

Bisphenol A:

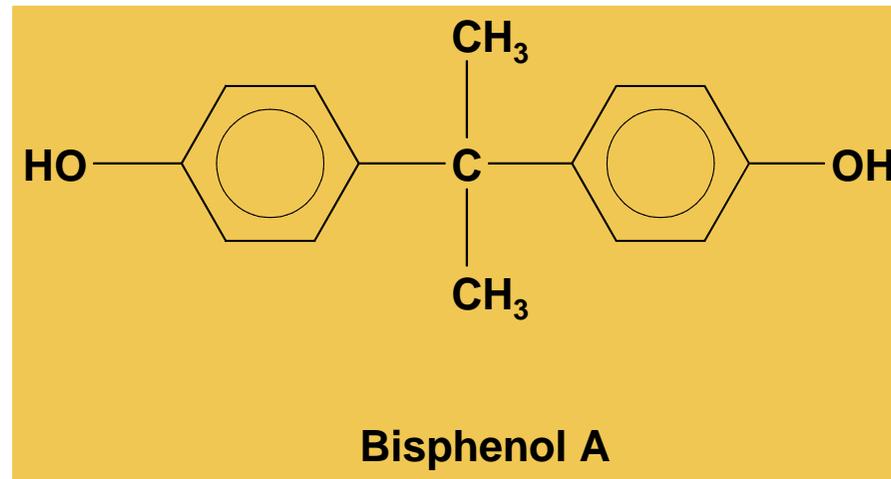
Ein gesundheitliches Risiko ?

Detlef Wölfle

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR),

Abt. 7, Sicherheit von verbrauchernahen Produkten

Bisphenol A (BPA)



- Kontroverse über 10 Jahren zu denselben wissenschaftlichen Daten
- **BPA-Datenflut** (>5000 Publikationen)
- BPA als Modellsubstanz für **endokrine Disruptoren**
- BPA: Hohe Produktionsmengen, **alltägliche Exposition**
- EDC: **Niedrigdosisbereich**, nicht monotone Dosiswirkungskurven?
- EDC: keine Datenanforderungen, **verschiedene Bewertungskonzepte**

2 Bewertungsansätze

- 1. Gefahrenbewertung** (z.B. *ANSES, 2011*):
alle toxikologischen Studien (oral + nicht oral)

> **Vorsorgeprinzip:**

z. B. Verbot in Lebensmittelbedarfsgegenständen

- 2. Risikobewertung** (z.B. *EFSA, 2010*): für Lebensmittel
orale toxikologischen Studien
+ Exposition

> **Grenzwertableitung:**

Tolerable tägliche Aufnahme (TDI)

Spezifisches Migrationslimit (SML)

Regulation von BPA



EU: SCF (2002): temporärer **TDI = 0,01 mg / kg Körpergewicht**

EU-Kommission (2004): **spezifischer Migrationsgrenzwert (SML) für BPA:**
SML(T) = 0,6 mg / kg Lebensmittel

Verordnung (EU) Nr. 10/2011 vom 14. Januar 2011

EU-Kommission (2011): BPA-Zusatz in EU-VO Nr. 10/2011:

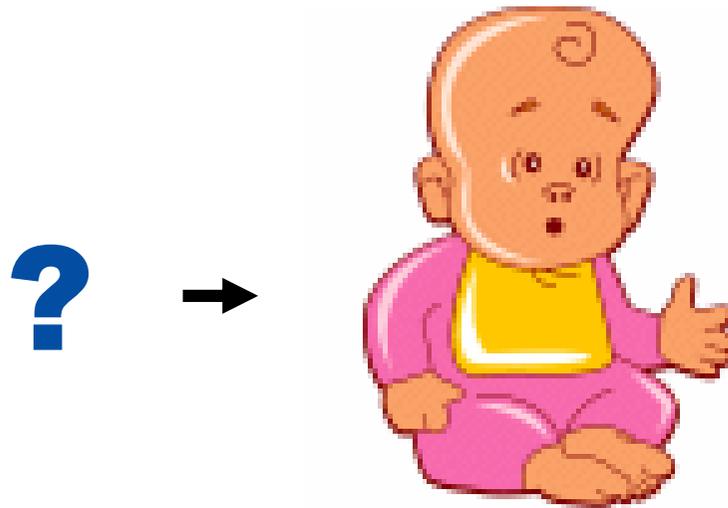
„Nicht zu verwenden bei der Herstellung von Säuglingsflaschen aus Polycarbonat.“

Verordnung (EU) Nr. 321/2011 vom 1. April 2011

D: Bedarfsgegenstände-Verordnung

<http://bundesrecht.juris.de/bedggstv/BJNR008660992.html>

A) Exposition



X keine Exposition

Dosenbeschichtungen
Wasserflaschen,
Geschirr, Behälter aus Polycarbonat
Trinkwasserleitungen?
Thermopapier (dermal)
Medizinprodukte (Frühgeborene, Zahnmedizin)

Migration in Lebensmittel (1)

Regulation

EU, 2004/2011

Verordnung (EU) Nr. 10/2011

Bedarfsgegenstände-Verordnung :

SML(T) = 600 µg/ kg LM



Exposition

Deutschland, Schweiz, Frankreich, Niederlande, EC JRC:

BPA-Abgabe* **aus Babyflaschen:**

0,5 - 1,5 µg/ L

(* Hydrolyse der Esterverbindung: Temperatur, alkalischer pH: **50 µg/ L**)

EFSA, 2006 und FAO/WHO Expert Meeting 2010:

BPA-Abgabe **aus Doseninnenbeschichtungen:**

10 - 70 µg/ kg LM

1 - 23 µg/ L Getränk

Tägliche Aufnahmen über Lebensmittel, berechnet (2)

Alter	Lebensmittel (LM)	$\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{Tag}^*$
3 Monate	Babynahrung + Polycarbonat(PC)-Flasche	11 (4)
6 Monate	Babynahrung + PC-Flasche + LM/Getränke + PC-Geschirr	13 (8.3)
Erwachsener	3 kg LM/Getränke + PC-Geschirr	1.5

**) EFSA,2006: <http://www.efsa.europa.eu/>*

Kanada, 2008

Baby (0-1 Monat):

für Formula-Nahrung, max. **1,35 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{Tag}$**
kombinierte Exposition, max.: **4,1 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{Tag}$**

Biomonitoring (3a)

BPA im Urin in Deutschland und den USA ($\mu\text{g/L}$)

Autor/Studie	Region	Kollektiv, Alter (+ Lebensmittel)	BPA ($\mu\text{g/L}$)	
			50.P.	95.P.
Kinder-Umwelt-Survey <i>UBA, 2003-2006*</i>	Deutschland	Kinder, 3-14 J. (n=599),	2,7	14,0
NHANES 2003-2004 <i>Calafat et al. 2008</i>	USA	Erwachsene, Kinder (n=2517)	2,7	15,9
<i>Carwile et al. 2011</i>	USA	Erwachsene + Dosennahrung	21	(1-6 h)

*) BPA: in 99% der Urinproben nachgewiesen

mittlere tägliche Aufnahme: $0,06 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht (max. $7 \mu\text{g/kg KG}$)

Becker et al., 2009: Int.J.Hyg. Environ. Health 212, 685-692

Biomonitoring (3b)



Autoren	Lebensmittel	Mittlere BPA-Konzentration (µg/ Person)*
<i>Teeguarden et al., 2011</i>	aus Dosen	19
<i>Carwile et al. 2011</i>	Frische Suppen Dosensuppen	1,1 20,8**

*) Im Unterschied zu den Daten von Becker und Calafat („spot“ Urin) wurden die Maximalkonzentrationen nach der Mahlzeit erfasst.

****) BPA-Aufnahme : 0,3 µg / kg Körpergewicht pro Tag**

(vgl. TDI = 50 µg / kg Körpergewicht pro Tag)

Toxikokinetik von BPA (1): oral

Doerge et al 2010; 2011:

Oral (Schundsonde) Ratten: 100 µg/kg KG dBPA (GD12-16-20):

- **Nicht messbares freies BPA** in fetalen Geweben (<0.2 nM) und
- im mütterlichen Serum 0,5 nM (0,1 ng/ml)
- Keine Akkumulation.

Taylor et al., 2011:

oral BPA (400 µg/kg dBPA täglich über 7 Tage) in adulten Tieren:

freies BPA: 0,5 ng / ml Serum in adulten Affen und Mäusen.

Um eine BPA-Konzentration von 3 µg/ml Serum – wie in einigen Humanstudien berichtet – zu erreichen, müssten aufgrund der TK-Studien täglich 1,3 mg/kg Körpergewicht (d.h. >60 mg/ Person !) aufgenommen werden.

Toxikokinetik von BPA (2): dermal

WHO Schlussfolgerungen (2010/2011):

1. BPA-Exposition aus **anderen Quellen als Lebensmittel** ist um mindestens eine Größenordnung niedriger.
2. Expositionsabschätzung aus diesen Quellen ist aufgrund mangelnder Daten nicht möglich (z.B. Thermopapier).

Dermale Resorption (aus Literatur): 10 - 60%

Braun et al. (2011): höhere BPA-Ausscheidung im Urin

von **Kassiererinnen** im Vergleich zu anderen Studienteilnehmern (Hinweis auf eine dermale Aufnahme von BPA).

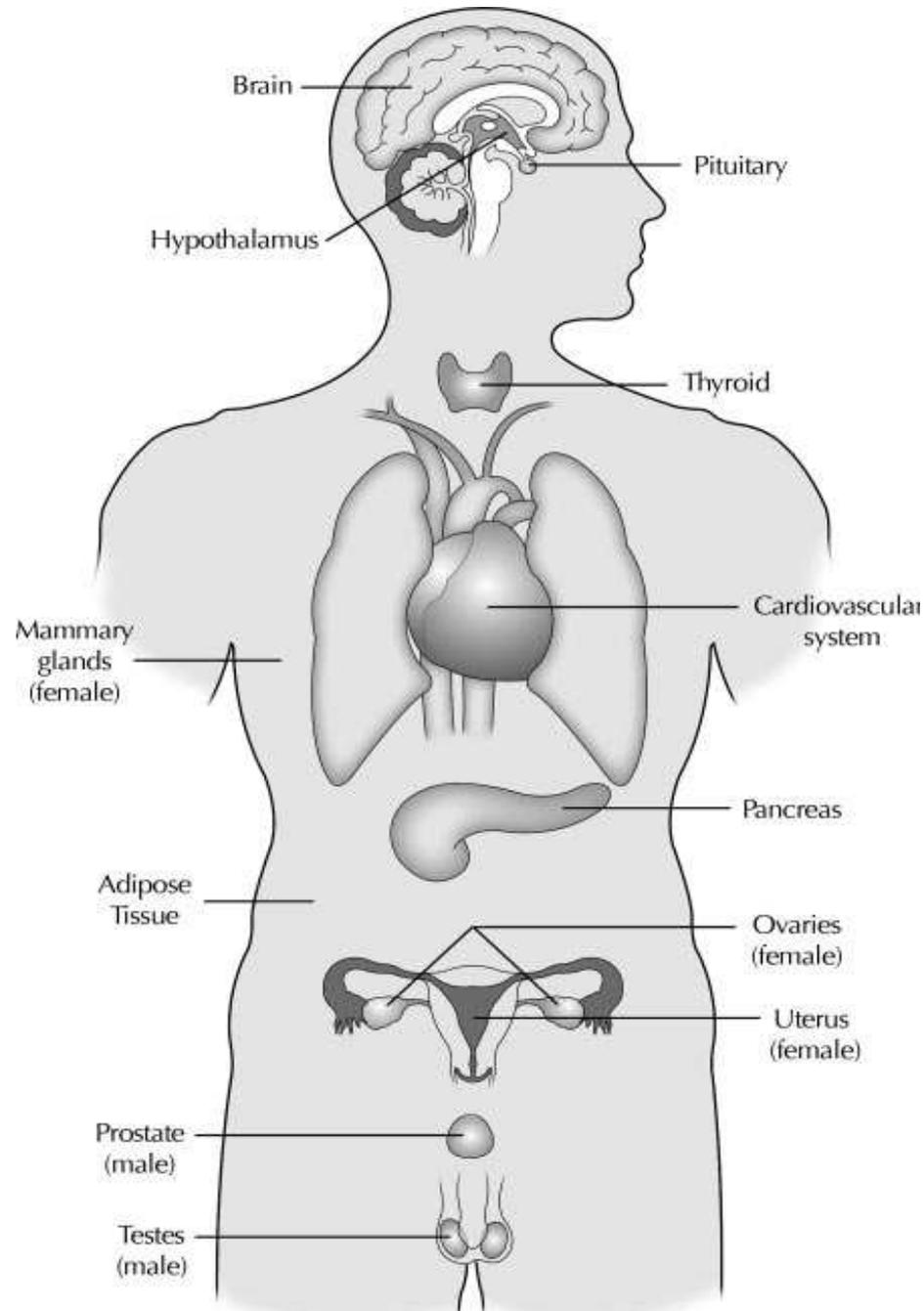
Mielke et al. (2011): Abschätzungen auf der Basis des PBPK Modelling ergaben eine zusätzliche dermale BPA-Aufnahme (worst case) von 0,97 µg/kg Körpergewicht pro Tag mit der Schlussfolgerung, dass die **dermale Exposition keine Gesundheitsgefahr darstellt.**

Exposition: Fazit

- Hauptexpositionsquelle: **Lebensmittel** (*WHO, 2011*)
- **Biomonitoring-Daten** (Urin):
 - BPA-Aufnahme am höchsten nach Dosennahrung
 - BPA-Aufnahme <<< TDI
- **Toxikokinetik-Daten** (oral):
 - Keine relevante Serumkonzentrationen beim Menschen
 - Keine oder sehr niedrige Konzentrationen an freiem BPA
 - in adulten Nagern und Affen
 - auch in Feten (Ratten)
- **Dermale Aufnahme: möglich** (Kassiererinnen)
 - aber nicht gesundheitlich bedenklich
 - (*Dänisches Umweltministerium, 2011*)

B) Toxikologie:

Zielorgane der Wirkung von „endokrinen Disruptoren“



Betroffen sein können alle hormon-sensitiven physiologischen Systeme:

Gehirnentwicklung

Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse

Kardiovaskuläres System

Brustdrüse

Fettgewebe

Pankreas

**Ovar und Uterus;
Hoden und Prostata.**

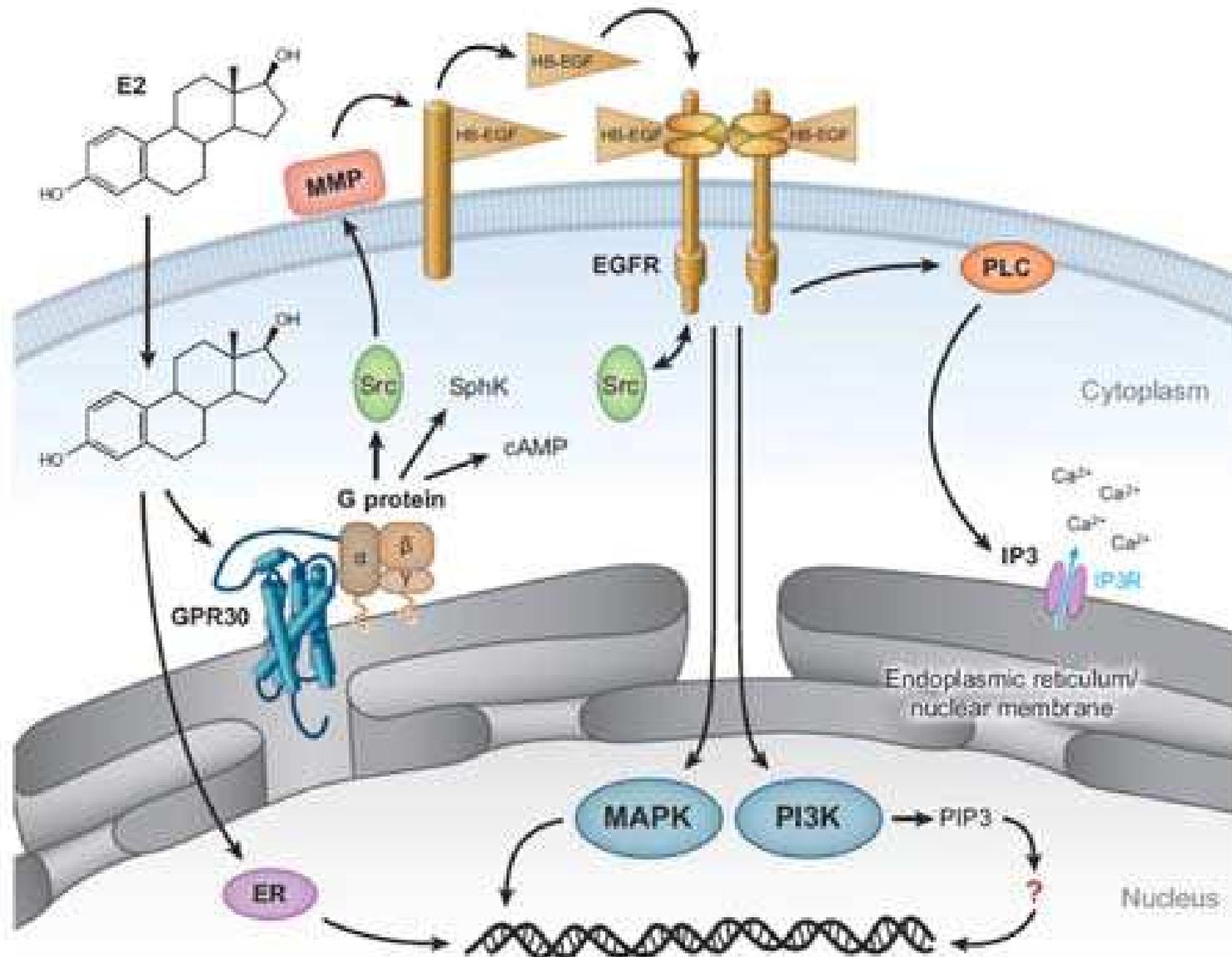
BPA: Hormonartige *in vitro*-Effekte

- Schwache Bindungsstärke an Östrogenrezeptoren (ER α / ER β)
- Relativ starke Bindung an Östrogen-related receptor- γ .
- Bindung an G-Protein-gekoppelten ER.
- Interferenz mit Androgenrezeptorfunktionen.
- Antagonismus zum T3-Hormonrezeptor.
- Hemmung der Adiponection-Freisetzung.
- Interaktion mit Dopamin-Transportern, GABA-Rezeptoren
- Effekt auf IP₃-Bildung und die Calcium-Homöostase.
- Beeinflussung der Aromatase Aktivität

The EFSA Journal 2006: 428, 1-75 und SCF-Opinion vom 17.April 2002

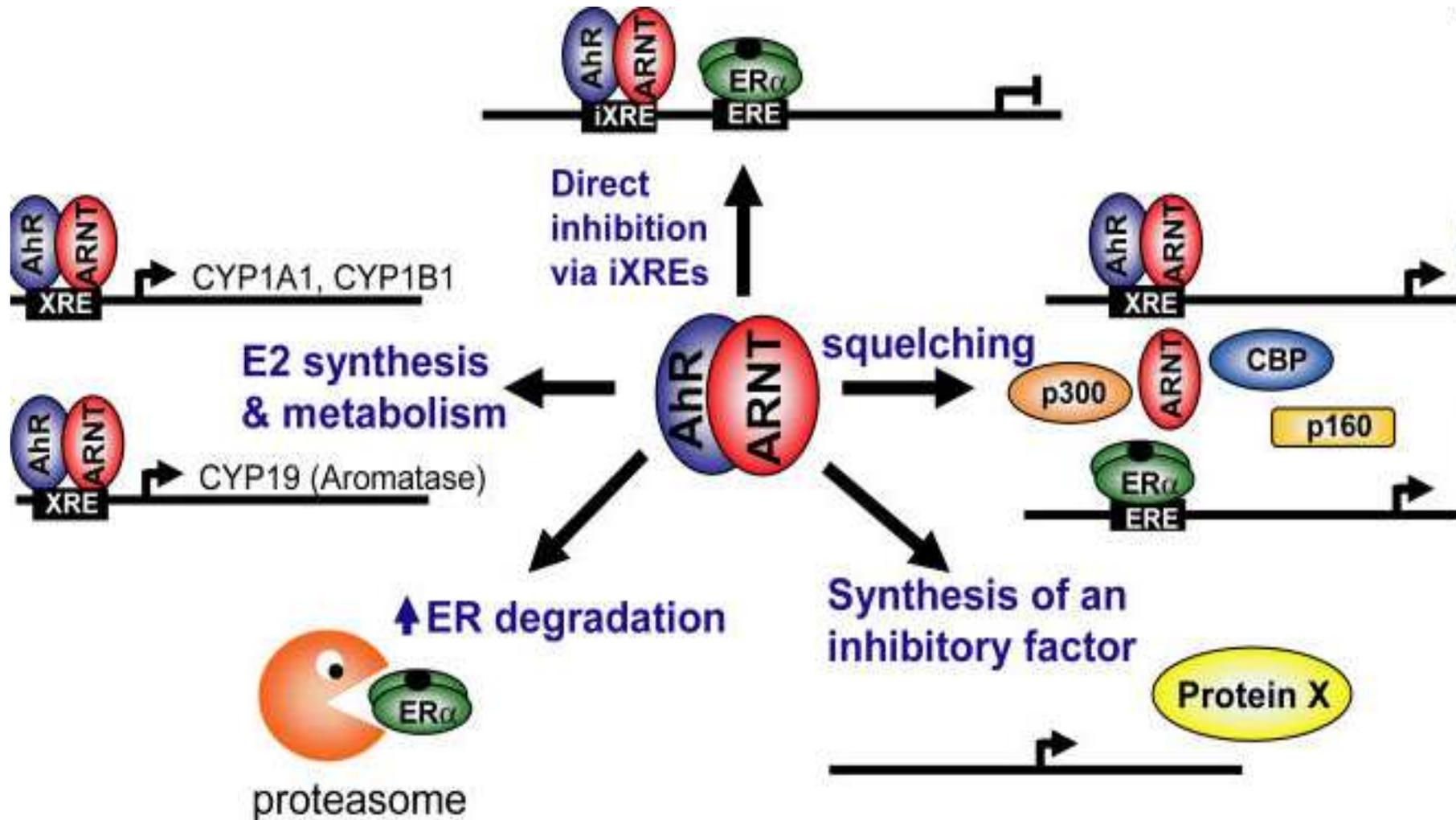
Alternative Wirkungsmechanismen (1):

über den Signaltransfer: z.B. Proteinkinasen und second messenger



Alternative Wirkungsmechanismen (2):

über Rezeptor cross-talk (AhR)



BPA: Hormonartige *in vivo*-Effekte

- Östrogene Uterus-Wirkung in Ratten
- Östrogen-hemmende Wirkung in Hirnregionen des Affen
- Keine Induktion von östrogenen Effekten auf Nachkommen (*Ratte*)
- Keine androgene/anti-androgene Wirkung in Ratten
- Veränderung der Hypothalamus-Hypophysenfunktion
- Veränderungen des Dopamin-Stoffwechsels/-Rezeptoren.
- Wirkungen auf die Schilddrüse?

The EFSA Journal 2006: 428, 1-75 und SCF-Opinion vom 17.April 2002

Leranth et al., 2008: PNAS 105; 14187-14191

Ryan et al., 2010: Toxicol. Sci. 114: 133-148

Fernández et al., 2009: Environ Health Perspect 117, 757-762

Toxikologie von BPA: konventionelle Studien (OECD-Richtlinien)

- Genotoxizität: nicht erbgutschädigend
- Subchronische Studien (Ratte, Maus, Hund): NOAEL* = 25 mg/kg KG/Tag
- Kanzerogenitätsstudie (Maus, Ratte): keine Tumoren
- Entwicklungstoxizität: nicht teratogen
- Mehr-Generationsstudie (Ratte/Maus: 0,001/0,003 - 500/600 mg/kg bw/d),
Entwicklungsneurotox. Studie (Ratte): NOAEL* = 5 mg/kg KG/Tag

**) höchste Dosis ohne toxische Wirkung*

The EFSA Journal 2006: 428, 1-75 und SCF-Opinion vom 17.April 2002

Toxikologie: Niedrigdosis-Studien

NOAEL	5000	µg/kg KG und Tag (oral)
Asthma	ca. 2500	µg/kg KG und Tag (oral)
Brustdrüse	250	µg/kg KG und Tag (oral)
Tolerable tägliche Aufnahme (EFSA, 2006)	50	µg/kg KG und Tag (oral)
Synapsenbildung	50	µg/kg KG und Tag (s.c.)
Prostata	10	µg/kg KG und Tag (oral)
mRNA Ah-Rez.	0,02	µg/kg KG und Tag (oral)

BPA-Effekte (low dose < 50 µg/kg KG und Tag) (ANSES, 2011):

Gewebearchitektur (Brustdrüse, Ovar, Endometrium)

Rezeptorexpression, Hormonkonzentrationen im Plasma oder Geweben

Zeit bis zur Erlangung von Pubertätsmerkmalen

Lipid-Stoffwechsel

Abnahme der Spermien

neuronale Entwicklung

Toxikologie: Niedrigdosis-Studien

NOAEL (<i>Tyl et al., 2000 und 2008</i>)	5000	µg/kg KG und Tag (oral)
Asthma (<i>Midoro-Horiuti et al., 2010</i>)	ca. 2500	µg/kg KG und Tag (oral)
Brustdrüse (<i>Jenkins et al., 2010</i>)	250	µg/kg KG und Tag (oral)
Tolerable daily intake (<i>EFSA, 2006</i>)	50	µg/kg KG und Tag (oral)
Synapsenbildung (<i>Leranth et al., 2008</i>)	50	µg/kg KG und Tag (s.c.)
Prostata (<i>Timms et al., 2005</i>)	10	µg/kg KG und Tag (oral)
mRNA Ah-Rez. (<i>Nishizawa et al., 2005</i>)	0,02	µg/kg KG und Tag (oral)

Effekte auf die Brustdrüse (1)

Moral et al., 2008

Jenkins et al., 2009 and 2011

Betancourt et al., 2010

Weber Lozada and Keri, 2011

Ayyanan et al., 2011

Erhöhte Empfindlichkeit der Brustdrüse gegenüber Kanzerogenen

Exposition gegenüber BPA (25, 250 µg/kg Körpergewicht pro Tag)

während der Laktation oder pränatal

In verschiedenen experimentellen Modellen

(Ratten, Mäusen, transgene Mäuse)

Kritikpunkte an den Studien:

keine Blutspiegelmessungen;

wenige Tiere; z.T. nur 2 Dosierungen;

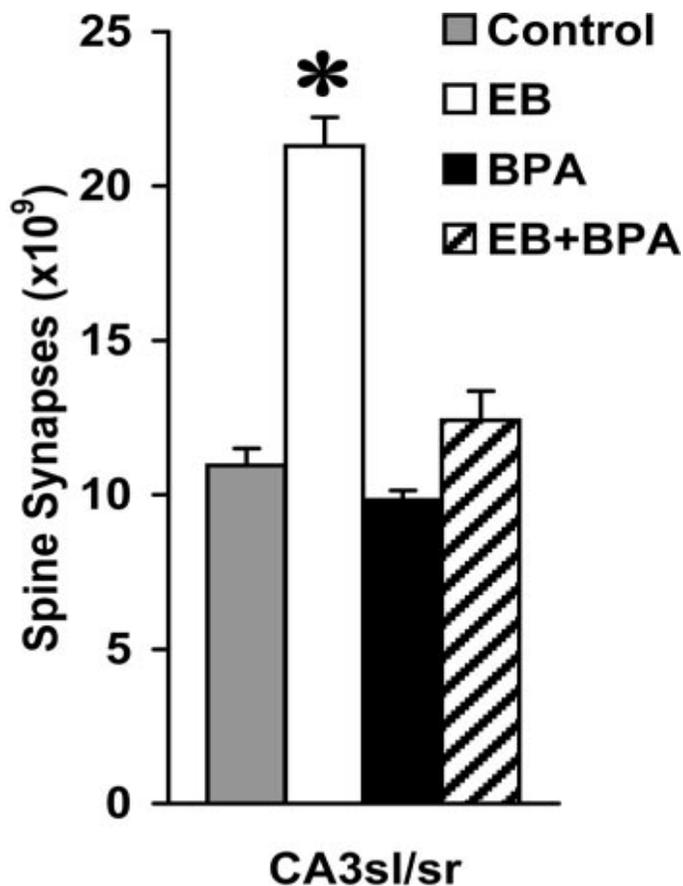
Tumorbestimmung; unterschiedliche Ergebnisse;

fehlende Positivkontrolle

Neuronale Effekte im Affen-Modell (2)

Leranth et al. (2008): PNAS 105:14187-14191

Bisphenol A prevents the synaptogenic response to estradiol in hippocampus and prefrontal cortex of ovariectomized nonhuman primates



- BPA-freisetzende Minipumpen (**subkutan**):
in den Blutkreislauf und in alle Organe
ohne „first pass“-Effekt
- 1 Dosis: **50 µg/kg KG/Tag**
- Permanenter, adverser Effekt?
- Funktionelle Störung?
- Einfluss von Soja-Futter auf Synapsendichte
(Soja-freies Futter in diesem Versuch)
- Mechanismus von BPA unklar
(direkt über Signaltransferwege?)

Östrogen-sensitive Effekte in weiblichen Ratten (3)

**In utero and lactational exposure to bisphenol A,
in contrast to ethinyl estradiol,
does not alter sexually dimorphic behavior,
puberty, fertility and anatomy of female LE rats**

Orale Gabe von GD 7 – PND 18

- *Ethinylöstradiol (EE: 0.05 – 50 µg/kg KG/Tag)*
- *BPA (2, 20, 200 µg/kg KG/Tag)*

EE (50 µg/kg KG/Tag):

- ↑ Anogenital-Abstand
- ↓ F1 Fertilität und F2 Wurfgrößen

EE (≥5 µg/kg KG/Tag):

- Fehlbildung an externen Genitalien
- ↓ Saccharin-Präferenz (ähnlich Männchen)

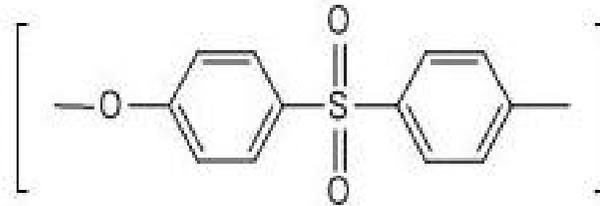
BPA keine Effekte

Ryan et al., Toxicol. Sci. 114: 133-148 (2010)

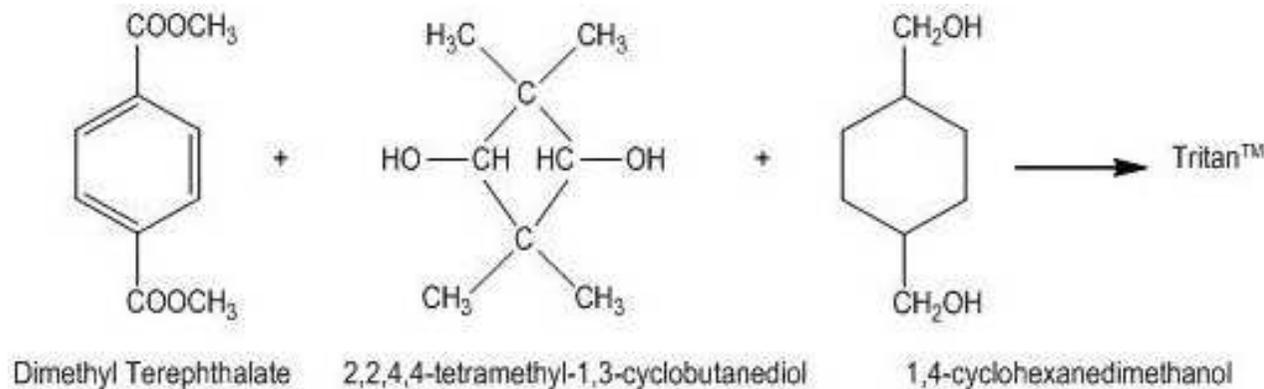
C) Alternativmaterialien

- **Polypropylen (PP):** höhere Migration an Oligomeren, Additive, 2,4-Di-tert-butylphenol

- **Polyethersulfone**



- **Co-Polyester** (Tritan, Eastman): Bewertung der EFSA abgeschlossen



- **Polyamid:** Freisetzung von BPA und Cyclododecen, cyclische Polyamid-Dimere

- **Silicone:** Freisetzung von Phthalaten und Aldehyden



Simoneau et al., 2012, Food Add. Contam.: <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2011.644588>

DANKE FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

PD Dr. Detlef Wölfle

Bundesinstitut für Risikobewertung

Max-Dohrn-Straße 8-10, 10589 Berlin

www.bfr.bund.de

Tel. 030 - 18412 - 3419

detlef.woelfle@bfr.bund.de

Bewertung von Niedrigdosis-Studien mit BPA (EFSA, EU-RAR, FDA, NTP, Health Canada)



- **mangelnde Reproduzierbarkeit** Stammsensitivität, Futter
- **Experimentelles Design** oft: nur 1 Dosis, fehlende Positivkontrolle, z.T. s.c. Gabe, kleine Tierzahlen, Wurf-Effekte
- **Relevanz für den Menschen** Hirnstrukturen/-entwicklung, Hormonwirkungen
- **adverse Effekte** z.B. Persistenz im adulten Tier, Krankheitsbild?
- **biologische Plausibilität** z.T. fehlende Dosis-Wirkungsbeziehung
- **Wirkungsmechanismus** nur über klassische Östrogen-Rezeptoren?

Bewertung von Niedrigdosis-Studien mit BPA (EFSA, WHO, ANSES)

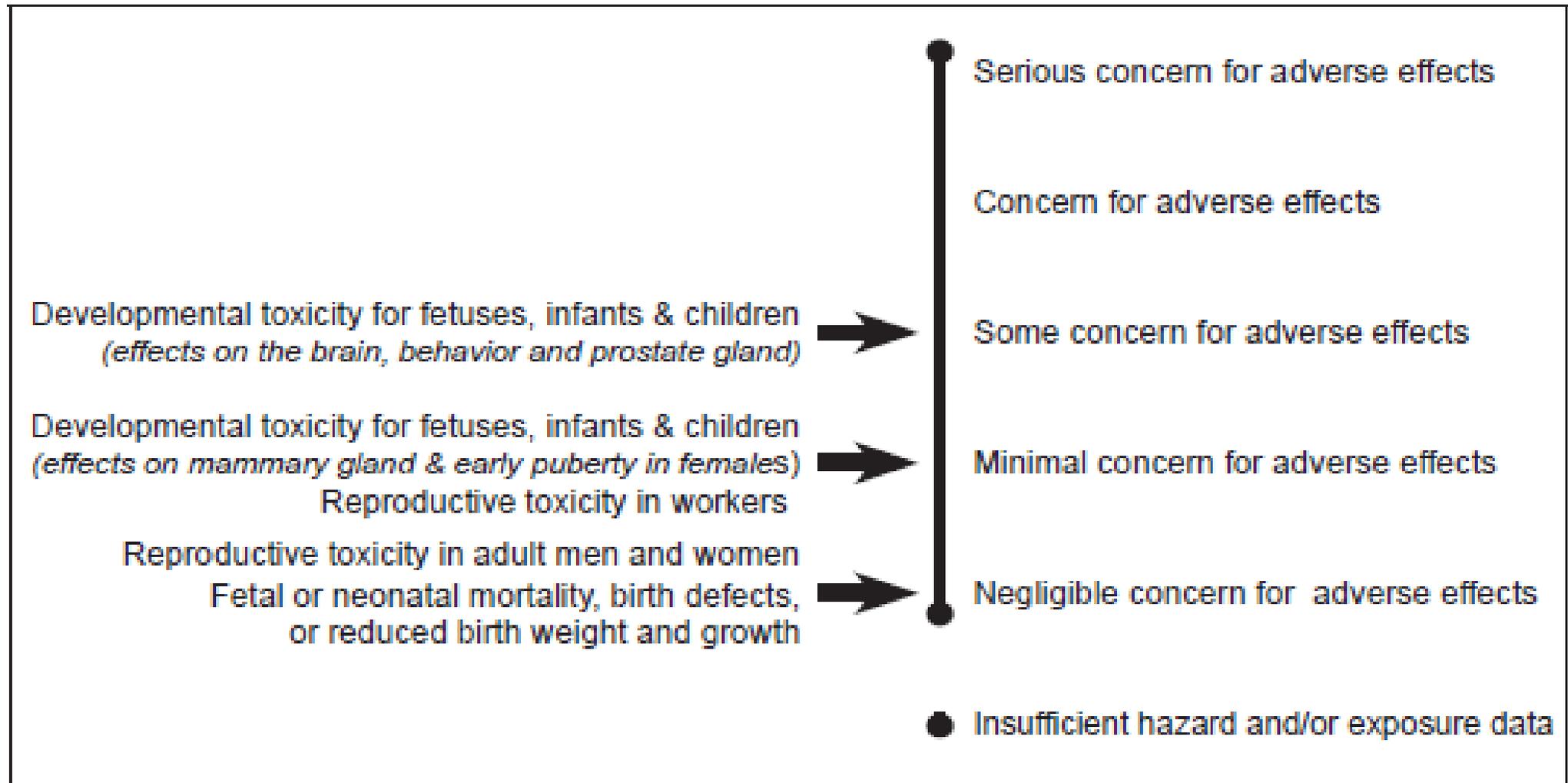
- **EFSA (2010):** „Die **Bedeutung dieser Befunde für die menschliche Gesundheit kann gegenwärtig nicht beurteilt werden**; sollten jedoch in Zukunft neue einschlägige Daten zur Verfügung stehen, wird das Gremium dieses Gutachten überprüfen.“
- **WHO (2011):** „There is considerable uncertainty regarding the validity and relevance of these observations. While it would be **premature to conclude that these evaluations provide a realistic estimate of the human health risk**, given the uncertainties, these findings should drive the direction of future research with the objective of reducing this uncertainty.“
- **ANSES (2011):**
 - **proven effects in animals, suspected effects in humans**, even at doses below the regulatory reference doses,
 - **susceptibility in certain periods of life and in more susceptible populations.**

Aktuelle Risikobewertungen



NTP Brief, 2008:

Figure 3. NTP conclusions regarding the possibilities that human development or reproduction might be effected by exposure to bisphenol A





FDA Update, 2010:

*“Studies employing standardized toxicity tests have **thus far supported the safety of current low levels of human exposure to BPA.***

*However, on the basis of results from recent studies using novel approaches to test for subtle effects, both the NTP... and FDA have **some concern about the potential effects of BPA***

on the brain, behavior, and prostate gland in fetuses, infants, and young children.”

<http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm197739.htm>