

## **Neue Daten zu Bisphenol A:**

### **Stellungnahme der Beratungskommission der Gesellschaft für Toxikologie**

**22.09.2008**

#### **Neue Studie zu Bisphenol A**

Mitte September 2008 ist in der wissenschaftlichen Fachzeitschrift JAMA der Artikel „Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults“ erschienen (Lang et al., JAMA 300, 2008). Dieser Artikel wurde in einigen Medien als Beleg für eine gesundheitsschädliche Wirkung von Bisphenol A im Menschen interpretiert (zum Beispiel: Giftstoffe aus der Babyflasche – die gefährliche Kunststoff-Chemikalie Bisphenol A, ARD Report München, 15.09.08, 21.45 Uhr).

Die Beratungskommission möchte eine solche vereinfachte und letztlich wissenschaftlich nicht haltbare Interpretation der Medien nicht unkommentiert stehen lassen. Sie begründet Ihren Standpunkt wie folgt: Lang und Kollegen haben Urinproben von 1455 Personen auf Bisphenol A untersucht und die Ergebnisse mit Daten aus Fragebögen verglichen, in denen diese Personen Angaben über gesundheitliche Beschwerden gemacht haben. Die Autoren berichten, dass höhere BPA Konzentrationen bei Personen gefunden wurden, die eine Erhöhung der Leberenzyme  $\gamma$ -Glutamyltransferase und alkalische Phosphatase angaben (beides Enzyme, die bei Lebererkrankungen erhöht sind), sowie bei Personen, die an Herz-Kreislauf-Erkrankungen und an Diabetes litten. Die Autoren interpretieren dies nicht als den Beweis für einen kausalen Zusammenhang zwischen Bisphenol A und den genannten Krankheiten. Sie schreiben hierzu: „The main limitation of our analysis is their cross-sectional nature“. Querschnittsstudien (siehe Erläuterung unten) wie diese dienen zur Generierung von wissenschaftlichen Hypothesen und sind zur Beweisführung grundsätzlich nicht geeignet. Dementsprechend folgern auch die Autoren, dass ihre Ergebnisse der Überprüfung in weiteren Studien bedürfen.

#### **Was ist Henne und Ei?**

In ihrer Diskussion räumen die Autoren ein, dass die Unterscheidung von Ursache und Wirkung bei ihrem Studiendesign nicht möglich ist. Es ist zum Beispiel gut vorstellbar, dass eine unabhängig von Bisphenol A entstandene Leberschädigung zu einer veränderten

Stoffwechsellage führt und somit zu veränderten Konzentrationen von Fremdstoffen wie Bisphenol A im Urin. Zahlreiche andere ursächliche Einflussfaktoren in der Vergangenheit oder Gegenwart können nicht kontrolliert werden und man misst nur die Prävalenz und nicht die Inzidenz (Erläuterung siehe unten). Weiterhin räumen die Autoren ein, dass ihr Ansatz mit der Untersuchung zahlreicher Hypothesen (es wurden 8 mögliche Diagnosen mit jeweils 3 Fragen für kardiovaskuläre und Atemwegserkrankungen sowie Fragen zu 8 Blutwerten untersucht) zu falsch positiven Ergebnissen geführt haben kann. Hier führen die Autoren an, dass sie jedoch ausschließlich positive Assoziationen mit BPA im Urin gefunden haben und keine inversen Assoziationen, was im Falle falsch positiver Ergebnisse gleich wahrscheinlich sein sollte. Schließlich diskutieren die Autoren, dass nur eine einzige Urinprobe von jedem der Probanden analysiert wurde. Es sollte berücksichtigt werden, dass dies die Beurteilung einer Exposition gegenüber Bisphenol A von nur wenigen Stunden vor Entnahme der Urinprobe ermöglicht, da Bisphenol A rasch und vollständig ausgeschieden wird. Die Entstehung von Krankheiten wie Diabetes und Herz-Kreislauf Erkrankungen ist jedoch ein jahrelanger Prozess. Daher darf kontrovers diskutiert werden, wie relevant eine Momentaufnahme im Spontanurin für die Entstehung chronischer Erkrankungen ist. Die Autoren (Lang et al.) diskutieren diese Einschränkungen in ihrer Publikation. Sie weisen ferner darauf hin, dass die gefundenen möglichen Zusammenhänge der Bestätigung durch weitere unabhängige Untersuchungen bedürfen und halten weitere Untersuchungen für erforderlich: „Independent replication and follow-up studies are needed to confirm these findings and to provide evidence on whether the associations are causal.“

### **Falsche Recherche durch ARD Report München**

Im Gegensatz zu der kritischen Einschätzung der Autoren der JAMA-Studie (Lang et al.), kommt „ARD Report München“ zu einer anderen Einschätzung und spricht im Zusammenhang mit den Daten von: „JAMA lässt die Bombe platzen, „... Forscher sind sich sicher, dass Bisphenol A Krankheiten auslösen kann.“, „Die Behörden sollten alarmiert sein.“ (ARD Report München, 15.09.2008). Diese Interpretation der ARD widerspricht sehr offensichtlich dem Artikel in JAMA.

### **Warum gibt es so viele widersprüchliche Studien zum Bisphenol A?**

In der Pressemitteilung vom 01.09.2008 hat die Beratungskommission ausgeführt, dass die tägliche duldbare Aufnahmemenge (TDI) von Bisphenol A von 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag korrekt abgeleitet wurde. Die TDI ist die Menge einer Substanz, die über das ganze Leben täglich aufgenommen werden kann, ohne dass dies zu gesundheitlichen Schäden führt. Dies wurde für Bisphenol A aus Mehrgenerationenstudien abgeleitet, die bei Dosierungen von 5 mg/kg/Tag und darunter, keine gesundheitsschädlichen Wirkungen zeigten. Eine wissenschaftliche Kontroverse existiert um die Frage, ob bei der Untersuchung mit anderen Verfahren eventuell auch bei niedrigen Konzentrationen/Dosierungen (kleiner als 5 mg/kg) Effekte beobachtet werden und wie deren gesundheitliche Bedeutung zu bewerten ist. Derartige Wirkungen wurden zwar beobachtet, sind jedoch aus einem oder mehreren der folgenden Gründe nicht für regulatorische Zwecke nutzbar: (i) die Ergebnisse konnten nicht in anderen Labors bei Nutzung statistisch aussagekräftigerer Studienpläne reproduziert werden, (ii) die toxikologische Relevanz beobachteter Effekte ist nicht klar, (iii) es wurde keine Dosis-Wirkungsbeziehung gezeigt.

In diesem Zusammenhang muss auch das häufig zitierte Argument gesehen werden, dass in keiner der „Industrie-finanzierten“ Studien zu Bisphenol A Wirkungen bei niedrigen Dosen gesehen wurden, dafür aber in vielen aus öffentlichen Forschungsmitteln finanzierten Studien. Die „Industrie-finanzierten“ Studien müssen unter strikter Qualitätskontrolle nach vorgegebenen Studienplänen durchgeführt werden, verwenden große Tierzahlen und sind damit statistisch robuster, sehr aufwändig und daher auch sehr teuer. Eine Durchführung solcher Studien in Hochschullabors, die meist aus öffentlichen Forschungsmitteln unterstützt werden, ist wegen der Kosten und des nötigen technischen und personellen Aufwands praktisch unmöglich. In den Hochschullabors zu Bisphenol A durchgeführte Studien versuchen meist mit geringeren Mitteln und Möglichkeiten auszukommen. Die internationalen Behörden haben sich (z.B. im Rahmen der OECD-Prinzipien der GLP) auf Standards verständigt, die von der Prüfplanung bis zum Bericht und darüber hinaus bis zur Archivierung einzuhalten sind und dafür sorgen, daß der gesamte Ablauf der Studie für eine Überprüfung zur Verfügung steht. Dies ist bei den Studien an Hochschul-Instituten in der Regel nicht der Fall.

**Wie kann es zu dieser widersprüchlichen Situation kommen?**

Dies ist bei wissenschaftlichen Arbeiten ein normaler Prozess. Es muss berücksichtigt werden, dass die Ergebnisse toxikologischer Prüfungen in der Regel mit statistischen Tests ausgewertet werden, die bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % einen Effekt als signifikant einschätzen. Diese Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % bedeutet, dass, für den Fall, dass eine Substanz keinen Effekt hat, eine Studie jedoch 100 Mal wiederholt würde, dennoch bei ca. 5% der 100 Studien ein (falsch)-positives Ergebnis resultiert. Falls sich also 500 Forscher ans Werk machen (weltweit und über mehrere Jahre betrachtet kein unrealistisches Szenario), um Effekte von Bisphenol A in ihrem jeweiligen Testsystem zu untersuchen, müssen wir bereits aus statistischen Gründen mit einer zweistelligen Zahl falsch positiver Studien rechnen. Die falsch positiven Studien können sowohl einen direkten Zusammenhang zwischen Bisphenol A und dem untersuchten Endpunkt oder auch einen inversen Zusammenhang (also einen scheinbaren Schutzeffekt) ergeben. Diese falsch positiven Ergebnisse resultieren aus rein statistischen Gründen, sind also nicht auf Fehler zurückzuführen. Daher wird der Wissenschaftler das positive Ergebnis veröffentlichen, wogegen auch nichts einzuwenden ist. Wissenschaftler an Universitäten, die hingegen negative Resultate erzielen, veröffentlichen diese manchmal nicht. Dies ist aus der Sicht des Wissenschaftlers nachvollziehbar. Denn negative Ergebnisse (wenn also kein Substanzeffekt nachgewiesen werden kann) sind viel schwerer in angesehenen Fachjournalen zu publizieren. Oft fordern die Gutachter im Fall negativer Studien aufwändige Nachuntersuchungen. Es ist also verständlich, daß Wissenschaftler in diesem Fall die negativen Ergebnisse lieber unpubliziert lassen und sich einem der Wissenschaft und/oder der Karriere förderlicheren Thema zuwenden. Eine Studie, die (aufgrund der oben beschriebenen Wahrscheinlichkeit für falsch positive Ergebnisse) einen scheinbaren Schutzeffekt nachweist, wird besonders schwer zu publizieren sein und daher mit noch größerer Wahrscheinlichkeit in der Schublade verschwinden. Im ungünstigen Fall kann dies eine unheilvolle Kaskade an Ereignissen auslösen: Journalisten stürzen sich auf die positiven Studien, beunruhigen die Öffentlichkeit, Politiker geben dem Druck nach und sprechen wissenschaftlich nicht gerechtfertigte Verbote aus. Im Normalfall wird jedoch verantwortungsvoll mit der Situation umgegangen und Experten werden mit der Sichtung der Daten beauftragt. Im Falle des Bisphenol A ist dies auch weltweit mehrfach erfolgt, im jüngsten Beispiel durch das U.S. Department of Health and Human Services (NTP-Studie: NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A), veröffentlicht im September 2008. Diese Experten kommen zu dem Schluss, es könnten sich Hinweise verdichten, dass Bisphenol A eventuell auch in niedrigen Konzentrationen Schäden am Nervensystem und der

Prostata auslösen könnte. Für Diabetes und Herz- Kreislaufsystem wurde in der NTP-Studie keine Verdichtung von Hinweisen erkannt. Demnach werden durch die JAMA-Studie von Lang et al. (2008) neue Hypothesen aufgebracht (ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Herz-Kreislaufschäden und Diabetes), die in der NTP-Studie noch nicht als „concern“ aufgeführt waren. Daher sind zunächst Bestätigungsversuche unter kontrollierten Bedingungen angebracht, bevor regulatorische Maßnahmen eingeleitet werden.

**Erläuterungen** (nach L. Kreienbrock und Siegfried Schach: Epidemiologische Methoden. Elsevier Spektrum Akademischer Verlag, 4. Auflage, München 2005, S. 76 und S. 10/11)

„Querschnittsstudien umfassen eine Auswahl von Personen aus der Zielpopulation zu einem festen Zeitpunkt (Stichtag). Für die ausgewählten Personen wird der Krankheitsstatus (Prävalenz) und die gegenwärtige oder auch frühere Expositionsbelastung (Expositionsprävalenz) gleichzeitig erhoben.

Da meist eine erhebliche Zeitspanne zwischen Exposition und Krankheitsausbruch liegt, ist diese Studienform *zum Kausalitätsnachweis von Risikofaktoren* im Rahmen der analytischen Epidemiologie *nur bedingt geeignet* und deshalb eher ein Instrument der deskriptiven Epidemiologie. Hier wird diese Studienform aber sehr häufig eingesetzt, dient sie doch vor allem neben der Dokumentation eines Ist-Zustandes auch der Hypothesengenerierung.“

„Die Prävalenz gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass eine zufällig ausgewählte Person an einem definierten *Stichtag* an der betrachteten Krankheit erkrankt ist.“

„Die Inzidenz gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass eine zufällig ausgewählte Person der Population innerhalb einer *zeitlich begrenzten* Periode  $\Delta$  (z.B. ein Jahr) an einer Krankheit neu erkranken wird.“