

## Kein Gesundheitsrisiko für Verbraucher durch Bisphenol A-Exposition - BfR unterstützt die Einschätzung der EFSA-Neubewertung

Mitteilung Nr. 005/2015 des BfR vom 19. Februar 2015

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat im Januar 2015 ein neues Gutachten zur Bewertung der gesundheitlichen Risiken von Bisphenol A (BPA) in Lebensmitteln und aus anderen Expositionsquellen veröffentlicht. Darin kommen die Sachverständigen der EFSA zu dem Schluss, dass BPA nach dem heutigen Stand der Wissenschaft und bei der derzeitigen Verbraucherexposition für keine Altersgruppe ein Gesundheitsrisiko darstellt. Dies gilt auch für ungeborene Kinder, Kleinkinder und Jugendliche. Die neuen Daten und differenzierteren Methoden haben die Sachverständigen der EFSA dazu veranlasst, den Wert für die tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (TDI) von BPA deutlich herabzusetzen - von 50 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag ( $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{Tag}$ ) auf  $4 \mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{Tag}$ . Unter Berücksichtigung dieser Neubewertung liegen die höchsten Schätzungen für die von Lebensmitteln allein oder in Kombination mit anderen Quellen ausgehende Exposition (Ernährung, Hausstaub, Kosmetika und Thermopapier) um das 3- bis 5-fache unter dem neuen TDI-Wert. Unsicherheiten bezüglich möglicher gesundheitlicher Auswirkungen von BPA auf Brustdrüse, das Fortpflanzungs-, das Stoffwechsel- und das Immunsystem sowie hinsichtlich neurologischer Verhaltensstörungen wurden analysiert und bei der Berechnung des TDI-Werts berücksichtigt. Der TDI ist als vorläufig anzusehen, solange die Ergebnisse einer Langzeitstudie bei Ratten noch ausstehen, die dazu beitragen sollen, besagte Unsicherheiten zu verringern.

Das BfR begrüßt, dass umfangreiche Daten aus Europa für die Expositionsrechnung berücksichtigt worden sind und unterstützt die Ableitung des neuen temporären TDI in Anbetracht der Unsicherheiten in der Gesamtdatenlage zu BPA.

Das wissenschaftliche Gutachten der EFSA besteht aus drei Dokumenten: einer Zusammenfassung (Executive Summary), einer Expositionsbewertung (Teil I) und einer toxikologischen Bewertung (Teil II). Entwürfe zum Teil I (2013) und zum Teil II (2014) wurden zur öffentlichen Kommentierung publiziert und in einer EFSA-Veranstaltung mit Interessengruppen diskutiert. Die über diesen Prozess erhaltenen Informationen und Kommentare sind im endgültigen Gutachten berücksichtigt worden und darüber hinaus zusammen mit den Antworten der EFSA als Technischer Report veröffentlicht worden.

**Im Teil I** wurde eine Abschätzung der BPA-Aufnahme für verschiedene Altersgruppen der Bevölkerung durchgeführt. Die EFSA hat dafür zum einen die BPA-Aufnahme ("externe Exposition") über Lebensmittel unter Berücksichtigung der Verzehrsgewohnheiten und der BPA-Gehalte in Lebensmitteln ermittelt. Für die Abschätzung der externen Exposition aus anderen Quellen (z. B. Thermopapier, Kosmetik, Spielzeug) wurde die BPA-Freisetzung unter den jeweiligen Kontaktbedingungen berücksichtigt. Es zeigt sich, dass Lebensmittel in Konservendosen im Allgemeinen einen höheren BPA-Gehalt aufweisen als frische Lebensmittel. Insgesamt sind Lebensmittel die wichtigste Quelle für die externe BPA-Exposition und Thermopapier die zweitwichtigste Quelle - mit Ausnahme von Kindern unter 3 Jahren, für die Hausstaub die zweitwichtigste Quelle darstellt. Die inhalative Aufnahme von BPA spielt mengenmäßig nur eine untergeordnete Rolle.

Darüber hinaus wurde von der EFSA auch die Exposition gegenüber dem toxisch wirksamen, freien (d.h. nicht metabolisierten) BPA unter Berücksichtigung der spezifischen Toxikokinetik für die unterschiedlichen Aufnahmewege abgeschätzt ("aggregierte Exposition").

Da BPA je nach Aufnahmeweg (oral, dermal) im Körper unterschiedlich schnell verstoffwechselt wird, hat die EFSA die dermalen Aufnahmewerte für BPA (z. B. aus Thermopapier) in orale Äquivalente umgerechnet, um so diese Beiträge mit der oralen Aufnahme aus Lebensmitteln addieren zu können. Gemäß der aggregierten Expositionsschätzung hat die EFSA unter vorsichtigen (worst-case) Annahmen für Kinder im Alter von 3 bis 10 Jahren eine maximale tägliche BPA-Aufnahme von etwa 1,3 Mikrogramm pro kg Körpergewicht berechnet. Bei jüngeren Kindern geht die EFSA von einer wesentlich geringeren Aufnahme aus. Der Maximalwert für die aggregierte Exposition über alle Altersgruppen liegt bei 1,5 Mikrogramm pro kg Körpergewicht und Tag.

Zusätzlich hat die EFSA auch die gesamte BPA-Belastung (d.h. durch freies plus metabolisiertes BPA) unter Berücksichtigung der geringeren Resorption über die Haut im Vergleich zur oralen Aufnahme als "interne Exposition" abgeschätzt. Diese wurde dann mit den Ergebnissen aus Human-Biomonitoring-Studien zur Ausscheidung des aufgenommenen BPA über den Urin verglichen. In die Auswertung der Biomonitoring-Daten gingen auch Daten des Kinder-Umweltsurveys des Umweltbundesamtes ein. Der Vergleich beider Ansätze ergab, dass die Schätzungen der internen Exposition über die Modellierung der BPA-Aufnahme mit den Schätzungen aus dem Human-Biomonitoring übereinstimmen. Daraus kann man schließen, dass keine wesentlichen Aufnahmequellen bei der Berechnung der BPA-Aufnahme übersehen wurden.

Das BfR sieht in diesen Abschätzungen, die auf umfangreichen Daten aus Europa beruhen, eine fachlich qualifizierte Zusammenstellung und Gewichtung der möglichen Expositionsquellen von BPA.

**Im Teil II** hat die EFSA die Ergebnisse von epidemiologischen, tierexperimentellen und Zellkultur-Studien aus einer umfangreichen Literaturrecherche ausgewertet und in einem sogenannten evidenzbasierten Ansatz (Weight of Evidence Approach) die Relevanz dieser Ergebnisse für die menschliche Gesundheit ermittelt. Als „wahrscheinlich“ wurden gesundheitsrelevante Wirkungen von BPA auf Niere, Leber und Brustdrüse hervorgehoben, während andere BPA-Effekte (d.h. Effekte auf Fortpflanzung und Entwicklung bei niedrigen Dosen sowie schädliche Wirkungen auf das Nerven-, Stoffwechsel-, Immun- und Herz-Kreislaufsystem oder erbgutverändernde und krebserregende Wirkungen) als weniger wahrscheinlich eingestuft wurden. Die Einschätzung hinsichtlich der Effekte auf Leber und Niere hat das BfR bereits in der Vergangenheit geteilt, die Brustdrüsen-Veränderungen sind durch neuere Tierstudien der letzten Jahre weiter in den Fokus gerückt.

Für die Übertragung der tierexperimentellen Daten auf den Menschen sind neuere Studien zur Toxikokinetik von BPA in verschiedenen Versuchstierspezies entscheidend gewesen. Diese haben insbesondere einen schnelleren BPA-Stoffwechsel in Mäusen im Vergleich zum Menschen gezeigt. Auf der Grundlage dieser neuen Erkenntnisse hat die EFSA einen Umrechnungsfaktor für den Vergleich der inneren BPA-Belastung von Maus und Mensch abgeleitet. Dieser experimentell bestimmte, BPA-spezifische Faktor für toxikokinetische Unterschiede zwischen Maus und Mensch wurde statt des üblichen Unsicherheitsfaktors verwendet, um aus einer für die Maus unbedenklichen oralen BPA-Dosis eine entsprechende (äquivalente) Dosis für den Menschen („Human Equivalent Dose“, HED) zu errechnen.

Die Einschätzung der toxischen Wirkungen von BPA auf Nieren und Leber von Nagern hat sich nicht grundlegend geändert. Bereits in den Gutachten von 2006 und 2010 hat die EFSA die Niereneffekte aus einer Mehrgenerationsstudie an der Maus für ihre Bewertung zugrunde gelegt. Die jetzt erfolgte Herabsetzung der tolerablen täglichen Aufnahmemenge (TDI) im Vergleich zu den vorherigen EFSA-Gutachten ist auf folgende Änderungen zurückzuführen:

Bei der aktuellen Ableitung wurde eine neue statistische Methode (Benchmark-Dose-Verfahren) zur Bestimmung der kritischen Dosis für die Niereneffekte in der Maus angewandt. Die dabei ermittelte Dosis wurde mit dem aus den neuen toxikokinetischen Daten ermittelten Faktor in eine HED umgerechnet. Die so abgeleitete Dosis, die als Referenzpunkt für die Festlegung einer temporären tolerablen Aufnahme (t-TDI) zu Grunde gelegt wurde, liegt bei 609 Mikrogramm pro kg Körpergewicht und Tag.

Das mögliche Auftreten von sogenannten Niedrigdosiswirkungen (z. B. Veränderungen in der Brustdrüse, immunologische, metabolische und reproduktionstoxische Effekte sowie Verhaltensveränderungen) würde bei Anwendung der üblichen Unsicherheitsfaktoren für die Inter-spezies-Extrapolation und die intraindividuelle Variabilität an den neu berechneten Referenzpunkt nicht mehr abgedeckt werden. Daher wurden zur Bewertung dieser Niedrigdosiswirkungen Unsicherheitsanalysen durchgeführt. Für diese Analysen wurden die Verlässlichkeit der Studienergebnisse sowie die Relevanz der berichteten Effekte für die menschliche Gesundheit berücksichtigt. Ab einer HED von 100 Mikrogramm pro kg Körpergewicht und Tag konnte das Auftreten von Brustdrüsenveränderungen und anderen Niedrigdosiswirkungen nicht mehr sicher ausgeschlossen werden. Diese HED wurde dann bei der Festlegung des t-TDI berücksichtigt, d.h. auch Studienergebnisse mit bisher unklarer Relevanz für die menschliche Gesundheit wurden bei der Risikobewertung von BPA durch die EFSA mit einbezogen. TDI-Werte werden üblicherweise mit Unsicherheitsfaktoren (UF) abgeleitet, die an den Referenzpunkt angelegt werden. Da in der HED die toxikokinetischen Interspezies-Unterschiede schon berücksichtigt sind, sind nur noch die UF von 2,5 für die toxikodynamischen Unterschiede zwischen den Spezies und von 10 für die Variabilität in der menschlichen Population zu berücksichtigen. Damit ergibt sich insgesamt ein UF von 25, dem noch ein weiterer Faktor von 6 hinzugefügt wurde, um Niedrigdosiswirkungen ab einer HED von 100 Mikrogramm pro kg Körpergewicht und Tag zu berücksichtigen. Der HED-Wert für den Referenzpunkt (Niereneffekte: 609 Mikrogramm pro kg Körpergewicht und Tag) wurde somit durch einen Gesamtfaktor von 150 dividiert. Damit ergibt sich ein t-TDI von 4 Mikrogramm pro kg Körpergewicht und Tag.

Das BfR unterstützt die Ableitung des t-TDI in Anbetracht der Unsicherheiten in der Gesamtdatenlage zu BPA.

Die EFSA weist im Zusammenhang mit der temporären Gültigkeit des TDI auf die derzeit in den USA (von NTP/FDA) durchgeführten Studien zu BPA hin. Diese neuen Studien (u.a. eine 2-Jahresstudie an Ratten mit pränataler Exposition sowie toxikokinetische Studien am Menschen) sollen helfen, die derzeit bestehenden Unsicherheiten bezüglich der Brustdrüseneffekte und jener Niedrigdosiswirkungen zu klären, die von der EFSA als weniger wahrscheinlich eingestuft wurden.

Unter der worst-case Annahme einer aggregierten hohen Exposition (Lebensmittel plus andere Quellen) nehmen Verbraucher täglich maximal zwischen etwa 1 und 1,5 Mikrogramm BPA pro Kilogramm Körpergewicht auf. Somit liegen die BPA-Aufnahmen bei allen Bevölkerungsgruppen - einschließlich Kindern, Jugendlichen und Frauen im gebärfähigen Alter - unter dem von der EFSA abgeleiteten t-TDI-Wert von 4 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht.

Entscheidend für die Exposition gegenüber BPA aus Lebensmittelbedarfsgegenständen ist die Aussage der EFSA, dass das Risiko für die menschliche Gesundheit gering ist, da die Verbraucherexposition gegenüber BPA unterhalb des vorläufigen TDI-Wert (t-TDI) liegt.

Die Entscheidung darüber, ob der von der EFSA festgelegte t-TDI in einen neuen spezifischen Migrationsgrenzwert oder ggf. andere regulatorische Maßnahmen in der EU-Verordnung für Kunststoffe im Kontakt mit Lebensmitteln umgesetzt wird, liegt bei der EU-Kommission und den Mitgliedsstaaten.

### Weitere Informationen

#### **Fragen und Antworten zu Bisphenol A in verbrauchernahen Produkten**

Aktualisierte FAQ des BfR vom 19. Februar 2015

[http://www.bfr.bund.de/de/fragen\\_und\\_antworten\\_zu\\_bisphenol\\_a\\_in\\_verbrauchernahen\\_produkten-7195.html](http://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_bisphenol_a_in_verbrauchernahen_produkten-7195.html)

#### **Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs**

EFSA Journal 2015;13(1):3978 doi:10.2903/j.efsa.2015.3978

<http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/3978.htm>