

## **Antwort**

### **der Bundesregierung**

**auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Eva Bulling-Schröter, Karin Binder, Lutz Heilmann, Dr. Kirsten Tackmann und der Fraktion DIE LINKE.  
– Drucksache 16/12822 –**

### **Ergebnisse aus dem Workshop über die Risikobewertung von Bisphenol A**

#### Vorbemerkung der Fragesteller

Vom 30. bis 31. März 2009 fand in der Hessischen Landesvertretung in Berlin ein vom Umweltbundesamt veranstalteter Workshop über die Risikobewertung von Bisphenol A (BPA) statt. BPA wird von der chemischen Industrie für die Produktion von Polycarbonat und Epoxidharzen hergestellt und genutzt. Anwendung findet diese Chemikalie u. a. vielfach in Plastikverpackungen, in Innenbeschichtungen von Dosen und in der Farben- und Lackherstellung. Bereits im Jahre 2000 gab es eine Veranstaltung zu BPA, bei der es um die gesundheitliche und Umweltgefährdung des hormonell aktiven Weichmachers BPA ging. Seitdem wurden international mehr als 700 Studien über die Risiken und Folgen des Einsatzes von BPA vorgelegt. Zuletzt gab es 2008 und in diesem Jahr Veröffentlichungen die aufzeigten, dass bspw. bei Affen Störungen in der Gehirnentwicklung, -struktur, und -funktion nachweisbar waren, sich Gedächtnis-, Lern- und Verhaltensänderungen ergeben und komplexe Störungen des Hormon- und Stoffwechselsystems die Folge sein können. Im Mittelpunkt der Untersuchungen stehen die so genannten Niedrigdosis-Effekte (Low-dose-effects). Ein wesentlicher Streitpunkt ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass sich weder die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA), das Europäische Chemikalienbüro noch das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) den kritischen Einschätzungen über die Wirkung von BPA anschließen.

Nachdem nun die kanadische Regierung im Rahmen ihrer Verpflichtung, im Zweifelsfall dem Vorsorgeprinzip zu genügen, BPA in Babyflaschen verbieten will und der öffentliche Druck hinsichtlich der von diesem Weichmacher ausgehenden Gefahren stetig zunimmt, hat das Umweltbundesamt dazu einen internationalen Workshop organisiert. In diesem sollte geklärt werden, worin die Gefahren – gemessen an den Ergebnissen aus Tierversuchen und Humanstudien – nun eigentlich liegen. Auch sollte geklärt werden, ob es einen Handlungsbedarf zugunsten des Vorsorgeprinzips geben sollte oder ob weitere klärende Studien notwendig sind, und wenn ja, in welchem Umfang.

## Vorbemerkung der Bundesregierung

Die vorliegende Kleine Anfrage, Bundestagsdrucksache 16/12822, schließt an die drei Kleinen Anfragen, Bundestagsdrucksachen 16/10672, 16/6324 und 16/5073, der Fraktion DIE LINKE. an, die von der Bundesregierung durch Bundestagsdrucksachen 16/10759, 16/6533 und 16/5405 beantwortet worden sind.

Wie bereits in der Vorbemerkung der Bundesregierung der Bundestagsdrucksache 16/10759 vom 3. November 2008 angekündigt, hat das Umweltbundesamt im Auftrag des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit vom 30. bis 31. März 2009 in Berlin einen internationalen Workshop durchgeführt, um die Datenlage zu Bisphenol A einer erneuten Prüfung zu unterziehen. Dieser Workshop wurde nicht aufgrund öffentlichen Drucks durchgeführt, sondern um unter einigen Fachleuten bestehende kontroverse Ansichten bei der Prüfung und Bewertung verschiedener Tierversuchsstudien zu diskutieren und somit aufgetretene Fragen in dieser sensiblen Angelegenheit zu klären.

Auch nach der gegenwärtig vorliegenden Datenbasis und Bewertungslage sind die Voraussetzungen für ein Beschränkungs- oder Zulassungsverfahren nach der Verordnung zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH) nach Auffassung der Bundesregierung derzeit nicht gegeben. Eine bessere Entscheidungsbasis über das angemessene regulatorische Verfahren (Stoffbewertung, Beschränkung, Zulassung) kann aus Sicht der nach § 6 des Chemikaliengesetzes für den jeweils fachlichen Zuständigkeitsbereich verantwortlichen Bewertungsbehörden erwartet werden, sobald bis Dezember 2010 das REACH-Registrierungsdossier zu Bisphenol A eingereicht wurde, in welchem weitere Informationen über Herstellung und Verwendung sowie Ergebnisse weiterer Studien (z. B. Entwicklungsneurotoxizitätsstudie nach OECD Test Guideline 426; s. Antwort zu Frage 22) enthalten sein sollten.

1. Welche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wurden zu diesem Workshop eingeladen, und warum wurden sie eingeladen?

Die eingeladenen Personen sind der nachfolgenden Liste zu entnehmen. Kriterium für die Einladung der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler war, dass diese entscheidende Beiträge in der Diskussion um die Risikobewertung von BPA geleistet haben.

Titel	Vorname	Name	Institut
Dr.	Jane	Adams	University of Massachusetts
Dr.	Jan	Alexander	Norwegian University on Technics and Natural Sciences
Dr.	Jean	Bachmann	Umweltbundesamt
Dr.	Sue	Barlow	
Dr.	Kerstin	Becker	Umweltbundesamt
Dr.	Ulrike	Bernauer	Bundesinstitut für Risikobewertung
Dr.	Dieter	Beyer	Bayer Schering Pharma AG
Prof. Dr.	Linda	Birnbaum	Environmental Protection Agency
Dr.	Celine	Boudet	Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques
Prof. Dr.	Thomas	Braunbeck	Universität Heidelberg
Prof. Dr.	Antonia M.	Calafat	US Centers for Disease Control and Prevention, CDC
Prof. Dr.	Robert M.	Carey	Endocrine Society, US
Prof. Dr.	Norbert	Caspers	Bayer AG
Prof. Dr.	Ibrahim	Chahoud	Charité Berlin/Campus Benjamin Franklin

<b>Titel</b>	<b>Vorname</b>	<b>Name</b>	<b>Institut</b>
	André	Conrad	Umweltbundesamt
Ph.D.	Mark	Crane	wca environment limited
PD Dr.	Gisela H.	Degen	Universität Dortmund
Prof. Dr.	Wolfgang	Dekant	Universität Würzburg
Prof. Dr. Ph.D.	Daniel	Dietrich	Universität Konstanz
Dr.	Jakob-Matthias	Drossard	Bundesministerium f Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit
Dr.	Steve	Dungey	Environment Agency
		ECB	ECB – Institute for Health and Consumer Protection TP582
Dr.	Andrea N.	Edginton	University of Waterloo
Prof. Dr.-Ing.	Adolf	Eisenträger	Umweltbundesamt
Prof. Dr.	Valerie	Forbes	Roskilde University
Prof. Dr.	Heidi	Foth	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Dr.	David	Gee	European Environment Agency
Prof. Dr.	Martin	Gehring	Institute of Aeronautical Engineering (SYIAE)
Dr.	Andreas	Gies	Umweltbundesamt
Dr.	Leon	Earl Gray	NHEERL, US EPA
Prof. Dr.	Ursula	Gundert-Remy	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Prof. Dr.	Andrea	Hartwig	MAK-Kommission
Dr.	Ulla	Hass	National Food Institute, Technical University of Denmark
Dr.	Olaf P.	Heemken	Federal Maritime and Hydrographic Agency
Dr.	Wolfgang	Heger	Umweltbundesamt
Ph.D.	Jerrold	Heindel	National Institute of Environmental Health Sciences
Dr.	Barbara	Heinrich-Hirsch	Bundesinstitut für Risikobewertung
Dr.	Birger	Heinzow	Landesamt für Natur und Umwelt des Landes Schleswig-Holstein
Prof. Dr.	Jan	Hengstler	Leibniz-Institut für Arbeitsforschung (IfADo);
	Dieter	Herrmann	Umweltbundesamt
Dr.	Eddo	Hoekstra	European Commission – IHCP
	Martin	Ittershagen	Umweltbundesamt
Prof. Dr.	Klaus-Dieter	Jany	EFSA
Dr.	Susan	Jobling	Brunel University West London
Prof. Dr.	Werner	Kloas	Institut für Gewässerökologie und Binnenfischerei Berlin (IGB)
Dr.	Wilhelm	Knoth	Umweltbundesamt
Dr.	Marike	Kolossa-Gehring	Umweltbundesamt
	Rainer	Konietzka	Umweltbundesamt
Prof. Dr.	Andreas	Kortenkamp	University of London
	Peter	Korytar	European Commision
	Jan	Koschorreck	Umweltbundesamt
Dr.	Anja	Laabs	Deutscher Bundestag, Fraktion ‚DIE LINKE.‘
Dr.	Franz	Lahnsteiner	Universität Salzburg
Dr.	Iain	Lang	Peninsula Medical School
Dr.	Peter	Lepom	Umweltbundesamt

<b>Titel</b>	<b>Vorname</b>	<b>Name</b>	<b>Institut</b>
Dr.	Werner	Lilienblum	Gesellschaft für Toxikologie
Dr.	Robert	Loos	European Commission – IES
PD Dr. Dr.	Andreas	Luch	Bundesinstitut für Risikobewertung
Dr.	Christiane	Markard	Umweltbundesamt
Prof. Dr.	Peter	Matthiessen	Independent Consultant (representing Defra)
Dr.	Wim	Mennes	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
Dr.	Laurence	Musset	OECD
Ph.D.	Takayuki	Negishi	University of Tokyo
Prof. Dr.	Jörg	Oehlmann	Goethe University Frankfurt am Main
Prof. Dr.	Vasantha	Padmanabhan	University Michigan
Prof. Dr.	Paola	Palanza	Università di Parma
Ph.D.	John	Pasternak	Environment Canada
Prof. Dr.	Francisco	Paumgarten	Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP – Fiocruz)
Dr.	Karla	Pfaff	Bundesinstitut für Risikobewertung
Prof. Dr.	Thomas	Platzek	Bundesinstitut für Risikobewertung
	Marianne	Rappolder	Umweltbundesamt
Dr.	Peter	Ridgway	Health and Safety Executive (HSE)
Dr.	Mike	Roberts	Defra Chemicals & Nanotechnologies Division
Dr.	Sara	Rodriguez-Mozaz	Department of Environmental Chemistry
	George	Sawal	Umweltbundesamt
Dr.	Christoph	Schäfers	Fraunhofer-Institut f. Molekularbiologie u. Angewandte Oekologie
Dr.	Teresa M.	Schnorr	Natl Inst for Occupational Safety & Health (NIOSH)
Prof. Dr.	Gilbert	Schönfelder	Universität Würzburg
Dr.	Agnes	Schulte	Bundesinstitut für Risikobewertung
Dr.	Christoph	Schulte	Umweltbundesamt
Dr.	Peter	Seel	HLUG – Hessische Landesanstalt für Umwelt und Geologie
Prof. Dr.	Helmut	Segner	Universität Bern
Dr.	Burkhard	Stachel	Freie und Hansestadt Hamburg Behörde für Stadtentwicklung
Dr. rer. nat.	Petra	Stahlschmidt-Allner	GOBIO GmbH
Dr.	Frauke	Stock	Umweltbundesamt
Dr.	Hans-Christian	Stolzenberg	Umweltbundesamt
Dr.	Wolfgang	Straff	Umweltbundesamt
Dr.	Gisela	Stropp	Bayer Healthcare AG
Prof.	John	Sumpter	Brunel University West London
Dr.	Rochelle W.	Tyl	Developmental and Reproductive Toxicology
Ph.D.	Laura N.	Vandenberg	Tufts University School of Medicine
Dr.	John G.	Vandenberg	North Carolina State University
Dr.	André Dick	Vethaak	Institute for Coastal and Marine Management (RIKZ)
Dr.	Luigi	Viganò	Istituto di Ricerca sulle Acque, CNR
PD Dr.	Wolfgang	Völkel	Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
Prof.	Frederick	vom Saal	University Missouri-Columbia

Titel	Vorname	Name	Institut
Ph.D.	Michael G.	Wade	Health Canada
Dr.	Raimund	Weiss	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
Dr.	Suzanne	Wiandt	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
PD Dr.	Detlef	Wölfle	Bundesinstitut für Risikobewertung
Dr.	Birgit	Wolz	Bundesministerium f Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit

2. Wurde auf dem Workshop über den Inhalt und die Hintergründe des Zustandekommens der EFSA-Studie von Rochelle W. Tyl diskutiert, wenn ja, mit welchen Ergebnissen?

Wenn nein, warum nicht?

Die Studie Tyl R, Meyers C, Marr M, Sloan C, Castillo N, Veselica MM, Seely J, Dimond S, Van Miller J, Shiotsuka R, Beyer D, Hentges S, and Waechter, J (2008). Two-generation Reproductive Toxicity Study of Dietary Bisphenol A in CD-1 (Swiss) Mice. *Toxicol. Sci.* 104, 362-384, auf die Frage 2 mutmaßlich abzielt, ist weder eine Studie der EFSA noch wurde diese Studie von der EFSA in Auftrag gegeben.

Auf dem vom Umweltbundesamt Ende März 2009 veranstalteten BPA-Workshop war die Autorin der Studie, Dr. Rochelle W. Tyl, persönlich anwesend. Aus diesem Grund bestand die Möglichkeit, über den Inhalt der genannten Studie zu diskutieren, wovon auf dem Workshop ausgiebig Gebrauch gemacht wurde. Hintergründe des Zustandekommens der oben genannten Studie waren nicht Gegenstand der Diskussion des Workshops.

Anlass zur Durchführung dieser Studie hatte seinerzeit die Risikobewertung von Bisphenol A als Prioritätenstoff auf Grundlage der Altstoffverordnung (EWG) Nr. 793/93 im Jahr 2003 gegeben ([http://ecb.jrc.ec.europa.eu/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK\\_ASSESSMENT/REPORT/bisphenolareport325.pdf](http://ecb.jrc.ec.europa.eu/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/bisphenolareport325.pdf)), infolge derer eine so genannte Conclusion (i) getroffen worden ist, d. h. die Feststellung, dass weitere Informationen und/oder Prüfungen für erforderlich gehalten werden. Diese Schlussfolgerung aus dem Risikobewertungsverfahren war in Bezug auf die entwicklungstoxischen Eigenschaften von Bisphenol A getroffen und wie folgt begründet worden: „Further research is needed to resolve the uncertainties surrounding the potential for bisphenol-A to produce adverse effects on development at low doses.“ Davon ausgehend war eine entsprechende Studie konzipiert worden, die im Labor von Dr. Rochelle W. Tyl durchgeführt wurde. Diese Studie wurde unter adäquater Berücksichtigung der Faktoren Tierspezies (Maus), toxikologischer Endpunkt und Dosisbereich, welche die Anhaltspunkte für mögliche Effekte im Niedrigdosisbereich erbracht hatten, durchgeführt und hat die bestehenden Unsicherheiten aus Sicht des BfR behoben. Diese Einschätzung wird auch von der Food and Drug Administration (FDA), der EFSA und vom European Chemicals Bureau (ECB) geteilt.

3. Welche Widersprüche zwischen der für die EFSA angefertigten Studie von Rochelle W. Tyl und anderen Studien wurden festgestellt, und wurden diese diskutiert?

Wenn ja, mit welchem Ergebnis?

Die Studie von Dr. Rochelle W. Tyl ist nicht von der EFSA in Auftrag gegeben worden (siehe auch Antwort zu Frage 2). Die Ergebnisse der Zwei-Generationsstudie an Mäusen von Tyl et al. (2008) wurden von der EFSA wie auch von anderen regulatorischen Behörden evaluiert und für eine Neubewertung

von BPA für den Gebrauch in Lebensmittelkontaktmaterialien herangezogen (EFSA, 2006). In dieser Studie wurden im unteren Dosisbereich weder entwicklungs- noch reproduktionstoxische Wirkungen von BPA gefunden. Zur Feststellung eventueller, zur Diskussion stehender Effekte im Bereich des Verhaltens und der neuronalen Entwicklung ist das Design einer Zwei-Generationenstudie nicht geeignet. Insofern wurden diese Fragestellungen in der Tyl-Studie nicht untersucht.

Dagegen wurde in anderen Studien mit kleinen, statistisch nicht repräsentativen Tierzahlen und nur einer oder zwei Dosierung(en) im Niedrigdosisbereich ( $< 50 \mu\text{gBPA}/\text{kg}$  Körpergewicht und Tag) Effekte auf die Morphologie von hormonabhängigen Organen (Prostata, Brustdrüse) oder auf Verhaltensänderungen von Nachkommen der behandelten Elterntiere gefunden. Daher läuft zurzeit eine Studie, die diesen Aspekten nachgeht (s. auch Antwort zu den Fragen 22 und 26).

Auf dem Workshop wurden verschiedene experimentelle Einzelaspekte der Tyl-Studie mit der Autorin diskutiert. Dabei sind keine Mängel in der Studie von Tyl et al. nachgewiesen worden, die die Tauglichkeit dieser Studie für die Berücksichtigung in der gesundheitlichen Risikobewertung von BPA in Frage gestellt hätten.

4. Konnte auf dem Workshop geklärt werden, inwiefern Erkenntnisse aus Studien für die Risikoanalyse verwendbar sind, die nicht nach den Kriterien der Guten Laborpraxis durchgeführt wurden, wenn ja, zu welchen Erkenntnissen ist man gekommen?
5. Was hat der Workshop hinsichtlich der Verwendung bzw. Verwertbarkeit der Ergebnisse von Studien gebracht, die nach den Kriterien der Guten Laborpraxis durchgeführt wurden?

Die Fragen 4 und 5 werden gemeinsam beantwortet.

Für Studien, die für regulatorische Zwecke zugrunde gelegt werden, gibt es mehrere Qualitätsmerkmale. Die Gute Laborpraxis (GLP) ist ein Qualitätssicherungssystem, das bei der Durchführung toxikologischer Sicherheitsprüfungen zum Einsatz kommt und der wechselseitigen Anerkennung von wissenschaftlichen Daten dient. Der ursprünglich in den USA als Reaktion auf Missbrauchsfälle bei eingereichten Prüfnachweisen zu toxikologischen Prüfungen Mitte der 70er Jahre entwickelte, inzwischen OECD-weit abgestimmte GLP-Standard befasst sich mit dem organisatorischen Ablauf und den Bedingungen, unter denen Laborprüfungen geplant, ausgeführt und überwacht werden, sowie mit der Aufzeichnung und Berichterstattung solcher Prüfungen. Es geht darum, eine gleichbleibend hohe Qualität bei der Durchführung und Berichterstattung von Laborprüfungen sicherzustellen, damit die betreffenden Prüfungen überall auf der Welt in behördlichen Verfahren verwertet werden können und insbesondere Doppelprüfungen unter Einsatz von Versuchstieren vermieden werden.

Erkenntnisse aus Studien, die nach den Kriterien der GLP durchgeführt wurden, sind bei der Risikobewertung hinsichtlich ihrer Aussagekraft zu bewerten und entsprechend zu berücksichtigen. Kriterien für die Berücksichtigung sind unter anderem die Qualität und Plausibilität der einzelnen Studien. Auch Studien, die nicht vollständig nach den Kriterien der GLP durchgeführt wurden, sind jedoch in die Bewertung einzubeziehen, wenn ihre Ergebnisse plausibel und valide sind.

Auf dem Workshop des Umweltbundesamtes (UBA) bestand Einvernehmen, dass bei der Analyse des toxikologischen Gefahrenpotentials (Hazard Assessment), welche Teil der Risikoanalyse ist, zunächst die gesamte vorhandene

Datenbasis in Betracht gezogen und evaluiert wird, also keine prioritäre Berücksichtigung von Studien, die aus GLP-zertifizierten Laboren stammen, erfolgt. Dies entspricht der praktischen Herangehensweise bei Risikobewertungen, wie sie von der EFSA und anderen Behörden vorgenommen werden. Alle in Betracht zu ziehenden Prüfungen müssen sich daran messen lassen, ob ihre Ergebnisse reproduzierbar und ausreichend statistisch abgesichert sind.

Der Stellenwert so genannter GLP-Studien im Vergleich zu Nicht-GLP-Studien ist keine für die toxikologische Bewertung eines Stoffes spezifisch zu klärende Frage. Eine Präselektion der toxikologischen Datenbasis nach GLP- und Nicht-GLP-Studien erfolgt bei der Risikobewertung von chemischen Stoffen nicht.

6. Welche Erkenntnisse hat der Workshop über die Zahl der vorliegenden Studien zu BPA insgesamt (international) erbracht, und wie viele dieser Studien haben sich mit Niedrigdosis-Effekten beschäftigt?

In internationalen Datenbanken finden sich über 5 000 wissenschaftliche Publikationen, die sich mit BPA beschäftigen. Circa 500 Studien behandeln die Wirkung von BPA, 38 Tierstudien finden Wirkungen bei oraler Verabreichung im Niedrigdosisbereich bis 50 µg/kg Körpergewicht.

7. Welche Informationen ergab der Workshop darüber, wie viele Studien sowohl über Hoch- als auch über Niedrigdosis-Effekte auf der Grundlage von Tierversuchen durchgeführt wurden?

Hierzu ergab der Workshop keine Ergebnisse. Einige Studien (inkl. der oben erwähnten Studie von Dr. Rochelle W. Tyl) haben jedoch Tierversuche sowohl im Niedrig- als auch Hochdosisbereich durchgeführt.

8. Inwiefern wurden auf dem Workshop Unterschiede besprochen, die sich aus der Verstoffwechslung von BPA in Mäusen, Ratten und anderen Versuchstieren bzw. in Versuchstieren der gleichen Spezies, jedoch mit unterschiedlichem genetischem Pool (unterschiedliche genetische Linien) ergeben, welche Konsequenzen hat diese Variabilität hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit der Verstoffwechslung beim Menschen, und welche Schlussfolgerungen zieht die Bundesregierung aus dieser Diskussion?

Unterschiede in der Verstoffwechslung von BPA zwischen Primaten und Nagetieren wurden intensiv diskutiert. Die vorläufigen Schlussfolgerungen des Workshops sind, dass Nagetiere und Menschen bei gleicher Exposition vergleichbare interne Konzentrationen von BPA aufweisen. Die Diskussion der Messungen von freiem BPA im Blut ergab, dass einige Fragen derzeit noch nicht beantwortet werden können und deshalb Forschungsbedarf besteht.

Die Unterschiede in der Verstoffwechslung und der Ausscheidung von Bisphenol A in Mensch, Affe, Ratte und Maus sind auch im EFSA-Gutachten (EFSA, 2006: Kapitel 4) ausführlich erörtert worden. Zudem ist allgemein bekannt, dass auch innerhalb derselben Spezies Unterschiede bezüglich des Stoffwechsels und der Empfindlichkeit gegenüber einer Substanz bestehen können. Daher werden bei der Extrapolation von Ergebnissen aus tierexperimentellen Studien auf den Menschen für die Ableitung eines Grenzwertes (z. B. TDI-Wert, tolerable tägliche Aufnahme) Unsicherheitsfaktoren zur Berücksichtigung der Unterschiede sowohl zwischen den Spezies wie auch innerhalb einer Spezies erforderlich; dafür wird in der Regel jeweils ein Faktor von zehn zugrunde gelegt. Diese Faktoren sind auch für die Risikobewertung und die Festlegung des TDI von BPA berücksichtigt worden.

9. Unter welchen Bedingungen lassen sich die Ergebnisse aus Versuchen zu BPA an Tieren mit unterschiedlichen genetischen Pools derselben Art erstens miteinander vergleichbar machen und zweitens auf den Menschen übertragen?

Zur Auswertung von substanzbedingten Wirkungen in tierexperimentellen Studien ist der Vergleich der behandelten Tiere mit den unbehandelten Kontrolltieren entscheidend. Für die Untersuchung von hormonell/östrogen wirksamen Substanzen wie BPA empfiehlt sich, zusätzlich eine so genannte Positivkontrolle mitzuführen, d. h. eine Gruppe mit Tieren, die mit einer bekanntermaßen hormonell wirksamen Substanz (z. B. 17- $\beta$ -Östradiol) behandelt werden. Somit kann gezeigt werden, dass die untersuchten Tiere entsprechend hormonell empfindlich sind und damit die Studie aussagekräftig ist. Wenn die hormonelle Empfindlichkeit eines Tierstammes nachgewiesen wurde, können die entsprechenden Befunde auch mit anderen Tierspezies oder -stämmen (unterschiedlicher genetischer Ausstattung) verglichen werden. Eine Positivkontrolle ist auch in der Tyl-Studie einbezogen worden. Daher können die Studienergebnisse mit den o. g. Unsicherheitsfaktoren (s. Frage 8) auch auf den Menschen übertragen werden.

Im Übrigen wird auf die Antwort zu Frage 8 verwiesen.

10. Welche Erkenntnisse brachte der Workshop zu den Bedingungen, unter denen sich die Ergebnisse aus Tierversuchen zu BPA mit unterschiedlichen Expositionen und Verstoffwechslungen (Kinetik) überhaupt auf den Menschen übertragen lassen?

Auf dem Workshop wurde erneut festgestellt, dass BPA nach oraler Aufnahme (über die Nahrung) sowohl in Versuchstieren (Nagern) wie im Menschen einer schnellen Verstoffwechslung in der Leber unterliegt. Daher unterscheidet sich die orale Aufnahme von nicht oralen Applikationen (z. B. durch Minipumpen unter der Haut). Gelangt BPA unter Umgehung des Leberstoffwechsels direkt in das Blut, kann an den potentiellen Wirkorten im Körper mehr freies BPA (hormonell wirksame Form) zur Verfügung stehen. Daher sind die nicht oralen Applikationswege nicht direkt mit einer BPA-Aufnahme über die Nahrung vergleichbar. Derartige Vergleiche waren nicht Gegenstand des Workshops.

11. Welche Erkenntnisse erbrachte der Workshop darüber, wie viele der international angefertigten Studien über Niedrigdosis-Effekte einerseits nach der Guten Laborpraxis (GLP) angefertigt wurden, und andererseits welche GLP- und Nicht-GLP-Studien aufgrund der Studiendurchführung für die Risikobewertung von BPA herangezogen werden konnten?

Eine Zählung der Studien wurde auf dem Workshop nicht vorgenommen. Der Workshop hatte nicht zum Ziel, eine quantitative (Meta-)Analyse von Studien durchzuführen. Dies erfolgte bereits bei der Risikobewertung der Substanz durch die EFSA (und anderen Institutionen) in transparenter Weise und unter Beachtung klar definierter und nachvollziehbarer wissenschaftlicher Qualitätsstandards. Auf dem Workshop wurde gefordert, dass sowohl GLP- wie auch nicht GLP-konforme Studien für die gesundheitliche Risikobewertung herangezogen werden sollten. Dies ist in der Vergangenheit bereits mehrfach geschehen.

12. Geht die Bundesregierung davon aus, dass nur Ergebnisse aus GLP-Studien reproduzierbar sind, wenn ja, warum?

Für eine Substanzbewertung ist allein die Studienqualität (Validität, Reproduzierbarkeit, biologische Plausibilität z. B. durch dosisabhängige Wirkungen) entscheidend. Das GLP-Zertifikat garantiert dabei nur die Übereinstimmung des vorgelegten Berichtes mit den durchgeführten Methoden und erhaltenen Ergebnissen, ist aber kein genereller Garant für die Studienqualität. Daher sind immer alle verfügbaren Informationen zu einer Substanz unter Abwägung der Qualitätskriterien zu berücksichtigen (s. auch die Antwort zu den Fragen 4, 5 und 11).

13. Welche Erkenntnisse erbrachte der Workshop darüber, wie viele humanbasierte Studien – also keine Tierversuchsstudien – insgesamt (international) bisher durchgeführt wurden, und wie viele davon den GLP-Bestimmungen entsprachen?

Im Rahmen des Workshops wurden mehrere humanbasierte Studien zur Exposition gegenüber BPA diskutiert. Daneben wurde eine neue epidemiologische Studie, die die Exposition gegenüber BPA und gesundheitliche Wirkungen auf verschiedene Stoffwechselsysteme untersucht, besprochen. Aus diesen Studien (Urin- und Blutanalysen) ist nicht ersichtlich, ob die Messungen unter GLP-Bedingungen durchgeführt wurden. Im Übrigen wird hierzu auch auf die Antwort zu den Fragen 5 und 11 verwiesen.

14. Welche Erkenntnisse erbrachte der Workshop über die Wirksamkeit von freiem BPA im Gegensatz zum metabolisierten BPA im Blut und Urin bzw. zu Diskrepanzen bei der Feststellung von freiem BPA?

Unter den Teilnehmern des Workshops herrschte Einigkeit darüber, dass lediglich freies BPA in der Lage ist, an die Rezeptoren zu binden, die die Wirkung auslösen. Die Konzentration von freiem BPA im Blut kann ein Maß für die innere Exposition des zu betrachtenden Organismus sein. Eine Reihe von Möglichkeiten wurde diskutiert, um die Diskrepanzen bei den Analyseergebnissen von freiem BPA zwischen verschiedenen Studien zu erklären. Dazu gehören die Sensitivität der Nachweismethode, die Behandlung der Proben vor der Analyse und die Art der angewandten Analyseverfahren.

15. Welche Erkenntnisse erbrachte der Workshop darüber, inwiefern die Untersuchungsergebnisse zur Wirkung von BPA (frei oder metabolisiert) beeinflusst werden durch den Einsatz von anderen hormonell aktiven Stoffen wie Estradiol – beispielsweise in Kontrollgruppen –, und inwiefern müssen beim Einsatz dieser Wirkstoffe Hinweise berücksichtigt werden, dass sie die Versuchsergebnisse bzw. die Vergleichbarkeit der Versuchsergebnisse maßgeblich beeinflussen können?

Jede Untersuchung zur Wirkung von Umwelthormonen bedarf einer Positivkontrolle. Insbesondere wurde diskutiert, ob der Einsatz von Östradiol (dem natürlichen Östrogen) in der Studie von Dr. Rochelle W. Tyl aus dem Jahr 2008 eine adäquate Positivkontrolle war, da dieser Stoff bei oraler Gabe kaum wirksam ist. Hierüber konnte jedoch kein Konsens erzielt werden.

16. Welche Erkenntnisse erbrachte der Workshop über externe und interne BPA-Expositionen von Säuglingen?

Auf dem Workshop wurde Folgendes festgestellt: Bei Neugeborenen in einer amerikanischen Intensivstation für Neugeborene wurde freies BPA im Blut gefunden. Modellierungen der Blutspiegel bei Neugeborenen ergaben drei- bis elf Mal höhere Blutspiegel an freiem BPA als bei Erwachsenen. Mehrere Studien wiesen freies BPA im Nabelschnurblut von Neugeborenen nach. Nach Untersuchungen von Calafat et al., 2008, liegt die Konzentration von Gesamt-BPA im Urin frühgeborener Säuglinge, die intensiv medizinisch behandelt werden, um eine Größenordnung höher als die Belastung von 6- bis 11-jährigen Kindern. Frühgeborene auf Intensivstationen sind aber spezifisch exponierte Kollektive, die nicht mit Säuglingen in der Allgemeinbevölkerung gleichgesetzt werden können.

Zu diesen Studien gab es auf dem Workshop eine intensive Diskussion, die nicht zu einem Konsens führte. Als mögliche Ursache für deutliche Unterschiede in der Belastung frühgeborener, intensiv medizinisch behandelter Säuglinge wird die Verwendung spezifischer Medizinprodukte in verschiedenen Kliniken diskutiert. Ein Zusammenhang von interner Exposition (Urindaten) und externer Exposition (z. B. medizinische Behandlung) konnte in der Calafat-Arbeit nicht geklärt werden.

17. Welche Erkenntnisse erbrachte der Workshop über Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen aus Tierversuchen und der tatsächlichen humanen Exposition, und welchen Einfluss könnte die Tatsache haben, dass im Tierversuch z. B. nur einmal innerhalb von 24 Stunden BPA verabreicht wurde, während beim Menschen eine niedrigdosierte Dauerbelastung über 24 Stunden angenommen wird?

Die tatsächliche humane Exposition mit BPA ergibt sich im Wesentlichen aus der Abschätzung der Aufnahme über die externe Exposition, z. B. durch Lebensmittelkontaktmaterialien bzw. der Bestimmungen der internen Exposition (Urin-, Blutmessungen), die aufgrund von methodischen und analytischen Problemen variieren können. Bei der experimentellen Verabreichung von BPA über das Futter – wie in den Tyl-Studien – entspricht die Aufnahme derjenigen über die Nahrung beim Menschen. Nach dem gegenwärtigen Erkenntnisstand ist auch beim Menschen eine Dauerbelastung über 24 Stunden höchst unwahrscheinlich.

Auf dem Workshop wurde insgesamt deutlich, dass mehr Daten zu den Quellen von BPA, der Aufnahme und der Kinetik der Ausscheidung und des Abbaus bei Neugeborenen und Erwachsenen benötigt werden.

18. Inwiefern spielten bei der Studie von Rochelle W. Tyl der Vergleich der externen mit der internen BPA-Exposition eine Rolle?

In der Studie von Tyl et al. (2008) wurde BPA an Mäuse in 6 verschiedenen Dosierungen verfüttert. Die zugeführten Mengen, welche die externe Exposition repräsentieren, betragen umgerechnet 0.003, 0.03, 5, 50 und 600 mg BPA/kg Körpergewicht/Tag. Messungen der jeweils zugehörigen BPA-Blutspiegel, welche die interne Exposition repräsentieren, wurden in dieser Studie nicht vorgenommen. Blutspiegeluntersuchungen zu prüfender Stoffe können nicht studienbegleitend vorgenommen werden, sondern erfordern die Mitführung von Satellitengruppen und sind bei Studien dieser Art nicht üblich. Der Beleg, dass die externe Exposition zur internen Exposition geführt hat, d. h. Bisphenol A nach Verfütterung systemisch verfügbar war, ist dadurch erbracht, dass die Stu-

die zeigen konnte, dass Effekte sowohl bei adulten Tieren auftraten als auch Effekte an den Nachkommen erzeugt wurden. Insofern spielt der Nachweis einer internen BPA Exposition bei der Studie von Tyl et al. (2008) eine untergeordnete Rolle. Ein Vergleich anderer Low-Dose-Studien ( $< 50 \mu\text{g BPA/kg Körpergewicht/Tag}$ ) mit der Low-Dose-Studie von Tyl et al. (2008) auf Basis der internen BPA Exposition ist nicht möglich, da auch von anderen Low-Dose-Studien keine entsprechenden Blutspiegelbestimmungen vorliegen.

19. Welche Expositionswege von BPA kommen außer über die Nahrung für den Menschen noch in Frage?

Folgende weitere Expositionswege kommen in Frage:

- Exposition über Produkte und Gebrauchsgegenstände,
- inhalative Exposition, z. B. über den Hausstaub,
- Exposition über Trinkwasser,
- Exposition über Medizinprodukte.

Auf dem Workshop wurde lediglich auf eine Diskrepanz zwischen den Expositionsabschätzungen basierend auf oraler Aufnahme und einigen Blutwerten zu BPA hingewiesen. Es wurde gefordert, die Datenlücken hinsichtlich möglicher Expositionen zu schließen.

20. Welche Ergebnisse brachte der Workshop hinsichtlich der Folgen des Eintrages von BPA in die Umwelt?

Die teilnehmenden Expertinnen und Experten bestätigten einvernehmlich die von verschiedenen Forschergruppen untersuchte hormonähnliche Wirkung von Bisphenol A auf verschiedene Organismengruppen (u. a. Fische und Schnecken). Ebenfalls deutlich wurde erneut, dass einige „Nicht-Standardstudien“ mit Schnecken, Fischen und Fröschen sehr niedrige wirksame Konzentrationen fanden. Monitoringdaten, die eine Auswirkung von Bisphenol A in der Umwelt bestätigen, liegen nicht vor.

21. Wurden auf dem Workshop ökologische Risiken bei bestehendem und weiterhin stattfindendem Eintrag von BPA in die Umwelt diskutiert, wenn ja, welche konkret?

Im Vordergrund der Diskussion zur Risikobewertung für die Umwelt standen die endokrinen Wirkungen auf verschiedene Organismengruppen, Abbaubarkeit und permanente Exposition von Ökosystemen sowie bisher nicht ausreichend berücksichtigte Expositionen, z. B. in Sedimenten. Eine erneute Bewertung des Risikos im Sinne eines Vergleichs zwischen Eintrag und Wirkung von Bisphenol A wurde nicht vorgenommen. Die Schlussfolgerung der Arbeitsgruppe des Workshops, die sich mit dem Thema „Umwelt“ beschäftigt hatte, war, dass die gegenwärtige Datenlage nicht erlaube, BPA aus Umweltgründen als besonders besorgniserregenden Stoff im Sinne der REACH-Verordnung zu identifizieren.

22. Plant die Bundesregierung die Durchführung weiterer Studien zur Wirkung von BPA auf die Umwelt und den Menschen, wenn ja, mit welcher Aufgabenstellung, durch wen und mit welchem finanziellen und personellen Budget, wenn nein, warum nicht?

Im Rahmen der Umweltprobenbank des Bundes sind Studien über die Konzentration von BPA in Blut und Urin im Menschen in Deutschland geplant, um ein verbessertes Bild über die interne Exposition des Menschen und deren zeitliche Entwicklung zu erhalten. Diese Untersuchung soll unter kontrollierten Bedingungen stattfinden. Ein internationales Beratergremium soll diese Untersuchungen begleiten.

Im Rahmen der EG-Altstoffverordnung wurde ein umfangreiches Prüfprogramm durchgeführt. Bei der Bewertung der Ergebnisse der durchgeführten Studien kam die Mehrheit der Mitgliedstaaten zu dem Schluss, dass keine weiteren Informationen zur Bewertung der Risiken von Bisphenol A erforderlich sind. Einzelne Mitgliedstaaten hielten jedoch eine zusätzliche Studie zur Entwicklungsneurotoxizität entsprechend der OECD Test Guideline 426 zur weiteren Abklärung des BPA Risikos für erforderlich. Die Bisphenol A herstellende Industrie hat darauf hin zur Aufklärung von möglichen Effekten diese Studie durchgeführt. Ein Ergebnisbericht wird voraussichtlich Ende des Jahres vorliegen.

Weiterhin muss auf Grundlage der REACH-Verordnung Bisphenol A bis zum 30. November 2010 bei der Europäischen Chemikalienagentur registriert werden. Die Registrierung wird eine umfassende Stoffsicherheitsbewertung enthalten. Dabei müssen die registrierungspflichtigen Hersteller und Importeure die im Rahmen der EG-Altstoffverordnung identifizierten Unsicherheiten bei der Bewertung der Auswirkungen auf Schnecken und Fische berücksichtigen.

Sollte sich nach der Registrierung, z. B. im Rahmen einer Stoffbewertung nach Artikel 45 der REACH-Verordnung, herausstellen, dass weitere Studien notwendig sind, so wird der Registrant zu deren Durchführung verpflichtet.

23. Plant die Bundesregierung eine nationale Neubewertung des Risikos des Weichmachers BPA auf Grundlage der Erkenntnisse dieses Workshops, wenn ja, mit welcher konkreten Aufgabenstellung und durch wen, wenn nein, warum nicht?

Auf die Vorbemerkung der Bundesregierung wird verwiesen.

24. Wird die Bundesregierung eine neue EU-Bewertung für BPA fordern, wenn ja, mit welcher Aufgabenstellung und durch wen?

Wenn nein, warum nicht?

Eine Neubewertung des Stoffes Bisphenol A auf EU-Ebene wird zurzeit nicht gefordert. Nach Vorlage der Registrierungsunterlagen bis zum 1. Dezember 2010 besteht jedoch grundsätzlich die Möglichkeit, z. B. eine Stoffbewertung im Rahmen der REACH-Verordnung zu initiieren, um potentielle Risiken zu ermitteln. Im Übrigen wird auf die Antwort zu Frage 22 und die Vorbemerkung der Bundesregierung verwiesen.

25. Hält es die Bundesregierung für sinnvoll, im Sinne des Vorsorgeprinzips die Verwendung BPA-haltiger Produkte wie Babyflaschen zu regeln, wenn nein, warum nicht?

Für den Übergang von Bisphenol A aus Kunststoffflaschen in Säuglingsnahrung gibt es bereits einen höchstzulässigen Grenzwert im Gemeinschaftsrecht. Dieser beträgt 0,6 Milligramm pro Kilogramm Lebensmittel und ist national in der Bedarfsgegenständeverordnung umgesetzt. Er gilt auch für Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs. Dieser Wert führt zu Gehalten in Lebensmitteln, bei denen kein gesundheitliches Risiko für Säuglinge und Kleinkinder besteht. Hierauf weist die EFSA in ihren Gutachten zu Bisphenol A ausdrücklich hin. Auch bei Erwachsenen wird nach Aussage der EFSA der TDI bei weitem nicht ausgeschöpft. Aus der Aufnahme von Bisphenol A über die Nahrung resultieren demnach keine nachteiligen gesundheitlichen Wirkungen für die Verbraucher. Das BfR stimmt mit dieser Auffassung der EFSA überein.

26. Warum hat das BfR bislang keine eigenen Studien zur Wirksamkeit von BPA auf Mensch und Umwelt durchgeführt bzw. vorgelegt, und bis wann und mit welcher Aufgabenstellung soll das korrigiert werden?

Studien für Zulassungsverfahren liegen grundsätzlich im Aufgabenbereich des Antragsstellers (Industrie). Steuerfinanzierte Studien sind für diesen Zweck (im Gegensatz zu forschungsbasierten Fragestellungen) nur in Ausnahmefällen durchzuführen. Für die gesundheitliche Bewertung von Substanzen aus Materialien im Kontakt mit Lebensmittel liegen dem BfR in der Regel Unterlagen vor, die entsprechend Artikel 8 und 9 der Verordnung 1935/2004/EG von Antragstellern (Industrie) für die Aufnahme von Stoffen in die Verzeichnisse der Regelungen zu Materialien für den Lebensmittelkontakt vorgelegt werden müssen. Darüber hinaus werden Literaturdaten berücksichtigt. Die für eine verlässliche Bewertung von BPA in/aus Lebensmittelkontaktmaterialien benötigten Informationen liegen damit in belastbarer Weise auf europäischer und nationaler Ebene vor. Allerdings haben sich bei der Bewertung der toxikologischen Studien auf dem Gebiet der neuronalen und Verhaltensentwicklung der Nachkommen offene Fragen nach BPA-Gabe im Niedrigdosisbereich ( $< 50 \mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht pro Tag) ergeben (siehe auch Antwort zu Frage 22). Nach Ergänzung der Datenlage in diesem neuroentwicklungstoxikologischen Bereich ist die Datenbasis für die Risikobewertung von BPA vergleichsweise gut. Für kaum eine andere Chemikalie sind die toxikologischen und Expositionsdaten derart umfangreich und geeignet, eine valide Risikobewertung durchzuführen und einen sicheren TDI ableiten zu können. Das BfR sieht daher keine Veranlassung, in absehbarer Zukunft weitere umfangreiche tierexperimentelle Entwicklungstoxizitätsstudien zu BPA zu initiieren.

Im BfR sind vergleichende in-vitro-Untersuchungen zum Mechanismus und der Stärke der hormonähnlichen Wirkungen von Substanzen vorgesehen, die voraussichtlich in der 2. Hälfte dieses Jahres beginnen werden. Diese molekularen Studien sollen dazu beitragen, die in der Literatur beschriebenen Effekte im Tier und die relative Wirkungsstärke synthetischer versus biogener endokriner wirksamer Substanzen objektivieren zu können.

27. Welchen Einfluss hat die Verzögerung der Errichtung des Standorts Neuruppin für die Abteilung 7 des BfR auf die Bearbeitung dieser Fragestellung, und wann wird dieses Vorhaben in welcher Form realisiert?

Ein Umzug der Abteilung 7 Produktsicherheit des BfR an einen anderen Standort wird keine Auswirkungen auf die Bearbeitung der Fragestellungen zu Bisphenol A haben, wie generell ein Umzug einer Abteilung keinen Einfluss auf die Arbeit des BfR haben wird.

Zudem befindet sich die Errichtung des Standorts Neuruppin im Zeitplan. Bis August 2009 wird die Bundesanstalt für Immobilienaufgaben (BImA) eine „vertiefende Machbarkeitsstudie“ erstellen. Auf dieser Grundlage wird das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) in Abstimmung mit dem Bundesministerium für Verkehr, Bau und Stadtentwicklung und dem Bundesministerium der Finanzen dann eine Entscheidung über den konkreten Standort in Neuruppin im Spätsommer 2009 herbeiführen. Das BMELV präferiert den Standort der „Panzerkaserne“. Nach derzeitigem Stand ist mit der Fertigstellung der Baumaßnahme 2013 zurechnen.



