

**Gutachten des Wissenschaftlichen Gremiums für Lebensmittelzusatzstoffe,
Aromastoffe, Verarbeitungshilfsstoffe und Materialien, die mit
Lebensmitteln in Berührung kommen,
auf Ersuchen der Kommission über**

**2,2-BIS(4-HYDROXYPHENYL)PROPAN
(Bisphenol A)**

Frage Nr. EFSA-Q-2005-100

Angenommen am 29. November 2006

ZUSAMMENFASSUNG

Das Wissenschaftliche Gremium für Lebensmittelzusatzstoffe, Aromastoffe, Verarbeitungshilfsstoffe und Materialien, die mit Lebensmitteln in Berührung kommen, wurde von der Europäischen Kommission ersucht, die Verwendung von Bisphenol A (BPA) in Kunststoffmaterialien und -gegenständen, die für den Lebensmittelkontakt bestimmt sind, unter besonderer Berücksichtigung der Exposition von Säuglingen erneut zu beurteilen.

Verwendung in Materialien mit Lebensmittelkontakt

BPA ist in bestimmten Materialien mit Lebensmittelkontakt vorhanden, da es bei der Herstellung von Polycarbonat und Epoxidphenolharzen verwendet wird. Polycarbonat (PC) ist ein weit verbreiteter Kunststoff, der sich beispielsweise in Babyflaschen, Essgeschirr (Teller, Tassen, Krügen, Bechern), Mikrowellengeschirr, Aufbewahrungsbehältern, Mehrwegwasser- und -milchflaschen und auffüllbaren Wasserbehältern findet. PC wird auch für Wasserleitungen verwendet. Epoxidphenolharze dienen als Innenbeschichtung für Konserven- und Getränkedosen sowie als Beschichtung für die Metalldeckel von Gläsern und Flaschen. Außerdem werden sie als Oberflächenbeschichtung von Trinkwasserspeichertanks und Weinfässern verwendet.

Ernährungsbedingte Exposition gegenüber BPA

In der gegenwärtigen Beurteilung wurde nur die ernährungsbedingte Verbraucherexposition berücksichtigt. Das Gremium hat konservative Beurteilungen der ernährungsbedingten Exposition für Erwachsene, Säuglinge und Kinder vorgenommen. Die Schätzungen der ernährungsbedingten Gesamtexposition gehen aus Tabelle 1 hervor.

Tabelle 1. Konservative Schätzungen der ernährungsbedingten Gesamtexposition gegenüber Bisphenol in verschiedenen Altersstufen

Alter des Verbrauchers	Verzehrte Lebensmittel/Getränke	Ernährungsbedingte Exposition gegenüber BPA auf Basis eines konservativen Migrationswertes in $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht/Tag (Zahlen in Klammern entsprechen der Exposition bei einem typischen Migrationswert)
3 Monate altes Baby	Nur Muttermilch	0,2
3 Monate altes Baby	Säuglingsanfangsnahrung, gefüttert mit Glas- oder PC-freier Flasche	2,3
3 Monate altes Baby	Säuglingsanfangsnahrung, gefüttert mit PC-Flasche	11* (4 [#])
6 Monate altes Baby	Säuglingsanfangsnahrung, gefüttert mit PC-Flasche, und handelsübliche Nahrungsmittel/Getränke	13* (8,3 [#])
1,5 Jahre altes Kind	2 kg handelsübliche Nahrungsmittel/Getränke	5,3
Erwachsener	3 kg handelsübliche Nahrungsmittel/Getränke	1,5

* auf Basis des oberen Wertes von 50 μg BPA/Liter Säuglingsanfangsnahrung

* auf Basis des typischen Wertes von 10 μg BPA/Liter Säuglingsanfangsnahrung

Die Beurteilung der Exposition des Menschen gegenüber Bisphenol A durch Bestimmung der Urinausscheidung von Bisphenol A-Metaboliten in der allgemeinen Bevölkerung ergab eine geschätzte durchschnittliche BPA-Gesamtexposition von bis zu 7 μg BPA/Erwachsener/Tag und Höchstwerte von bis zu 10 μg BPA/Erwachsener/Tag (0,16 μg BPA/kg Körpergewicht/Tag bei einem Körpergewicht von 60 kg) in den USA und 0,04 bis 0,08 μg BPA/kg Körpergewicht/Tag in Japan (95 % Konfidenzintervall). Die Diskrepanz zwischen dem über Biomarker im Urin geschätzten Expositionsniveau und dem Niveau, das oben durch die Kombination der Verzehrdaten mit den BPA-Konzentrationen in der Nahrung ermittelt wurde, ist wahrscheinlich auf die konservativen

Annahmen bei der Expositionsabschätzung über Verzehrdaten und Nahrungsmittelkonzentrationen von Bisphenol A zurückzuführen.

Frühere Beurteilungen

2003 veröffentlichte die Europäische Union im Rahmen der Rechtsvorschriften über existierende Stoffe einen ausführlichen Bericht zur Risikobewertung (RAR) von BPA aus allen Expositionsquellen. 2002 wurde BPA außerdem vom Wissenschaftlichen Lebensmittelausschuss (SCF) auf seine Verwendung in Kunststoffmaterialien und -gegenständen beurteilt, die für den Kontakt mit Lebensmitteln bestimmt sind. Der SCF vertrat die Meinung, dass der orale NOAEL-Wert (No Observed Adverse Effect Level – höchste Dosis eines Schadstoffes, bei der noch keine schädliche Wirkung erkennbar ist) auf Grundlage der zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Daten von Versuchstieren insgesamt 5 mg/kg Körpergewicht/Tag betrug. Dieser NOAEL-Wert beruht auf den Ergebnissen einer umfassenden 3-Generationen-Reproduktionsstudie an Ratten, in der tägliche Dosen bis hinunter zu 1 µg/kg Körpergewicht/Tag gegeben wurden. Unter Berücksichtigung eines Unsicherheitsfaktors von 500 zum NOAEL-Wert leitete der SCF eine vorläufige tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (TDI) von 0,01 mg BPA/kg Körpergewicht/Tag ab. Seit damals ist in der wissenschaftlichen Literatur eine beträchtliche Anzahl neuer Abhandlungen veröffentlicht worden, die sich mit verschiedenen Aspekten der Toxizität von BPA beschäftigen, einschließlich seines Verbleibs im Körper und der Frage möglicher Wirkungen niedriger Dosen. BPA hat bekanntermaßen eine schwache östrogene Wirkung. Die aktuelle Neubeurteilung basiert auf der früheren Beurteilung durch den SCF. Im Mittelpunkt stehen dabei die Wirkungen von BPA auf Fortpflanzung und das endokrine System (Hormonsystem), worüber in großem Umfang wissenschaftliche Debatten geführt wurden.

Aufgrund der weitaus geringeren Bioverfügbarkeit von BPA aus oraler Verabreichung gegenüber anderen Expositionswegen und die Bedeutung der oralen Aufnahme für die Humanexposition über Nahrungsmittel wurden die Wirkungen, die an Versuchstieren nach oraler Verabreichung beobachtet wurden, als relevanteste Daten für die Risikobewertung erachtet.

Toxikokinetik und Toxikodynamik

Das Gremium stellte fest, dass auf der Grundlage neuer Vergleichsdaten über die Toxikokinetik von BPA wesentliche Unterschiede zwischen Nagern und Menschen bezüglich der Verstoffwechslung von BPA im Körper bestehen. Beispielsweise gibt es große Unterschiede in der Verteilung von BPA-Glucuronid, da dieser Metabolit bei Nagern und Primaten auf unterschiedlichen Wegen aus der Leber gelangt. Dies hat große Bedeutung für die Relevanz der beobachteten Wirkungen von BPA bei empfindlichen Nagerstämmen, einschließlich der Wirkungen niedriger Dosen, im Hinblick auf die Bewertung des Gesundheitsrisikos für den Menschen.

Bei Menschen und anderen Primaten wird oral verabreichtes BPA während des ersten Durchgangs durch den Stoffwechselkreislauf in der Darmwand und Leber schnell in BPA-Glucuronid umgewandelt. Das gebildete BPA-Glucuronid, das keine endokrine

Wirkung hat, wird rasch über den Urin ausgeschieden. Die Halbwertszeit im Körper liegt bei weniger als 6 Stunden. Dies resultiert in einer sehr geringen Bioverfügbarkeit der Muttersubstanz, BPA, bei Menschen und anderen Primaten. Aufgrund dieser schnellen Biotransformation und Ausscheidung und Plasmaproteinbindung beim Menschen werden die BPA-Spitzenkonzentrationen nach einer ernährungsbedingten Exposition gegenüber BPA selbst unter Annahme eines Worst-Case-Szenarios voraussichtlich sehr gering sein. Bei Ratten findet nach der oralen Verabreichung von BPA ebenfalls eine Glucuronidierung statt, jedoch gelangt das gebildete BPA-Glucuronid von der Leber in Darm und Galle. Im Darm wird das BPA-Glucuronid wieder in BPA und Glucuronsäure aufgespalten und das BPA wieder in den Blutkreislauf absorbiert. Dieser enterohepatische Kreislauf verlängert die Eliminationszeit von BPA bei Nagern. Das Gremium wies darauf hin, dass die Glucuronidierung von BPA zwar der wichtigste Weg der BPA-Biotransformation bei Ratten zu sein scheint, bei Mäusen jedoch nach der Verabreichung niedriger Dosen Oxidationsprodukte von BPA festgestellt wurden, was auf die mögliche Bildung von Metaboliten mit einer höheren östrogenen Potenz hindeutet. Das Gremium merkte außerdem an, dass wesentliche Artenunterschiede zwischen Mäusen und Menschen bestehen, die sowohl die Physiologie der Schwangerschaft als auch die toxikodynamische Empfindlichkeit gegenüber Östrogenen betreffen. Mäuse reagieren besonders empfindlich auf Östrogene, woraus man auf die Empfindlichkeit dieser Art gegenüber schwachen Östrogenen wie BPA schließen könnte.

Toxizitätsstudien

Bei seiner Prüfung der früheren und kürzlich veröffentlichten Studien zu BPA stellte das Gremium fest, dass in einigen Studien bei niedrigeren Konzentrationen als dem vorher angenommenen NOAEL-Gesamtwert von 5 mg/kg Körpergewicht/Tag Unterschiede im Verhalten oder in den reproduktiven Parametern zwischen den Kontrolltieren und den behandelten Tieren auftraten. Das Gremium hatte jedoch beträchtliche Vorbehalte bezüglich der biologischen Signifikanz der berichteten Beobachtungen und der Robustheit der Studien.

Die Wirkungen von BPA in niedriger Dosierung, über die in einigen Studien bei empfindlichen Tiersystemen berichtet wurde, waren geringfügige Veränderungen des Organgewichts oder Veränderungen der Gewebearchitektur, eine höhere oder geringere Rezeptorexpression, Veränderungen der Hormonkonzentrationen im Plasma oder Gewebe, geringfügige Verschiebungen in der benötigten Zeit zur Entwicklung von Pubertätsmerkmalen sowie Auswirkungen auf das Verhalten. Das Gremium stellte fest, dass die beobachteten Veränderungen häufig nicht bis ins Erwachsenenalter anhielten. Die biologischen Folgen vieler Veränderungen der betroffenen Tiere sind unbekannt, und manche, wie etwa geringfügige Gewichtszunahmen der Prostata, werden nicht als Vorläufer pathologischer Veränderungen eingestuft. Auch wenn einige Veränderungen bei sehr empfindlichen Arten und Stämmen als Effektbiomarker angesehen werden können, lassen sie sich nach aktuellem Wissensstand nicht ohne weiteres als schädliche Wirkungen interpretieren.

Das Gremium wies außerdem darauf hin, dass in einigen Studien, in denen über Wirkungen niedriger Dosen berichtet wurde, nur eine einzige Dosierung untersucht

wurde bzw., wenn mehrere Dosierungen zur Anwendung kamen, kein Zusammenhang zwischen Dosis und Wirkung bestand. Auch wurde in vielen Studien nur eine geringe Anzahl von Tieren pro Dosisgruppe verwendet. Es gab bei diesen Arten von Studien noch eine Reihe weiterer potenzieller Störfaktoren, die zur fehlenden Datenkonsistenz beitragen können. Diese werden im Gutachten ausführlicher behandelt.

Bei Studien, die zum Zwecke der Risikobewertung herangezogen werden, ist es wichtig, dass eine ausreichende Anzahl von Tieren untersucht wird, um die Variabilität der Reaktionen innerhalb einer Tiergruppe zu berücksichtigen, und dass eine angemessene Bandbreite von Dosierungen untersucht wird, um das Dosis-Wirkungs-Verhältnis aufzuzeigen. Bezüglich angeblicher nicht monotoner Dosis-Wirkungs-Beziehung bei BPA weist das Gremium darauf hin, dass Toxikologen U-förmige und umgekehrt U-förmige Dosis-Wirkungs-Kurven für Hormonaktivitäten kennen, das Auftreten einer Reaktion bei nur einer bestimmten Dosis jedoch nicht unbedingt auf einen kausalen Zusammenhang zwischen der Verabreichung einer Substanz und einer beobachteten Veränderung hindeutet. Für einen soliden Nachweis U-förmiger Dosis-Wirkungs-Kurven ist es notwendig, eine angemessene Dosisabstufung vorzunehmen, die üblicherweise einen weniger als 10-fachen Abstand zwischen den Dosen entspricht, und nicht wie bei einigen neueren Studien in 1000er-Schritten erfolgt.

Das Gremium merkte auch an, dass die Ergebnisse der Studien, in denen über Wirkungen niedriger Dosen berichtet wurde, im Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Studien stehen, die auf der Grundlage ausführlicher Studienprotokolle zur Untersuchung der Struktur und Reproduktionsfunktion bei Eltern und Nachkommen und im Hinblick auf Studienaufbau und Tiermodellauswahl nach international anerkannten Richtlinien durchgeführt wurden. Kürzlich wurde eine reproduktionstoxikologische Zweigenerationenstudie mit einem östrogenempfindlichen Mäusestamm vorgelegt, dem ein breites Spektrum von BPA-Dosen im Futter verabreicht worden war. Die Gabe von BPA in niedriger Dosierung führte zu keiner Veränderung der Fortpflanzungsorgane oder Fortpflanzungsfunktion und ergab einen NOAEL von 5 mg/kg Körpergewicht/Tag, dem Lebertoxizität als empfindlichster Endpunkt zugrunde liegt. Die in der Studie verwendete positive Kontrollsubstanz, 17 β -Östradiol, bewirkte eine Reproduktions- und Entwicklungstoxizität.

Darüber hinaus konnte in vielen anderen Studien, in denen BPA niedrig dosiert verabreicht wurde, kein Nachweis für die Wirkung niedriger Dosen auf die Fortpflanzung oder Entwicklung erbracht werden. In der Literatur herrscht deshalb weiterhin Uneinheitlichkeit bezüglich der Empfindlichkeit von Stämmen und Arten gegenüber den Wirkungen niedriger BPA-Dosen.

Schlussfolgerungen

Das Gremium vertrat die Ansicht, dass die Wirkungen niedriger Dosen von BPA bei Nagern nicht solide und reproduzierbar belegt wurden und deshalb nicht als maßgebliche Studien für die Risikobewertung herangezogen werden können. Außerdem lassen die Artenunterschiede in der Toxikokinetik, nämlich die bei Menschen im Vergleich zu Nagern geringere Bioverfügbarkeit der Muttersubstanz BPA, erhebliche Zweifel

aufkommen, ob die bei Nagern beobachteten Wirkungen niedriger Dosen für den Menschen relevant sind. Die wahrscheinlich hohe Empfindlichkeit von Mäusen gegenüber Östrogenen weckt weitere Zweifel bezüglich des Nutzens dieser bestimmten Tierart als Modell für die Risikobewertung von BPA beim Menschen.

Aus diesem Grund kam das Gremium zu dem Schluss, dass der auf den Ergebnissen einer umfassenden Dreigenerationenstudie an Ratten basierende NOAEL-Gesamtwert von 5 mg/kg Körpergewicht/Tag, der in der Beurteilung des SCF 2002 ermittelt wurde, nach wie vor Gültigkeit hat. Nach Auffassung des Gremiums wird dies durch den NOAEL-Wert von 5 mg/kg Körpergewicht/Tag in einer neueren reproduktionstoxikologischen Zweigenerationenstudie von BPA an Mäusen weiter gestützt. Der NOAEL-Wert aus der Multigenerationenstudie an Ratten wurde vom SCF verwendet, um einen vorläufigen TDI-Wert von 0,01 mg/kg Körpergewicht abzuleiten. Dabei wurde ein Unsicherheitsfaktor von 500 zugrunde gelegt, darunter 10 für Unterschiede zwischen den verschiedenen Arten, 10 für Unterschiede zwischen einzelnen Tieren und 5 für Unsicherheiten in der Datenbank über die Reproduktions- und Entwicklungstoxizität.

Die verfügbaren Studien zu BPA decken die meisten Endpunkte ab, die für eine Beurteilung von Wirkungen auf die Fortpflanzung und anderer Toxizitäten relevant sind, und deuten nicht darauf hin, dass die Wirkungen auf die Fortpflanzung oder Entwicklung bei niedrigeren Konzentrationen als 50 mg/kg Körpergewicht/Tag auftreten. Der niedrigste NOAEL-Wert von 5 mg/kg Körpergewicht/Tag, der in der kürzlich durchgeführten reproduktionstoxikologischen Toxizitätsstudie an Mäusen abgeleitet wurde, basiert auf dem Auftreten von Leberschäden. Die toxischen Wirkungen auf die Leber von Mäusen bei einer wiederholten Verabreichung von BPA wurde auch bei früheren Studien mit einem LOAEL-Wert von 120 mg/kg Körpergewicht/Tag beobachtet, was darauf schließen lässt, dass die Lebertoxizität ein zumindest ebenso empfindlicher Endpunkt für BPA wie die Wirkungen auf Fortpflanzung und Entwicklung ist. Der NOAEL-Wert für die Lebertoxizität bei Mäusen entspricht dem abgeleiteten NOAEL-Wert für die Reproduktionstoxizität von Bisphenol A bei Ratten, der im Risikobewertungsbericht (RAR) der EU verwendet wurde und auf den Wirkungen auf die Körpergewichtszunahme von erwachsenen Tieren und ihrer Nachkommen beruhte.

Grundlage für die Schlussfolgerungen des Gremiums bilden die heute verfügbare umfangreiche Datenbank über die Toxizität nach wiederholter Dosierung, die Reproduktions- und Entwicklungstoxizität von BPA bei Nagern sowie der Vergleich der Toxikokinetik von BPA in Primaten, einschließlich Menschen, mit Nagern. Das Gremium schloss, dass die neuen Studien Anlass zu einer Berichtigung der Unsicherheitsfaktoren geben, die vom SCF im Jahr 2002 für die Ableitung des vorläufigen TDI-Wertes von 0,01 mg/kg Körpergewicht verwendet wurden. Insbesondere ist das Gremium heute der Meinung, dass die Datenlage zu Wirkungen von BPA auf Fortpflanzung und Entwicklung erheblich verbessert wurde und der zusätzliche Unsicherheitsfaktor von 5, den der SCF von 2002 aufgrund der Unsicherheiten in den Reproduktions- und Entwicklungsdaten eingeführt hatte, nicht mehr erforderlich ist. Das Gremium kam außerdem zu dem Schluss, dass angesichts der ausführlich beschriebenen Artenunterschiede in der Toxikokinetik, die bei Menschen eine im Vergleich zu Ratten

geringere Konzentration von freiem BPA zeigen, schon die Anwendung eines Standard-Unsicherheitsfaktors von 100 auf den aus den Nagerstudien ermittelten NOAEL-Gesamtwert als konservativ betrachtet werden kann. Das Gremium legte deshalb einen TDI-Gesamtwert von 0,05 mg BPA/kg Körpergewicht fest, der auf dem NOAEL-Gesamtwert von 5 mg/kg Körpergewicht/Tag unter Berücksichtigung eines Unsicherheitsfaktors von 100 beruht.

Das Gremium hat Beurteilungen der ernährungsbedingten Exposition für Erwachsene, Säuglinge und Kinder vorgenommen. Bei den Schätzungen der möglichen ernährungsbedingten BPA-Exposition von Säuglingen und Kleinkindern wurden die Fütterung mit Muttermilch, die Fütterung mit Säuglingsanfangsnahrung in PC-Flaschen sowie der Verzehr handelsüblicher Nahrungsmittel und Getränke berücksichtigt. Die daraus resultierende geschätzte Exposition reichte von 0,2 µg/kg Körpergewicht/Tag bei 3 Monate alten gestillten Babys bis zu 13 µg/kg Körpergewicht/Tag bei 6 bis 12 Monate alten Babys. Diese Schätzungen basierten auf konservativen Migrationswerten von BPA und dem 95. Perzentil des Verzehrs. Die Schätzungen bezüglich der möglichen ernährungsbedingten Exposition von Kleinkindern und Erwachsenen betragen 5,3 bzw. 1,5 µg/kg Körpergewicht/Tag unter Zugrundelegung konservativer Migrationswerte von BPA und konservativer Schätzungen des Verzehrs von handelsüblichen Nahrungsmitteln und Getränken. Das Gremium wies darauf hin, dass die konservativen Schätzungen der Exposition in allen berücksichtigten Bevölkerungsgruppen weniger als 30 % des TDI-Wertes betragen. Diese Expositionsschätzwerte beinhalten die BPA-Migration in Lebensmittelkonserven sowie in Lebensmittel, die mit PC-Essgeschirr oder -Aufbewahrungsbehälter in Kontakt kommen. Nicht darin berücksichtigt ist dagegen die mögliche Migration von BPA aus Behältnissen in Lebensmittel beim Erhitzen in Mikrowellenöfen oder die mögliche Migration von BPA in das Trinkwasser aufgrund der Verwendung von PC und Epoxidphenolharzen in Wasserleitungen und Wasserspeichertanks. Informationen über die mögliche Migration von BPA aus diesen Quellen wären nützlich.