

Kurzprotokoll

63. Sitzung der HBM-Kommission (30.03.2022) als Videokonferenz

TOP 1 **Begrüßung, Verabschiedung der Tagesordnung sowie des Protokolls der 62. Sitzung, Termin der nächsten Sitzung**

Das Protokoll in der Fassung vom 28.02.2022 wurde mit einer Anmerkung zu TOP 7 genehmigt.

Von den Sitzungsteilnehmer:innen wurde kein Interessenkonflikt angezeigt.

Nächster Sitzungstermin ist der 14. und 15. Juni in Berlin.

TOP 2 **Bericht der Geschäftsstelle**

Die Abschlusskonferenz des vom UBA koordinierten europäischen HBM-Projektes HBM4EU findet am 27./28. April in Brüssel statt. Die Konferenz wurde als Hybridkonferenz konzipiert, so dass sich angemeldete Gäste digital zuschalten können.

Als Folgeprojekt soll bereits im Mai PARC (European Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals) starten, im Rahmen dessen nicht nur Fragestellungen zu Chemikalien in der Umwelt und zu gesundheitlichen Auswirkungen, sondern auch zur Ökotoxizität bearbeitet werden sollen. PARC wird von der französischen Risikobewertungsbehörde ANSES koordiniert.

Die Jahrestagung der Umweltprobenbank fand am 29.03.22 statt. Hierbei wurden u.a. HBM-Ergebnisse zu Pflanzenschutzmitteln und zu UV-Filtern vorgestellt. Zu GerES VI ist die Pilotphase abgeschlossen, die eigentliche Studie wird nun vorbereitet.

TOP 3 **Bericht der AG Referenzwerte und Beschlüsse gemäß Tischvorlage**

Die HBM-K fasste folgende Beschlüsse

- 1.) Der Vorschlag der AG „Referenzwerte“ zur Ausarbeitung einer Stellungnahme („Standard / Guidelines für die statistische Ableitung von Referenzwerten“) noch in dieser Sitzungsperiode wird begrüßt. In dieser Stellungnahme sollen nichtparametrische Verfahren als Mittel erster Wahl für Konfidenzintervalle, ggf. auch für Tests auf Gruppenunterschiede vorgeschlagen werden. Als Punktschätzer für den Referenzwert ist weiterhin das 95. Perzentil vorgesehen Die Bereichsschätzung für Perzentile soll nach nichtparametrischen Bootstrap Ansätzen mit BCa oder einfachem Perzentilansatz bei ca. 15.000 Durchläufen erfolgen. Als Voraussetzung für die Ableitung von Referenzwerten nach dieser Methode soll eine Mindeststichprobengröße von 80 und eine Vorab-Korrektur systematischer Ausreißer vorgegeben werden. Im Hinblick auf die Anwendung nichtparametrischer Tests zur Beantwortung der Frage, ob Gruppen einzeln betrachtet werden müssen (z.B. für unterschiedliche Lageparameter: Rangsummentest) überzeugt der nur geringe Effizienzverlust gegenüber dem t-Test bei Gültigkeit von dessen Annahmen. Es sollte jedoch besser vorab nach inhaltlichen

Gesichtspunkten entschieden werden, welche Gruppen gesondert betrachtet werden müssen.

- 2.) Die HBM-K schließt sich der Meinung der AG an, dass der letzte Verfahrensschritt im Referenzwert-Ableitungsverfahren, die Festlegung auf genau einen Wert innerhalb des Konfidenzintervalls für das 95. Perzentil, genauer beschrieben werden muss. Dieser letzte Schritt sollte ebenfalls nachvollziehbar sein und nach wohl formulierten Regeln zu einem eindeutigen Wert führen.

TOP 4 Ableitung eines HBM-I-Wertes für 2,6-tert-butyl-p-kesol (BHT) – Details vorliegender Kinetikstudien

Als Voraussetzung für die Ableitung eines HBM-I-Wertes für BHT (aus dem ADI von 0,25 mg/kg KG/d) war die Festlegung der Höhe des Ausscheidungsfaktors für den Expositions-Biomarker BHT-Säure erforderlich. Hierzu sollten vier weitere Studien, die sich mit dem Metabolismus und der Ausscheidung von BHT beim Menschen und bei der Ratte befassen, ausgewertet werden (Daniel et al., 1967¹, 68²; Wiebe et al., 1978³; Verhagen et al., 1989⁴).

Es zeigte sich, dass sich Mensch und Ratte deutlich hinsichtlich des Metabolismus, der Ausscheidungswege und der Toxikokinetik unterscheiden. Bei der Ratte erfolgt ein großer Teil der Ausscheidung über die Faeces, BHT-Säure wird mit dem Urin hauptsächlich als freie Säure ausgeschieden.

Beim Menschen werden ca. 50% der oral verabreichten BHT-Dosis innerhalb von 24h mit dem Urin ausgeschieden. Hierbei ist die BHT-Säure nicht der Hauptmetabolit. Außerdem wird die BHT-Säure vornehmlich in konjugierter Form ausgeschieden.

Nur die Publikation von Verhagen et al. (1989) erlaubt eine Quantifizierung der Ausscheidungsrate für den Parameter BHT-Säure (Summe von freier und konjugierter BHT-Säure). Die Ausscheidungsrate beträgt 2,6 % ($F_{ue} = 0,026$) und stellt den Mittelwert aus Untersuchungsergebnissen von 2 Probanden dar. Es wird aus der Publikation nicht deutlich, aus welchen Gründen bei nur 2 von 7 Probanden der Urin analysiert wurde und was die Gründe für die Auswahlentscheidung waren.

Mit dem molaren Ausscheidungsfaktor F_{ue} von 0,026 und einem zusätzlichen Unsicherheitsfaktor von 2 aufgrund der geringen Probandenzahl lässt sich unter Berücksichtigung des Molmassenverhältnisses von BHT-Säure und BHT sowie dem körpergewichtsbezogenen Urinvolumen folgender HBM-I-Wert für Erwachsene berechnen:

$$\text{HBM-I} = 0,25 \text{ mg/kg KG/d} \times 0,026 \times (252,35 / 220,36) : 0,02 \text{ L/kg KG/d} : 2 = 0,186 \text{ mg/L} = 186 \text{ } \mu\text{g/L}$$

Die Kommission beschließt einen gerundeten HBM-I-Wert für BHT (Metabolit BHT-Säure) in Höhe von 190 $\mu\text{g/L}$ für Erwachsene, eine Ableitung eines HBM-I-Wertes für Kinder wird aufgrund der Unsicherheiten in der Datenlage nicht vorgenommen.

¹ Daniel JW, Gage JC, Jones DI, Stevens MA (1967) Excretion of butylated hydroxytoluene (BHT) and butylated hydroxyanisole (BHA) by man. Food Cosmet Toxicol, 5(4): 475-9.

² Daniel JW, Gage JC, Jones DI (1968) The metabolism of 3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxytoluene in the rat and in man. Biochem J, 106(4): 783-90.

³ Wiebe LI, Mercer JR, Ryan AJ (1978) Urinary metabolites of 3,5-di-(1-[13C]methyl-1-methylethyl)4-hydroxytoluene (BHT-13C) in man. Drug Metab Dispos, 6(3): 296-302.

⁴ Verhagen H, Beckers HHG, Comuth PAWV et al. (1989). Disposition of single oral doses of butylated hydroxytoluene in man and rat. Fd Chem Toxi 27(12), 765-772

TOP 5 Ableitung von HBM-Werten für Deltamethrin und Cyfluthrin

Über verschiedene Gremien hinweg besteht Konsens, dass der NOAEL von 1 mg/kg KG/d für Deltamethrin aus Studien mit wiederholter Verabreichung an Hunden und Ratten (Effekte beim LOAEL: verringertes Körpergewicht, Lebertoxizität, Verhaltensauffälligkeiten) nicht in Frage gestellt werden muss.

Der hieraus abgeleitete ADI von 0,01 mg/kg KG/d bildet die Grundlage für die von der HBM-Kommission festgelegten HBM-I-Werte von 90 µg/L DBCA⁵ (Kinder) bzw. 130 µg/L DBCA (Erwachsene).

Ergebnisse von 2 Untersuchungsreihen an Kindergartenkindern aus NRW (jeweils 250 Kinder) in den Jahren 2014/15 und 2017/18 zeigen, dass alle Kinder Konzentrationen des spezifischen Deltamethrin-Metaboliten DBCA im Urin unterhalb des HBM-I-Wertes aufwiesen. Beim unspezifischen Metaboliten 3-PBA⁶ hingegen gab es Überschreitungen des Wertes der analog zum HBM-I für DBCA kalkuliert wurde (13 µg 3-PBA /L).

Die Abstimmung zur HBM-Wert-Ableitung für Cyfluthrin erfolgt im Schriftverfahren.

Das BfR stellte einen im Rahmen von HBM4EU erarbeiteten Screening-Ansatz vor, um die Gesamtexposition gegenüber solchen Pyrethroiden zu bewerten, die 3-PBA bilden. Hierbei wird ein Screening-Wert berechnet, dem die höchste Toxizität und die geringste Ausscheidungsrate aller Pyrethroide zugrunde liegt.

Die HBM-K berechnet HBM-Werte nur für spezifische Metaboliten.

TOP 6 Bericht zur Auftaktsitzung der AG Mischungstoxizität

Es wurde berichtet, dass sich die AG darauf verständigt hat, zunächst die verschiedenen Ansätze zur Bewertung einer Exposition gegenüber Chemikalienmischungen gegenüberzustellen (z.B. gewichtete Toxizitätsdaten, Hazard-Index Approach, mit Hilfe eines MAF (mixture assessment factor) korrigierte Beurteilungswerte) und mit diesem Kenntnisstand dann ein Konzept zur Beurteilung von HBM-Ergebnissen für Stoffmischungen, zunächst am Beispiel der Phthalate, zu erarbeiten.

TOP 7 Vorgehen bei Veröffentlichungen der HBM-K

Es wird vom UBA ausdrücklich gewünscht, dass neben Publikationen in deutscher Sprache, die für den öffentlichen Gesundheitsdienst relevant sind, auch Veröffentlichungen in englischer Sprache erfolgen, um die Arbeit der HBM-Kommission auch international sichtbar zu machen. Die HBM-Kommission begrüßt dies. In der Sitzung wurde hierzu das formale Prozedere, u.a. der zukünftigen Regelung zu Autorenschaften, abgestimmt.

⁵ DBCA: (3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanoic acid), spezifischer Metabolit für Deltamethrin

⁶ 3-PBA: 3-phenoxybenzoic acid, unspezifischer Metabolit