

Endokrin wirksame Stoffe in verbrauchernahen Produkten: Bewertung und Vorsorge

Das Vorsorgeprinzip vor dem Hintergrund zahlreicher Befunde zu endokrinen Wirkungen von Bisphenol A (BPA)

Heribert Wefers

Bund für Umwelt und Naturschutz Deutschland
Referat Chemikalienpolitik und Nanotechnologie
heribert.wefers@bund.net
www.bund.net

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
Klebstoffe
Nagellacke



andere
Anwendungen

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

Verbrauchszahlen: European Risk Assessment Report Bisphenol A, 2010.

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 prinatale BPA-Exposition

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

Epigenetische Veränderungen und dauerhafte Veränderung der Östrogensensitivität

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

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

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)

Sind über 200 Studien irrelevant?

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.

Beispiel:

Änderung der Methylierung eines bestimmten Gens verändert dauerhaft die Empfindlichkeit bestimmter Rezeptoren gegenüber Östrogen (...).

Fragen: Werden derartige Effekte in 2-Generationen-Studien *in vivo* sicher erfasst? Oder wissen wir erst dann, wenn wir die Mechanismen verstehen, welches Versuchsdesign besser geeignet gewesen wäre?

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. Mc Lachlan,¹⁸ Angel Nadal,¹⁹ Jörg Oehlmann,²⁰ Nicolás Olea,²¹ Paola Palanza,²² Stefano Parmigiani,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

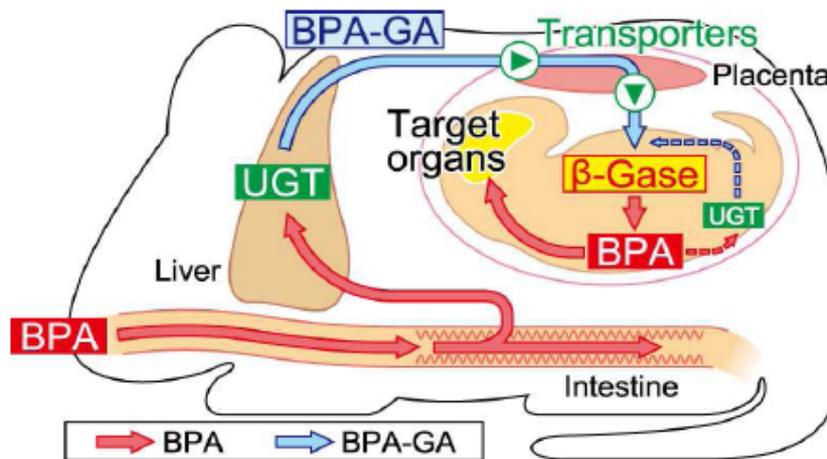
Internationale Zweifel an der Zurückweisung zahlreicher Ergebnisse renommierter Arbeitsgruppen

Unterschiedliche Metabolisierung

Argument: Die Metabolisierung (Glucuronidierung und Sulfatierung) und damit 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



Aus: Nishikawa et al., 2010

"... document **free BPA in rat and human maternal, placental, and fetal tissues**, indicating that human BPA exposure is not negligible. ... "

" tolerable daily intake set by the EFSA (0.05 mg/kg/day) is well above effect levels reported in some animal studies."

Niedrigdosiseffekte

Eingriffe in das empfindliche und komplexe Hormonsystem sind eher langfristig wirksame "Fehlsteuerungen" als "Schädigungen" von Zell- oder Organbestandteilen.

Lässt der vorrangige Focus auf Dosis-Wirkungsbeziehungen und Schwellenwerten den Nachweis dieser Fehlsteuerungen zu?



Insbesondere für EDCs gilt:

Die Entwicklung von Organen wird oft in sehr engen und sehr spezifischen Zeitfenstern gesteuert. Wirkungen von hormonartigen Stoffen können parallel mit der Dosis stärker werden, dies muss jedoch nicht unter allen Bedingungen der Fall sein (Hormesis); auch das Gegenteil (höhere Schadwirkung bei sehr geringen Konzentrationen) ist möglich.

==> Die Betrachtung von Dosis-Wirkungsbeziehungen und daraus abgeleiteter Werte (z. B. DNEL) ist offenbar nicht immer hinreichend für die Erfassung spezifischer Niedrigdosiseffekte.

Die zahlreichen positiven Befunde im Niedrigdosisbereich dürfen nicht ignoriert werden.

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)

Cord Blood Contaminants			
Bisphenol A	2.8 ng/mL	(0 – 8.61)	9 of 10

c)

Study	Country	Population	Mean (µg/L)	Max (µg/L)
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)

Phthalate: Ähnliche Wirkungen

Ergebnisse des Kinder-Umwelt-Surveys zu

DEHP

DnBP

DiBP

BBzP

DiNP.



Alle untersuchten Phthalatmetabolite waren in nahezu allen Urinen der Kinder nachweisbar.

DEHP: "Bei 11 der 599 im KUS untersuchten Kinder ist der HBM-I-Wert überschritten, was einem gewichteten prozentualen Anteil von 1,5 % der Kinder in Deutschland entspricht."

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

Zahlreiche **weitere Phthalate**

Weitere EDCs mit östrogenartiger Wirkung:

- bromierte Flammschutzmittel
- Nonylphenol
- u.a.

kumulative Risiken

- BPA und 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.

Andere Länder

USA:

FDA sieht nun "some concern" für Säuglinge und Kinder.

Canada:

Für Babyflaschen und medizinische Produkte aus Polycarbonat ist der Import und Verkauf verboten

Dänemark:

Entscheidung der Regierung, unter Berücksichtigung des Vorsorgeprinzips ein nationales Verbot für Bisphenol A in Materialien zu erlassen, das mit Nahrung für Kinder im Alter von 0 bis 3 Jahren in Kontakt kommt (Babyflaschen, Trinkbecher und Verpackung für Babynahrung)

Einige Staaten und Städte in den USA haben Verbote (für Babyflaschen und ähnliche Produkte) erlassen,

Weitere Länder diskutieren Verbote, Die Zahl der Behörden, die Handlungsbedarf sehen, steigt.

Vorsorgeprinzip



Vorsorgeprinzip: Handeln bei begründbaren Hinweisen auf mögliche Schäden, auch wenn abschließende wissenschaftliche Klärung noch nicht möglich ist.

- ==> Toxikologische Basis: zahlreiche Fragen sind (nach wie vor) ungeklärt, es gibt zahlreiche Gründe, gesundheitliche Gefährdungen durch EDCs anzunehmen
- ==> BPA (und andere EDCs) lassen sich in fast jedem Menschen nachweisen
- ==> epidemiologische Daten zeigen Anstieg hormonabhängiger Erkrankungen

Vorsorgeprinzip ==>

BPA muss 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.

Forderungen

- **Bisphenol A (BPA) darf in sensiblen Bereichen, wie Lebensmittelkontaktmaterialien und Artikel für Kinder und Säuglinge nicht zulässig sein.**
- **BPA ist als hormoneller Schadstoff (EDC) entsprechend Art. 57f REACH-V als SVHC (besonders besorgniserregender Stoff) auf die Kandidatenliste zu setzen, und dessen Anwendung über das Beschränkungs- und/oder Authorisierungsverfahren zu begrenzen.**
- **Beim Zulassungsverfahren muss die Substitutionsroute beschriftet werden: eine Zulassung "bei beherrschbarem Risiko" darf auf Grund der nicht quantifizierbaren kumulativen Risiken nicht möglich sein.**
- **Die "Positivliste" für Lebensmittelkontaktmaterialien muss korrigiert werden.**
- **Die Verbraucher sind darüber zu informieren, wie sie Risiken durch BPA vermeiden können.**

Literatur

- Becker K, Pick-Fuß H, Conrad A, Zigelski C, Kolossa-Gehring M, Göen T, Seidel A (2009). Kinder-Umwelt-Survey (KUS) 2003/06: Human-Biomonitoring-Untersuchungen auf Phthalat- und Phenanthrenmetabolite sowie Bisphenol A. Umweltbundesamt. Umwelt & Gesundheit 4.
- Bouskine A, Nebout M, Brücker-Davis F, Benahmed M, Fenichel P (2009). Low Doses of Bisphenol A Promote Human Seminoma Cell Proliferation by Activating PKA and PKG via a Membrane G-Protein–Coupled Estrogen Receptor. Environ Health Perspect 117:1053-1058.
- Bromer, J. G., Zhou, Y., Taylor, M. B., Doherty, L., Taylor, H. S. (2010). Bisphenol-A exposure in utero leads to epigenetic alterations in the developmental programming of uterine estrogen response. FASEB J. doi:10.1096/fj.09-140533
- Calafat, A.M., Ye, X., Wong, L.-Y., Reidy, J.A., Needham, L.L.: Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. Env. Health Perspect. 116, 1 (2008) 39-44.
- Calafat AM, Weuve J, Ye X, Jia LT, Hu H, Ringer S, et al. 2009. Exposure to Bisphenol A and Other Phenols in Neonatal Intensive Care Unit Premature Infants. Environ Health Perspect 117:639-644.
- Environmental Working Group, Washington (2009) Pollution in People - Cord Blood Contaminants in Minority Newborns
- European Commission. EUR 20843 EN European Union Risk Assessment Report 4,4'-isopropylidenediphenol (bisphenol-A), Volume 37 (2010). Editors: S.J. Munn, R. Allanou, K. Aschberger, F. Berthault, J. de Bruijn, C. Musset, S. O'Connor, S. Pakalin, G. Pellegrini, S. Scheer, S. Vegro. Luxemburg.
- Kortenkamp A (2008) Breast cancer and exposure to hormonally active chemicals: An appraisal of the scientific evidence. and Environment Alliance (HEAL), ed., Brussels.
- Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB, and Melzer D. (2008). Association of Urinary Bisphenol A Concentration With Medical Disorders and Laboratory Abnormalities in Adults. JAMA 300(11):(doi:10.1001/jama.300.11.1303).
- Leranth C, Hajszan T, Szigeti-Buck K, Bober J and MacLusky NJ (2008). Bisphenol A prevents the synaptogenic response to estradiol in hippocampus and prefrontal cortex of ovariectomized nonhuman primates. Proceedings of the National Academy of Sciences. Published online before print, September 3, 2008.
- MacLusky NJ, Hajszan T and Leranth C (2005). The Environmental Estrogen Bisphenol A Inhibits Estradiol-Induced Hippocampal Synaptogenesis. Environmental Health Perspectives 113(6):675-679
- Myers JP, vom Saal FS, Akingbemi BT, Arizono K, Belcher S, Colborn T, et al. 2009. Why Public Health Agencies Cannot Depend on Good Laboratory Practices as a Criterion for Selecting Data: The Case of Bisphenol A. Environ Health Perspect 117:309-315. doi:10.1289/ehp.0800173
- Newbold RR, Jefferson WN, Padilla-Banks E (2009). Prenatal Exposure to Bisphenol A at Environmentally Relevant Doses Adversely Affects the Murine Female Reproductive Tract Later in Life. Environ Health Perspect 117:879-885
- Nishikawa M, Iwano H, Yanagisawa R, Koike N, Inoue H, Yokota H 2010. Placental Transfer of Conjugated Bisphenol A and Subsequent Reactivation in the Rat Fetus. Environ Health Perspect :- .doi:10.1289/ehp.0901575
- Patisaul HB, Adewale HB (2009). Long-term effects of environmental endocrine disruptors on reproductive physiology and behavior. Front Behav Neurosci 3:10.
- Robert Koch Institut (2010) in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2010
- Salian S, Doshi T and Vanage G (2009). Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects the fertility of male offspring. Life Sci, October 15, 2009
- Schönfelder G, Friedrich K, Paul M and Chahoud I (2004). Developmental Effects of Prenatal Exposure to Bisphenol A on the Uterus of Rat Offspring. Neoplasia. 2004 September; 6(5): 584–594
- Susiarjo M, Hassold TJ, Freeman E, Hunt PA. (2007) Bisphenol A exposure in utero disrupts early oogenesis in the mouse. PLoS Genet.. doi: 10.1371/journal.pgen.0030005.