

Kurzprotokoll der 48. Sitzung der Kommission Human-Biomonitoring (HBM) des Umwelt- bundesamtes (UBA) am 29./30. September 2014 in Berlin

TOP 1 Begrüßung und Verabschiedung des Protokolls zur Sitzung vom März 2014

Herr Angerer begrüßte die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der 48. Sitzung der HBM-Kommission und berichtete von dem Treffen der Vorsitzenden der Kommissionen des UBA mit der Präsidentin des UBA, Frau Krautzberger. Bezüglich des HBM verwies Herr Angerer bei diesem Treffen auf die geänderten Grundsätze der Kommission, die nun auch die Ableitung von HBM-Werten auf der Basis von Tierversuchsdaten ermöglichen, betonte unabhängig von der fachlichen Notwendigkeit der in Kürze beginnenden Deutschen Umweltstudie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen (GerES V) deren internationale Bedeutung und hob das überdurchschnittlich hohe Interesse an den Veröffentlichungen im IJHEH hervor.

TOP 2 Abstimmung der Tagesordnung und Termin der nächsten Sitzung

Die vorläufige Tagesordnung vom 27.08.2014 wurde aus organisatorischen Gründen umgestellt, die einzelnen TOPs werden entsprechend der tatsächlichen Abfolge dargestellt. Es wurde von keinem Kommissionsmitglied ein Interessenskonflikt angezeigt. Als Termin für die nächste Sitzung wurde der 05. und 06. März 2015 festgelegt.

TOP 3 Bericht der Geschäftsstelle

Frau Apel erstattete Ihren Bericht aus der Geschäftsstelle: Die Stoffmonographien zu Parabenen und DINCH wurden beim BgBl eingereicht. Zwei weitere Dossiers zur Erarbeitung der Grundlagen für eine HBM-Wert Ableitung von 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-on (CIT) und 2-Methylisothiazol-3(2H)-on (MIT) sowie von Geraniol wurden vom UBA nach außen vergeben. Ein zusätzliches Gutachten zu Diethylhexylterephthalat DEHTP (auch DEHT, DOTP) wird in house durch Herrn Konietzka erstellt.

Zum Thema Interessenkonflikt wurde seitens der Geschäftsstelle eine Stellungnahme des Justiziariats des UBA eingeholt, die als Tischvorlage verteilt wurde. Hiernach muss in jedem Einzelfall geprüft werden, welchem Zweck die konkrete Tätigkeit einer Kommission dient. Die allgemeine wissenschaftliche Beratung, Hauptaufgabe der HBM-Kommission, fällt nicht unter die Vorschriften des Verwaltungsverfahrensgesetzes (VwVfG). Soweit aber die Vorschriften des VwVfG keine Anwendung finden, gibt es keine Vorschriften, welche sich mit der Befangenheit der Kommissionsmitglieder befassen.

Die Kommission beschloss, bei dem bereits eingeführten informellen Verfahren zu bleiben und vor jeder Sitzung die Frage einer möglichen Befangenheit zu klären. Zusätzlich werden sich die Kommissionsmitglieder bei jeder HBM-Wert-Ableitung zur Frage eines möglichen Interessenkonfliktes äußern.

Das Protokoll der letzten Sitzung der Kommission Umweltmedizin wurde als Tischvorlage verteilt.

TOP 4 2-Mercaptobenzothiazol (2-MBT)

Es wurden die für eine POD-Festlegung relevanten Studien diskutiert. Frau Mangelsdorf erklärte sich bereit, eine Übersicht der relevanten Daten (data sheet) zu fertigen.

Beschluss: Ein POD von 94 mg/kg KG/Tag wird favorisiert. Die Begründung wurde von Herrn Sagunski wie folgt zusammengefasst: Es ist in der HBM-Kommission unstrittig, dass in der oralen subchronischen Mausstudie der LOAEL bei 375 mg 2-MBT/kg KG/Tag liegt. Angesichts der deutlichen Effekte beim LOAEL (klonische Krämpfe, Tränen- und Speichelfluss) sollte für die Abschätzung des NOAELs mindestens ein Faktor 3 (vertretbar wäre auch bis 10) verwendet werden. Damit ergäbe sich ein NOAEL von $375:3 = 125$ mg/kg KG/Tag (oder weniger). Diese Abschätzung unterstützt eher einen NOAEL von 94 als einen von 188 mg/kg KG/Tag.

Der NOAEL aus der 2-Generationen-Studie liegt in der gleichen Größenordnung, so dass ein NOAEL von 94 mg/kg KG/Tag in der Gesamtschau angemessen ist.

Dieser NOAEL von 94 mg/kg KG/Tag wurde auch vom BfR für eine MoS Betrachtung herangezogen, während die Arbeit von Ogawa (1989) bei der Bewertung von 2-MBT durch das BfR (2008) nicht berücksichtigt wurde.

Untersuchungsergebnisse zum Metabolismus und zur Kinetik des 2-MBT beim Menschen liegen nicht vor. Der Konversionsfaktor muss aus einer Tierstudie übernommen werden.

2 MBT gilt als sensibilisierend. Der abgeleitete HBM-Wert umfasst diesen Endpunkt nicht. → Die Stellungnahme der HBM-Kommission muss einen entsprechenden Hinweis enthalten.

Weiteres Vorgehen: Das Dossier wird von der Geschäftsstelle zur nächsten Sitzung für die Veröffentlichung im BGBL überarbeitet.

TOP 5 Nonylphenol (NP)

„Nonylphenoethoxylate werden als industrielle Detergenzien und Emulgatoren verwendet. Sie werden zudem in Pflanzenschutzmitteln bis zu einer Konzentration von 5 % eingesetzt (Anm.: Ab nächstem Jahr nur noch max. 3 % zulässig). In Tierstudien verursachte die wiederholte Exposition gegenüber NP nephrotoxische und reproduktionstoxische Effekte. Als zentral wird eine Mehrgenerationenstudie an Ratten angesehen. In dieser Studie wird ein NOAEL in Höhe von 15 mg/kg KG/Tag für nephrotoxische Effekte berichtet. Effektdosen in *in vivo*-Screening-Tests für endokrine Wirkungen lagen oberhalb des NOAEL-Wertes für nephrotoxische Wirkungen. Allerdings wurden vereinzelt Veränderungen von Hormonkonzentrationen und andere Wirkungen mit unklarem Adversitätscharakter bei Dosen deutlich unter diesem NOAEL beobachtet. Da derzeit noch kein

abgestimmtes Konzept zur Bewertung solcher Wirkungen vorliegt, verbleiben hier Unsicherheiten.“

Herr Kortenkamp als Rapporteur schloss sich im Wesentlichen der Logik und dem Inhalt des Dossiers an und stellte kritisch heraus, dass der Faktor 3 für die unklare Datenlage bei der Toxizität (endokrine Wirkungen) zu überdenken ist. Außerdem bemängelte er das Fehlen von Messdaten zur Belastung der Bevölkerung und, wie auch der Verfasser des Gutachtens, das Fehlen toxikokinetischer Basisdaten ausreichender Qualität.

Im Laufe der Diskussion wurde die Frage eines zusätzlichen Sicherheitsfaktors bei Feststellung endokriner Wirkungen diskutiert. Es wurde bemängelt, dass versäumt wurde, die Studien, die endokrine Wirkungen unterhalb des NOAEL erkennen lassen, im Detail zu beschreiben.

Beschluss: Die Originalarbeiten müssen eingesehen werden. Die Ergebnisse aller zitierten Studien und sonstige relevante Daten sollen in Form von Tabellen dargestellt werden. Weiterhin soll die Wahl des Biomarkers für ein HBM nochmals thematisiert werden.

TOP 6 Octylphenol (OP)

Beschluss: Auch für Octylphenol ist eine Präzisierung der Studienergebnisse zu endokrinen Wirkungen erforderlich. Eine tabellarische Übersicht über die relevanten Arbeiten ist wünschenswert. Bzgl der Muttermilch-Messwerte kann eine Kontamination nicht ausgeschlossen werden. Die Daten zur Toxikokinetik sind unzureichend.

TOP 7 4-Methylbenzyliden Kampfer (4-MBC)

Herr Voelkel hatte als Rapporteur eine Stellungnahme vorbereitet, die auf der Sitzung von Herrn Fromme vertreten wurde.

Zur Toxizität von 4-MBC liegen tierexperimentelle Studienergebnisse nach dermalen und oraler Aufnahme vor. Außerdem sind humantoxikologische Daten aus Studien mit dermalen Applikation an Probanden vorhanden, so dass aus toxikologischer Sicht eine Basis für eine HBM-Wert-Ableitung gegeben ist.

Expositionsseitig wird erwartet, dass der Hauptexpositionspfad die dermale Applikation ist. Inwieweit die NOAELs nach dermalen und oraler Exposition kompatibel sind, muss durch Umrechnung der äußeren Konzentrationen auf innere Konzentrationen überprüft werden. Frau Mangelsdorf und Herr Huisinga werden hierzu berichten. Der Rapporteur schlägt vor ggf. einen zusätzlichen Sicherheitsfaktor einzuführen.

Beschluss: Die HBM-Kommission teilt die Auffassung des Rapporteurs, dass ein HBM-Wert auf der Grundlage des Dossiers und der NOAEL-Werte (ggf. unter Einführung eines weiteren Sicherheitsfaktors) abgeleitet werden kann. Die HBM-Kommission beabsichtigt nach Anhörung von Frau Mangelsdorf und Herrn Huisinga zur Frage dermalen und oraler Aufnahme des 4-MBC in der nächsten Sitzung einen HBM-Wert abzuleiten.

TOP 8 Hexabromcyclododekan (HBCD)

Herr Heinzow berichtete über die dürftige Datenlage zur Toxikokinetik von HBCD beim Menschen und stellte die von Aylward and Hays (2011) gewählte toxikokinetische Extrapolation zur Ableitung eines vorläufigen BE-Wertes für die Ausgangssubstanz HBCD vor. Hier wurde aus oralen Expositionsdaten die auf den Fettgehalt abgestimmte Gleichgewichtskonzentration im Gewebe kalkuliert. Ein externer POD von 10 mg/kg KG/Tag aus einer 2-Generationen-Studie an der Ratte wurde so einem internen POD von 121000 ng/g Fett (Leber) zugeordnet. Für weitergehende Ableitungen entfielen dann die Assessmentfaktoren für die Toxikokinetik.

Wirkungsseitig wurde die 2-Generationen Studie an der Ratte (Ema et al. 2008) mit einem NOAEL von 10 mg/kg KG/Tag für den Endpunkt Fertilität sowie die 90d-Studie an der Maus (einmalige Exposition PND10, Eriksson et al. 2006) mit einem LOAEL von 0,9 mg/kg KG für den Endpunkt Verhalten als HBM-Wert- relevant diskutiert.

Während die EFSA (2011) generell und Health Canada (2011) in Bezug auf Kinder die Studie von Eriksson et al. (2006) als Schlüsselstudie einstufen, wird von der ECHA (2010a) angemerkt, dass die Studie nicht nach aktuellen Richtlinien durchgeführt wurde und dass die Expertengruppe des *Existing Substance Regulation Technical Committee on New and Existing Substances ESR TC NES* diese auch nicht als robust ansieht.

Beschluss: Die HBM-Kommission hält die von Eriksson beobachteten Effekte für nicht vernachlässigbar und schließt sich der Einschätzung der EFSA an, diese Studie als Schlüsselstudie für die toxikologische Beurteilung von HBCD anzusehen.

Von der EFSA wurde aus den Daten der Eriksson-Studie eine BMD berechnet. Die BMDL von 0,93 mg/kg KG wurde als POD verwendet und geht als resorbierte Dosis (0,79 mg/kg KG) in die weitere Ableitung ein.

Die toxikokinetische Übertragung der im Tierversuch von Eriksson berechneten Dosis auf den Menschen erfolgt als „body burden“

Aus der Dosis von 0,79 mg/kg KG (BMDL) als POD wird mit einem TAF von 8 ein HBM-I-Wert von 300 ng pro g Lipid abgeleitet.

Es wurde vereinfachend angenommen, dass aufgrund der sehr hohen Lipophilie von HBCD die gesamte Verteilung der Körperlast in das Kompartiment Fettgewebe erfolgt. Der Körperfettanteil bei Frauen wurde mit 32% (von Herrn Huisinga empfohlener Werte nach IRPC, gestützt durch Herrn Schümann) angenommen.

In der Rechnung stellt sich das Ergebnis wie folgt dar: $0,79 / 2.5 / 3.2 = 0,099 \rightarrow 0,099 / 0,32 = 0,309 \text{ mg/kg Fett} = 300 \text{ ng/g Fett}$ entsprechend 1,6 µg/l Plasma

Herr Heinzow erklärte sich bereit, das im Entwurf vorliegende fact sheet zu aktualisieren. Das „fact sheet“ soll baldmöglichst auf der UBA-homepage eingestellt werden. Form und Inhalt der Stellungnahme der Kommission sollen auf der nächsten Sitzung abschließend beraten werden.

Anmerkungen: Die im Rahmen der BMUB-VCI-Kooperation entwickelte Nachweismethode für die Ausgangssubstanz HBCD (Leng) ist fertig.

Herr Fromme erklärte sich bereit, weitere Informationen zur Exposition der Bevölkerung für den Bericht der HBM-Kommission beizusteuern.

TOP 9 Aktivitäten Niedersachsens zum HBM

Herr Wollin informierte über die Arbeiten des Niedersächsischen Landesgesundheitsamtes zum HBM und bot an, die HBM-Kommission mit eigenen Untersuchungen oder anderweitiger Beteiligung zu unterstützen.

2. Sitzungstag

Am 2. Sitzungstag begrüßte Herr Gies die Mitglieder und Gäste der HBM-Kommission und informierte über das geplante Regierungsprogramm zu Umwelt und Gesundheit. U.a. wird auch angestrebt, ein Fehlbildungsregister anzulegen.

TOP 10 N-Methylpyrrolidon (NMP)

Herr Koch als Berichtersteller schätzt die Datenlage zu NMP als umfangreich und verlässlich ein. Die Substanz ist reproduktionstoxisch (Kategorie 1B, H360D: "Kann das Kind im Mutterleib schädigen"). Weiterhin ist NMP als augenreizend (Kategorie 2, H319: "Verursacht schwere Augenreizung"), hautreizend (Kategorie 2, H315: "Verursacht Hautreizungen") sowie atemwegreizend (Kategorie STOT SE 3, H335: "Kann die Atemwege reizen") (ECHA, 2012a) gekennzeichnet bzw. eingestuft. NMP wurde in der EU aufgrund seiner reproduktionstoxischen Effekte in die Liste der "besonders besorgniserregenden Stoffe" (SVHC: substances of very high concern) aufgenommen.

Als Schlüsselstudie ist zum einen die Studie zur Entwicklungstoxizität von Saillenfait et al. (2002) heranzuziehen. Hiernach liegt der NOAEL für maternal- und entwicklungstoxische Effekte bei 125 mg/(kg KG x Tag), der LOAEL für Entwicklungstoxizität bei 250 mg/(kg KG x Tag) (Foetusgewicht).

Eine weitere Schlüsselstudie ist die zu Auswirkungen von NMP auf die Fertilität von weiblichen Wistar-Ratten (Sitarek et al. 2012). In dieser Studie betrug der LOAEL 150 mg/(kg KG x Tag), daraus wäre ein NOAEL von 50 mg/(kg KG x Tag) abzuleiten.

Eine Methode zur analytischen Bestimmung der Hauptmetabolite 5-HNMP und 2-HMSI im Urin liegt vor. Die Empfindlichkeit der Methode reicht aus, um Daten zur inneren Belastung der Allgemeinbevölkerung zu erheben.

Beschluss: In der zu erarbeitenden Stellungnahme der Kommission sollen die 2 o.g. key studies sowie die Kanzerogenitätsstudie an Mäusen (Malley et al., 2001) aus Gründen der Transparenz tabellarisch gegenübergestellt werden. Darüber hinaus sollen in diesem Papier der BAT-Wert für NMP diskutiert werden, die rechnerische Richtigkeit und Plausibilität der HBM-Werte im Hinblick auf die Innenraumluft-Kammerversuche sowie die dermale Aufnahme geprüft werden. Herr Koch legt als Rapporteur einen schriftlichen Bericht vor.

Eine Verabschiedung der zu erarbeitenden Stellungnahme sowie der berechneten HBM-Werte kann im Umlaufverfahren erfolgen.

TOP 11 N-Ethylpyrrolidon (NEP)

Herr Koch als Rapporteur schätzt die Datenlage zu NEP ebenfalls als gut ein. Der Humanmetabolismus ist ausreichend untersucht, auch zur Toxizität liegen umfangreiche Daten vor. Schlüsselstudie: Entwicklung, Ratte (Saillenfait et al., 2007), NOAEL 50 mg/(kg KG x Tag).

Beschluss: Die HBM-Werte werden verabschiedet unter der Voraussetzung, dass sie rechnerisch richtig sind. Frau Apel übernimmt die rechnerische Prüfung. Die zu erarbeitende Stellungnahme kann im Umlaufverfahren verabschiedet werden. Herr Koch wird gebeten, seinen Rapporteursbericht schriftlich nachzureichen.

Zusätzlich zu den HBM-Werten für NMP und NEP soll aufgrund gleicher Wirkmechanismen und der Tatsache, dass beide Stoffe in der Regel gemeinsam vorkommen, eine kumulative Bewertung erfolgen. Ggf. soll dieser Punkt unter Management angeführt werden.

TOP 12 Vorstellung eines Gutachtens zur HBM-Wert-Ableitung für PFOA und PFOS

Herr Hölzer und Herr Schümann stellten den gegenwärtigen Stand der Literaturrecherche und -auswertung zur Diskussion. Herr Fromme erklärte sich bereit, als Rapporteur für PFOA und PFOS zu fungieren.

TOP 13 Bericht über die Arbeiten zur Deutschen Umweltstudie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen, 2014-2017 (GerES V)

Der Vertrag zur Durchführung der Feldarbeit ist geschlossen. Die Feldarbeit wird nach vorheriger Schulung der MitarbeiterInnen im Januar 2015 beginnen (RKI ist bereits seit September mit der Gesundheitsstudie im Feld). Es werden 167 Studienorte einbezogen. Fragen des Datenschutzes sind geklärt, der Ethikantrag ist genehmigt und die Etablierung der Datenhaltung auf gutem Weg. PFCs und PCBs werden in house gemessen. Die Ergebnisse der Pretests liegen vor. Bis wann die Auswertung erfolgt, ist noch nicht klar.

Die ursprünglich für 2015 geplante internationale HBM-Konferenz wird auf 2016 verschoben.

TOP 14 Bericht über die BMUB-VCI-Kooperation – update

Es befinden sich derzeit 6 Methoden bei der Arbeitsgruppe Analysen in biologischem Material der MAK-Kommission der DFG zur Prüfung (2-MBT, HBCD, NMP, NEP, NP, OP), eine weitere Methode (4-MBC) wird im Herbst 2014 eingereicht.

Drei Methoden sind publiziert (DINCH, DPHP, MDI).

TOP 15 Physiologie-basierte Toxikokinetik-Modellierung – weiteres Vorgehen

Herr Huisinga und Herr Göen werden eine HBM-Wert-Ableitung für Ethoxyethanol vorbereiten, wobei Herr Huisinga den toxikokinetischen Teil, Herr Göen den toxikodynamischen Teil bearbeiten werden. Frau Mangelsdorf und ggf. Herr Heinzow werden im Hinblick auf relevante Literatur unterstützen.

TOP 16 (neu) Fact sheets

Die fact sheets wurden bzgl. ihrer Form korrigiert und werden ab jetzt in der neuen Form verwendet. Frau Apel erarbeitet ein Musterbeispiel und verschickt es an die Mitglieder der HBM-Kommission. Es bestand Einigkeit, dass alle fertiggestellten fact sheets nach 2 wöchiger Frist für Kommentare/Einwände auf der UBA homepage eingestellt werden sollen. Zusätzlich sollen die fact sheets aber auch Bestandteil der Stellungnahmen der Kommission sein.

TOP 17 Ableitung von HBM I - Werten aus BE - Werten

Schlussfolgerunges des Vortrags von Frau Pabel zu anorganischem Arsen:

- ist kanzerogen, nicht direkt genotoxisch, es ist kein Wert für die "sichere" Aufnahme ableitbar, IARC Group 1
- epidemiologische Studien zur Ableitung des BMDL₀₁ (EFSA 2010) sind nicht in der Ableitung des BE für kanzerogene Effekte berücksichtigt
- derzeit liegt keine Datenbasis zur Ableitung eines HBM I-Wertes vor

Wünschenswert wäre es, den BE-Wert für Arsen im Zusammenhang mit der BMDL (EFSA) zu diskutieren. Zudem sollten die Referenzwerte aktualisiert und speziiert werden.

TOP 18 HBM-Werte für die Summe der Phthalate (H. Koch, A. Kortenkamp)

Dieser TOP konnte aus Zeitgründen nicht mehr aufgerufen werden. Herr Kortenkamp wird zur nächsten Sitzung ein englischsprachiges Papier zur Summenbewertung von Phthalaten vorlegen.

TOP 19 Sonstiges

Es wird eine Ergänzung des Grundsatzpapiers für notwendig gehalten, die Stoffwechsel- und kinetisch relevante Parameter, welche für Berechnungen gebraucht werden (z.B. Fettgehalt, Urinvolumen) adressiert. Herr Schümann und Herr Huisinga werden hierzu berichten. Ggf. sollte der Austausch mit der Arbeitsgruppe Hays/Aylward gesucht werden.

Herr Sagunski und Herr Angerer übernahmen die Aufgabe des Rapporteurs für CIT und MIT, Herr Göen für Geraniol und Herr Koch für Diethylhexylterephthalat.

Die Geschäftsstelle wird sich dafür einsetzen, die Stellungnahmen der HBM-Kommission auf der UBA-homepage übersichtlicher einzustellen.

Herr Angerer bedankt sich bei den Mitgliedern und Gästen der Kommission für die geleistete Arbeit und die fruchtbare Diskussion. Insbesondere dankt er Frau Apel für ihre ausgezeichnete und vielfältige Unterstützung der Kommissionsarbeit. Er dankt Frau Kolossa und ihren weiteren Mitarbeitern für die äußerst effiziente Führung der Geschäfte der Kommission und für die freundliche Bewirtung. Er schließt die Sitzung gegen 16:00 Uhr.