3. Kontroverse** EFSA und andere
- 4. Positionsfindung** strittige Fragen
Mechanismus
Folgerungen
- 5. Forderungen**



Bisphenol A in verbrauchernahen Produkten

Polycarbonat-
Kunststoffe
865.000 t/a

Teile von Haushaltsgeräten und Mobiltelefonen
Compact Discs (CDs)
Autoteile (transparente Kunststoffteile), Reflektoren
Flaschen und Behälter für Lebensmittel und Getränke
Sonnenbrillen
mikrowellenfestes Geschirr, Kunststoffbestecke, Kochutensilien
Motorradhelme und -Schutzschilde
Babyfläschchen
Babyschnuller (Schilde)



Epoxydharze
191.520 t/a

Beschichtungen, Lacke, Farben
Beschichtung von Getränkedosen und Konservendosen
Inliner (Innenbeschichtungen) von Wasserleitungen
Klebstoffe
Nagellacke

andere
Anwendungen

Thermopapier (1.890 t/a)
Hilfsmittel bei der Kunststoffherstellung (PVC, 1.800 t/a)
Zahnmedizinische Versiegelungsmittel
Flammschutzmittel TBBA

Verbrauchszahlen: European Risk Assessment Report Bisphenol A, 2010.
Gesamtproduktionsmenge EU: 1,150 Mio Tonnen / Jahr

KITA	Bisphenol A
A	1,3
B	1,1
C	1,6
D	3,3
E	2,3
F	8,6
G	1,1
H	1,4
I	u.B.
J	1,5

Ergebnisse aus KITA- Hausstaubuntersuchungen, Beispiele

Angaben in mg/kg

Belastet (> 1,0 mg/kg):

92 von 107 untersuchten Proben

Mittelwert: **4,4 mg** BPA / Kilogramm Staub

andere Untersuchungen:

Hausstaubproben: 0,2–17,6 mg BPA / kg Staub



BPA ist überall.

(z.B. in Konserven, Getränkedosen, Trinkwasserleitungen, Recyclingpapier, frisches Obst etc.)

Exposition des Menschen mit Bisphenol A



Jeder Mensch kommt mit BPA in Kontakt.

- Aufnahme durch die Haut (dermal), z.B. Babyschnuller
- Aufnahme über die Atmung (inhalativ), z.B. BPA-haltige Stäube
- Aufnahme über die Nahrung (oral), z.B. kontaminierte Lebensmittel, Getränke

Nach derzeitigem Kenntnisstand und unter Berücksichtigung bekannter Belastungspfade ist die orale Aufnahme von relativ größter Bedeutung.



BPA in Blut und Urin



a) "BPA wurde **in 99 % der untersuchten Proben** quantitativ nachgewiesen.... Der geometrische Mittelwert der BPA-Gehalte aller Kinder beträgt 2,66 µg/l"
Maximalwert: 205 µg/l.

Quelle: Kinder-Umwelt-Survey (Becker et al. 2009)

b) Cord Blood Contaminants in Minority Newborns (Environmental Working Group, 2009)

Dietary and Cancer			
Bisphenol A	2.8 ng/mL	(0 – 8.61)	9 of 10

c)

NHANES 2003-2004 (Calafat et al. 2008)	USA	Erwachsene, Kinder, N=2517	2,6	15,9
---	-----	----------------------------	-----	------

(Calafat et al. 2008)

d) Deutlich höhere Werte in Teilgruppen. Beispiel: Intensivmedizin bei Kindern

... BPA geometric mean urinary concentration (30.3 µg/L) among premature infants undergoing intensive therapeutic medical interventions **was one order of magnitude higher than that among the general population.**" (Calafat et al. 2009)

Gesundheitliche Auswirkungen durch BPA: Tierexperimentelle Daten

Krebs

... Prenatal exposure to BPA could increase the risk of female offspring developing cancers of the reproductive tract, ... a range of abnormalities in female offspring, with changes to the uterus, vagina and ovary (Newbold et al. 2009).

... Only picoMolar concentrations of bPA rapidly and strongly promoted membrane signals that lead to the growth of testicular seminoma cancers. (Bouskine et al. 2009)

verringerte männliche Fruchtbarkeit

Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects the fertility of male offspring (Salian et al. 2009)

verfrühte weibliche Pubertät,

... The rats developed puberty earlier than their unexposed litter mates, significant ovarian malformations and premature loss of estrus (Patisoul and Adewale, 2009).

Entwicklungsstörungen durch prenatale BPA-Exposition

... clearly indicate that in utero exposure of rats to BPA promotes uterine disruption in offspring" (Schoenfelder et al. 2004)

Weitere Ergebnisse

Hemmung der Synapsenbildung im Gehirn

BPA bewirkt eine signifikante Hemmung der neuronalen Synapsenbildung in bestimmten Gehirnregionen bereits bei Dosiswerten von 40 µg pro Kilogramm Körpergewicht (MacLusky et al. 2005)

Generationsübergreifende Schäden

Niedrig-Dosis-Belastung trächtiger Mäuse mit BPA führte zur Schädigung reifender Eizellen und beeinträchtigte auch die daraus entstehenden Nachkommen. (Susiarjo et al. 2007)

Schäden bei der Gehirnentwicklung

Bei BPA-Dosiswerten, die im Bereich der täglichen duldbaren Aufnahmemenge liegen, wurden in Untersuchungen an Affen Schäden bei der Gehirnentwicklung nachgewiesen. (Leranth et al. 2008)

==> Zahlreiche Effekte von BPA in Labortieren bei Dosiswerten << 50 µg/kg KG d
(TDI der EFSA)

Diabetes, Neigung zu Übergewicht, Herz-Kreislauf-Erkrankungen

epidemiologischen Untersuchung an 1455 Erwachsenen, ...
... signifikanter Zusammenhang... (Lang et al. 2008)

Herzerkrankungen

Zusammenhang zwischen der Bisphenol A-Konzentration im Urin und Herzerkrankungen:
Evidenz laut NHANES-Daten. (Melzer et al. 2010)

Kontroverse

unabhängige Forschungsinstitute:

==> Zahlreiche Effekte von BPA in Labortieren
bei Dosiswerten $\ll 50 \mu\text{g}/\text{kg KG d}$ (TDI der EFSA)

Basis: über 200 Studien an Labortieren, mehrere kongruente epidemiologische Zusammenhänge

Zahlreiche Behörden in Europa und anderen Ländern (Kanada, USA) sehen **Gesundheitsrisiken und Handlungsbedarf**

**Gefahren können nicht ausgeschlossen werden.
TDI ist wesentlich zu hoch.**

EFSA: Auch neue Daten machen keine Veränderung des TDI-Wertes erforderlich.

BfR: Verweist auf EFSA-TDI und auf geringe Aufnahmemengen

(z.Zt.) kein Handlungsbedarf bei $\ll 50 \mu\text{g}/\text{kg KG d}$ (TDI)

The French Health Minister has given his backing to a law that would outlaw the use of bisphenol A (BPA) in all food packaging from 2014 – as well as proposing that the chemical should be banned in all packing aimed at children from 2013.

Kontroverse BPA

UBA 9. Juni 2010:

Risiken für die Umwelt:

Die verfügbaren Informationen erlauben zurzeit, aufgrund der Unsicherheiten, keine abschließende Beurteilung der Risiken für die Umwelt, **lassen jedoch erkennen, dass das Risiko für die Umwelt vermutlich unterschätzt wird.** Gemäß REACH sieht das Umweltbundesamt jetzt die Hersteller und Verwender von Bisphenol A in der Pflicht.

Risiken für die menschliche Gesundheit:

Auch aus der fachlichen Sicht des UBA ergibt sich ein ausreichendes Besorgnispotenzial. Zahlreiche wissenschaftliche Befunde ergeben insgesamt ein konsistentes Bild, so dass trotz der Unsicherheiten und Wissenslücken bei der Risikobewertung und der Expositionshöhe **Handlungsbedarf besteht.** Das UBA spricht sich darum dafür aus, vorsorgend tätig zu werden und **die Verwendung einiger Produkte, die Bisphenol A enthalten, zu beschränken.**



Strittige Fragen

1.) **Metabolisierungsrate beim Menschen**

Argument: Die Metabolisierung und die Ausscheidung sei beim Menschen deutlich schneller, als bei Nagetieren

jedoch:

- Eindeutige Nachweise von **freiem** BPA z.B. im Nabelschnurblut
- In der Placenta und im Fötus kann auch erneut freies BPA gebildet werden (z.B. Nishikawa et al., 2010)
"tolerable daily intake set by the EFSA (0.05 mg/kg/day) is well above effect levels reported in some animal studies."

2.) **GLP vs. Nicht-GLP**

Argument: "Qualitätsanforderungen"

jedoch:

- Die Tatsache, dass diese Effekte in GLP-Studien nicht gesehen wurden, beweist nicht, dass es sie nicht gibt. Es beweist lediglich, dass sie bei einem bestimmten Versuchsdesign nicht gesehen werden. Standardisierte Meßparameter oft zu "grobmaschig" und der Fragestellung nicht angepasst. Fragen, die nicht gestellt werden, werden auch nicht beantwortet.
- Wirkungsmechanismus ist noch nicht abschließend geklärt

3.) **Wirkungsmechanismus**

Die Untersuchungsverfahren entsprechen dem klassischen Bild toxikologischer "Schädigung"

jedoch: Es handelt sich weniger um eine "Schädigung" von Organen oder Zellbestandteilen, sondern um eine Fehlsteuerung.

ANSES: It is difficult to link the observed effects to currently known toxic mechanisms of action.

*It therefore would appear that the effects of **endocrine disruptors do not involve "traditional" mechanisms of toxicity (dysfunctions or cell death), but are linked to signalling and body regulation phenomena.***

Sind über 200 Studien irrelevant?

Why Public Health Agencies Cannot Depend on Good Laboratory Practices as a Criterion for Selecting Data: The Case of Bisphenol A

John Peterson Myers,¹ Frederick S. vom Saal,² Benson T. Akingbemi,³ Koji Arizono,⁴ Scott Belcher,⁵ Theo Colborn,⁶ Ibrahim Chahoud,⁷ D. Andrew Crain,⁸ Francesca Farabollini,⁹ Louis J. Guillette Jr.,¹⁰ Terry Hassold,¹¹ Shuk-mei Ho,¹² Patricia A. Hunt,¹¹ Taisen Iguchi,¹³ Susan Jobling,¹⁴ Jun Kanno,¹⁵ Hans Laufer,¹⁶ Michele Marcus,¹⁷ John A. McLachlan,¹⁸ Angel Nadal,¹⁹ Jörg Oehlmann,²⁰ Nicolás Olea,²¹ Paola Palanza,²² Stefano Parnigiani,²² Beverly S. Rubin,²³ Gilbert Schoenfelder,²⁴ Carlos Sonnenschein,²³ Ana M. Soto,²³ Chris E. Talsness,²⁵ Julia A. Taylor,² Laura N. Vandenberg,²³ John G. Vandenberg,²⁶ Sarah Vogel,²⁷ Cheryl S. Watson,²⁸ Wade V. Welshons,²⁹ and R. Thomas Zoeller³⁰

Zu Punkt 3. "Wirkungsmechanismus"

Untersuchungen von Brohmer et al.:

"Epigenetische Veränderungen und dauerhafte Veränderung der Östrogensensitivität"

Bisphenol-A exposure in utero leads to epigenetic alterations in the developmental programming of uterine estrogen response (Brohmer et al. 2010)

"What our mothers were exposed to in pregnancy may influence the rest of our lives."

Die Entwicklung von Organen wird oft in sehr engen und sehr spezifischen Zeitfenstern gesteuert. Damit sind die Zeitphasen der Einwirkung entscheidend. Die Berücksichtigung sensibler Zeitabschnitte ist mindestens so wichtig, wie die Betrachtung von Dosis-Wirkungszusammenhängen.

==> Allein aus Dosis-Wirkungsbeziehungen abgeleitete Werte (z. B. DNEL) sind nicht hinreichend für die Erfassung spezifischer Niedrigdosiseffekte.

In anderen Geweben, anderen Zeitfenstern können sie andere, auch entgegengesetzte Wirkungen hervorrufen.

Eine Dosis, unterhalb derer keine Schäden zu befürchten sind, gibt es in der Regel nicht !

"Even though BPA is a weak oestrogen, there is a mechanism by which low levels of BPA could have a powerful health effect" (Bouskine et al. 2009)

... Wirkungsmechanismus

aus Stein 2012

... Dolinoy et al. showed that maternal BPA exposure can establish stable epigenetic alterations in the form of hypomethylation at nine distinct CpG sites indicating that epigenetic patterning is sensitive to BPA exposure during early development.

... BPA causes epigenetic changes in several cell types. Yaoi et al. surveyed the methylation of approximately 2500 chromosomal loci to examine the impact of low-level (20 µg/kg of body weight) BPA exposure on the developing murine forebrain and found changes in signal intensity at 48 sites (1.9%).

... Certain spots [chromosomal loci] were specifically induced at days 12.5 or 14.5 during development, while others showed changes at both stages, indicating that maternal exposure to BPA can establish epigenetic changes at various chromosomal loci and at specific times during development.

... Weng et al. reported gene silencing mediated by CpG promoter methylation in breast epithelial cells exposed to low BPA levels (4 nm) and provided the first piece of evidence that interindividual differences in susceptibility to low-dose BPA may exist in humans, and Prins et al (2008) found that low doses of BPA (10 µg/kg of body weight/day), comparable to those measured in the blood of human fetuses at term, increased the susceptibility to preneoplastic prostate changes during ageing by epigenetic mechanisms.

Zur Bewertung der EFSA

- Komplexe biologische Prozesse der Entwicklung können **ohne Kenntnis der Wirkmechanismen** mittels genormten Verfahren nicht hinreichend abgebildet und in ihrem Risikopotential bewerten werden.
Die **Designs und Bewertungsverfahren** der Studien, auf die sich die EFSA beruft, sind ihnen **nicht angemessen**.
- Die **Überbewertung von GLP-Studien** diskreditiert die große Zahl universitärer Forschungsarbeiten und unabhängiger Experten.
- Das **Vorsorgeprinzip** erfährt (im Widerspruch zu gesetzlichen Vorgaben) **keine hinreichende Berücksichtigung**.
- Ein Abwarten, bis epidemiologisch eindeutige Aussagen vorliegen, ist **nicht verantwortbar**.
- Es gab wiederholt ernsthafte Gründe, an der **Unabhängigkeit** leitender EFSA-Mitarbeiter zu zweifeln.

EFSA 2011:
“The approach of the ANSES report is that of hazard identification, ... whereas the EFSA opinion of 2010 addresses the assessment of risk from dietary exposure to BPA. This is the main reason for divergences between the ANSES and EFSA conclusions on BPA.”

Der Spiegel:

Interessenskonflikte bei EU-Behörde

Efsa-Wissenschaftler spülen Bisphenol A weich

Von Nils Klawitter

Vorsorgeprinzip



Vorsorgeprinzip: Handeln bei **begründeten Hinweisen auf mögliche Gefahren**, auch wenn abschließende wissenschaftliche Klärung noch nicht möglich ist.

Konsequenz ==>

EDCs müssen für sensible Anwendungen grundsätzlich durch weniger problematische Stoffe substituiert werden.

Kleinkinder und Säuglinge sind am empfindlichsten **und** sind der höchsten Belastung ausgesetzt.

Es handelt sich um ein vermeidbares Risiko. Die Gesundheit der Kinder und Folgegenerationen ist im Zweifelsfall vorrangig zu bewerten vor kommerziellen Interessen.

Kumulative Risiken



- BPA und andere EDCs wie Phthalate sind ubiquitär vorhanden
- Die Belastung ist kontinuierlich und resultiert aus zahlreichen Quellen
- Die Bandbreite der Belastung ist sehr groß
- **In praktisch jedem Individuum wirken gleichzeitig mehrere endokrine Disruptoren**

Toxikologische Bewertung einer Exposition: Berücksichtigung von Daten, die für nur **jeweils einen Stoff abgeleitet wurden.**

Tatsächliche Exposition: **Zahlreiche Stoffe wirken gleichartig und gleichzeitig.**

Werden die kumulativen Risiken nicht berücksichtigt, führt dies zwangsläufig zu einer Unterschätzung der Gesamtbelastung.

Exposition:

Wirkungsnachweise im Tierversuch

Nachweis im Blut von Kindern und Erwachsenen ..

Nachweise möglicherweise sehr
komplexer Wirkmechanismen



?

Epidemiologischer Nachweis

Forderungen

- Eine **Revision der TDI-Werte** für endokrine Wirkstoffe, insbesondere BPA, unter Berücksichtigung der wissenschaftlichen Kenntnisse zu Niedrigdosiseffekten ist notwendig.
- Bei der Festlegung von Orientierungswerten sind **kumulative Risiken** ähnlich wirkender endokriner Schadstoffe soweit wie möglich zu berücksichtigen. So lange dies nicht auf der Basis gesicherter Erkenntnisse möglich ist, sind hinreichende Sicherheitsfaktoren anzuwenden.
- Die **Möglichkeiten von REACH** müssen umfassender genutzt werden. BPA und andere EDCs müssen als “substances of equivalent concern” entsprechend Art. 57f REACH-V **auf die Kandidatenliste**, und deren Anwendung über das Beschränkungs- und/oder Authorisierungsverfahren begrenzt werden.
- Die Bundesregierung muss durch **kurzfristige Maßnahmen** sicherstellen, dass endokrine Disruptoren in besonders sensiblen Konsumartikeln, wie Lebensmittelverpackungen oder in Produkten, mit denen Kinder in Berührung kommen, verboten werden.
- Hersteller sind aufgefordert, hormonelle Disruptoren in Gegenständen des täglichen Gebrauchs **durch bessere Alternativen zu ersetzen**.
- Verbrauchernahe Produkte müssen **gekennzeichnet** werden, ob sie BPA enthalten. Die Verbraucher sind darüber zu **informieren**, wie sie Risiken durch BPA vermeiden können.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.



Das Chemie-Team des BUND:
Patricia Cameron, Sarah Häuser, Jurek Vengels, Beatrice Pippia, Ann-Katrin Sporkmann, Heribert Wefers