

Kurzprotokoll

67. Sitzung der HBM-Kommission am 18./19.04.2023

TOP 1 Begrüßung, Verabschiedung des Protokolls der 66. Sitzung sowie der Tagesordnung

Die Vorsitzende begrüßte die Sitzungsteilnehmer:Innen zu dieser letzten Sitzung der Berufungsperiode 2020 bis 2023 und bat um Mitteilung, ob ein Interessenkonflikt zwischen der Kommissionsarbeit und anderen Aktivitäten bestünde. Dies war nicht der Fall. Das Protokoll in der Fassung vom 27.01.2023 wurde angenommen. Der geplanten Tagesordnung wurde zugestimmt.

TOP 2 Bericht der Geschäftsstelle

Aktuelle Veröffentlichungen zum HBM unter Beteiligung von UBA-Kolleg:Innen wurden der HBM-Kommission zur Kenntnis gegeben:

Ergebnisbericht zum HBM-Teil von GerES V (UBA-Text):

[Deutsche Umweltstudie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen 2014–2017 \(GerES V\) | Umweltbundesamt](#)

Ergebnisse zum zeitlichen Trend der Exposition gegenüber Ethoxyquin basierend auf Messergebnissen von Umweltprobenbank (UPB)-Proben:

<https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.107781>

Ergebnisse zum zeitlichen Trend der Exposition gegenüber 4-Methylbenzylidencampher (4-MBC) basierend auf Messergebnissen von UPB-Proben:

<https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.115833>

Bewertung der Langzeitexposition gegenüber Blei in vier europäischen Ländern anhand von PBPK-Modellen:

<https://doi.org/10.1007/s12403-023-00535-2>

Ergebnisse der HBM4EU aligned studies:

<https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2023.114119>

TOP 3 Abschließende Diskussion des Manuskriptes zum HBM-Referenzwert-Konzept

Die AG „Referenzwerte“ hat ein Manuskript zum Konzept der Ableitung von HBM-Referenzwerten in englischer Sprache erstellt, das das entsprechende R Skript und alle nach dem neuen Konzept aus den GerES V- Daten abgeleiteten Referenzwerte enthält. Darüber hinaus wurde die Qualitätssicherung dokumentiert. Das Manuskript wurde in Vorbereitung der 67. Sitzung im Umlaufverfahren kommentiert. Die nach Einarbeitung aller Kommentare noch offenen Punkte wurden abschließend diskutiert und geklärt. Mittlerweile ist das Manuskript publiziert und kann unter folgendem Link abgerufen werden: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2023.114236>

TOP 4 Erneute Befassung mit Octocrylen (2-Ethylhexyl 2-Cyano-3,3-diphenylacrylate - CAS Nr. 6197-30-4) und Beschluss zu HBM-Werten

Octocrylen (OC) wird als UV-Filter in Sonnenschutzmitteln oder auch als Photostabilisator in weiteren Produkten verwendet. Im Rahmen der BMUV-VCI Kooperation wurde für Octocrylen eine sensitive HBM-Methode entwickelt. Die Metaboliten CPAA (2-cyano-3,3-diphenylacrylic acid) und DOCCA (2-(carboxymethyl)butyl 2-cyano-3,3-diphenyl acrylate oder auch dinor OC carboxylic acid) stellen geeignete Expositions-Biomarker dar, für die jeweils separate HBM-I- und HBM-II-Werte abgeleitet werden sollten. Daten zum humanen Metabolismus und zur Kinetik von Octocrylen liegen vor. Im Nachgang zur 66. Sitzung der HBM-Kommission sollten die Datenlage zur Toxizität von Octocrylen sowie die Stellungnahmen des SCCS und der ECHA nochmals im Detail gesichtet werden, um dann die Schlüsselstudie und die Ausgangswerte für die HBM-Wert-Ableitung festzulegen. Es wurde beschlossen, die orale erweiterte 1-Generationen-Studie zur Reproduktionstoxizität (EOGRTS) an der Ratte als Schlüsselstudie heranzuziehen und den NOAEL von 153 mg/kg KG/d für die HBM-I-Wert-Ableitung sowie den LOAEL von 534 mg/kg KG/d für die HBM-II-Wert-Ableitung zu verwenden. NOAEL und LOAEL beziehen sich auf systemische Toxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität (verringerte Körpergewichte in P- und F1-Generation, verringerte Anzahl an Implantationen und verringerte Anzahl lebender Nachkommen, verringerte Gewichtszunahme in der F1-Generation). Die Geschäftsstelle wird die abschließende Bearbeitung und anschließende Veröffentlichung der Stellungnahme im Bundesgesundheitsblatt vornehmen.

TOP 5 Bericht der AG Mischungstoxizität

Nach Sichtung der Literatur zur Dosisadditivität beschäftigte sich die AG „Mischungstoxizität“ am Beispiel der Phthalate mit dem „Mixture Assessment Factor“ (MAF) zur Korrektur von Expositionsgrenzwerten (z.B. Referenzdosen, ADI, TDI) nach unten sowie dem „Mixture Allocation Factor“ (MAF) zur Korrektur der Indexwerte bei der Risikobewertung (Risk Quotient = 1, Risk Quotient = 0,1; 0,01 etc.).

Ein wissenschaftlich fundierter, datengestützter Ansatz zur Bemessung eines MAF erfordert umfassende Informationen über relevante Expositionsszenarien. MAFs ändern sich mit der Anzahl der in die Bewertung einbezogenen Chemikalien. Die Arbeiten zur Mischungstoxizität sollen in der nächsten Berufenungsperiode weitergeführt werden.

TOP 6 BfR-Studie zur quantitativen Ermittlung der Kreatinin-Ausscheidung in Abhängigkeit vom Ernährungsverhalten

Es wurde eine BfR-Studie zur quantitativen Ermittlung der Kreatinin-Ausscheidung in Abhängigkeit vom Ernährungsverhalten der untersuchten Probanden (Veganer und Omnivoren) vorgestellt. Hierbei zeigte sich bei den Omnivoren eine höhere Kreatinin-Ausscheidung mit dem Urin als bei den Veganern (Median 1,51 vs. 1,21 g/24 h, $p = 0,009$), die auf den Verzehr von Fleisch und Fisch als exogene Kreatininquellen zurückzuführen sein könnte. Wissenschaftler sollten sich des Risikos von Fehlinterpretationen bewusst sein, wenn Biomarker-Messungen in Punkturin um Kreatinin bereinigt werden. Die Publikation findet sich hier: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2023.114142>
Die Daten zur täglichen Urinausscheidung wurden von der HBM-Kommission bei der Aktualisierung der Default-Werte für körpergewichtsbezogene Urinausscheidungsraten berücksichtigt (siehe auch TOP 11).

TOP 7 Mitteilung der GerES VI Ergebnisse – Fragen des UBA an die HBM-Kommission

Die Datenerhebung zu GerES VI wird von Mai 2023 bis Juli 2024 erfolgen. In 150 Orten in ganz Deutschland werden dann Erwachsene im Alter von 18 bis 79 Jahren befragt und u.a. Urin- und Blutproben für Schadstoffanalysen genommen. Im Nachgang werden die Teilnehmenden über die

Höhe ihrer Schadstoffbelastung informiert. Zur Einordnung der Messergebnisse werden HBM-Referenzwerte und/oder gesundheitsbezogene HBM-Werte herangezogen. Bestehende Fragen in Bezug auf die Kommunikation von HBM-Wert-Überschreitungen konnten geklärt werden.

TOP 8 Erneute Befassung mit (λ) Cyhalothrin

Im Nachgang zur 64. Sitzung der HBM-Kommission wurden noch offene Fragen zur HBM-Wert-Ableitung für Cyhalothrin geklärt. Als Basis für die Ableitung eines HBM-I-Wertes für den Metaboliten CIF3CA (cis-3-(2-Chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-enyl)-2,2-dimethyl-cyclopropanecarboxylic acid) soll der ADI-Wert für gamma-Cyhalothrin dienen, der auf einem NOAEL für Effekte bei Nachkommen in einer Mehrgenerationenstudie basiert. Es ist jedoch zu beachten, dass ADI- oder RfD-Werte auf der Grundlage akuter neurotoxischer Wirkungen in ähnlicher Größenordnung liegen würden, so dass der HBM-I-Wert auch den Schutz der allgemeinen Bevölkerung vor neurotoxischen Wirkungen von gamma-Cyhalothrin impliziert und somit für alle Gruppen in der Allgemeinbevölkerung, auch Kinder, begründbar ist. Nach vorhandener Datenlage würde ein HBM-II-Wert für gamma-Cyhalothrin auf Basis des LOAEL der Mehrgenerationenstudie eine Metaboliten-Konzentration darstellen, deren einmalige Überschreitung bereits akute neurotoxische Effekte bewirken kann. Damit würde der HBM-II-Wert sein Schutzziel verfehlen und wird deshalb nicht abgeleitet.

TOP 9 Benzol – Dosisdeskriptor der inneren Belastung

In Anwendung des Konzeptes der HBM-Kommission zur Bewertung von Karzinogenen wurde von der AG „Bewertung von Karzinogenen im HBM“ der Dosisdeskriptor für Benzol abgeleitet und beispielhaft auf die GerES V- und UPB-Daten angewendet. Für die Berechnung des zusätzlichen theoretischen Lebenszeitkrebsrisikos wurde u.a. ein Kinderfaktor berücksichtigt, wie dies auch die U.S. EPA vorsieht. Ergänzend wurde eine Unsicherheitsanalyse vorgenommen, die die Parameter Geschlecht, Alter, Körpergewicht, Atemvolumen, Benzol-Absorption (in % der Dosis), Urinvolumen pro kg Körpergewicht und pro Tag sowie den Urin-Exkretionsfaktor (Fue) in den Blick nimmt. Die Benzol-Absorption durch Erwachsene ist bereits in dem verwendeten Fue berücksichtigt. Da der Fue aber aus Arbeitsplatzstudien abgeleitet wurde, bleiben Unsicherheiten des Modell-Szenarios in Bezug auf die Kinder. Diese haben ein höheres Verhältnis der Lungenoberfläche zum Körpergewicht und somit ein höheres körperlernormiertes Atemvolumen. Außerdem besteht für Kinder aufgrund des höheren Körperoberflächen-Gewichtsverhältnisses ein höheres Expositionsrisiko über den dermalen Pfad. Bezüglich der körperlernormierten Urinausscheidungsmenge [ml/kg KG/d] haben Zeit-Trend-Analysen von Daten der Umweltprobenbank ergeben, dass der Default-Wert für das Urinvolumen der Erwachsenen auf 30 ml/kg KG/d heraufgesetzt werden muss (siehe auch TOP 11). Für Kinder gibt es bisher keine neuen Daten, hier soll, wie gehabt, ein Wert von 30 ml/kg KG/d verwendet werden. Interindividuelle und auch geschlechtsspezifische Variationen der körperlernormierten Urinausscheidungsmenge [ml/kg KG/d] wurden – wie auch sonst bei der HBM-Wert-Ableitung - weder für Erwachsene noch für Kinder berücksichtigt, so dass hier ebenfalls Unsicherheiten bestehen. Auf diese Punkte sollte im Manuskript ebenso eingegangen werden wie auf die Frage, wie sich die Kreatinin-Normierung auswirkt. Darüber hinaus sollte genauer dargelegt werden, wie der Fue festgelegt worden ist, dieser Parameter zeigt eine hohe Dosisabhängigkeit und erhebliche interindividuelle Variation. Schließlich wurde empfohlen, Schwangere wegen der hohen Plazenta-Gängigkeit von Benzol und wegen des Schädigungsrisikos des Fötus (Maxwell et al. 2023) von der Risikobewertung auszuschließen.

TOP 10 Acrylamid – Dosisdeskriptor der inneren Belastung

Es wurde ein detaillierter Überblick zum toxikologischen Profil von Acrylamid gegeben, insbesondere zu den Annahmen verschiedener Gremien über den Wirkmechanismus. Auf Basis der US EPA (2010) Schätzung des Lebenszeitrisikos für eine Bevölkerung mit einer

Standardlebenserwartung von 70 Jahren und kontinuierlicher Exposition lässt sich zwar ein quantitativer Dosisdeskriptor der inneren Exposition berechnen, allerdings hat die Senatskommission für Lebensmittelsicherheit (SKLM) der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) kürzlich Argumente für eine aktualisierte Risikobewertung der ernährungsbedingten Exposition gegenüber Acrylamid vorgelegt, die sich auf eine kritische Überprüfung der für die Exposition bei niedrigen Dosen relevanten wissenschaftlichen Erkenntnisse stützt. Die SKLM kommt zu dem Schluss, dass genotoxische Wirkungen, die zu Karzinogenität führen, unwahrscheinlich sind, solange ein angemessener Expositionsgrenzwert für Acrylamid nicht überschritten wird. Aufgrund der Gesamtheit der Erkenntnisse hält es die SKLM für wissenschaftlich gerechtfertigt, eine tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (TDI) als gesundheitsbezogenen Richtwert abzuleiten. Diese neuen Erkenntnisse müssen in die weiteren Überlegungen zur Bewertung von HBM Ergebnissen für die Acrylamid-Biomarker einbezogen werden.

TOP 11 Diskussion der Default-Werte für körpergewichtsbezogene Urinausscheidungsraten

Nach Sichtung und Bewertung der Daten der Umweltprobenbank von jungen Erwachsenen im Alter 20-30 Jahren beschloss die HBM-Kommission die bislang angewandten Standardwerte (Defaults) für die körpergewichtsnormierte Urinausscheidung [ml/kg KG/d] in der erwachsenen Gesamtbevölkerung zu revidieren. Aus den Daten ergibt sich, dass junge Erwachsene heutzutage eine höhere körpergewichtsnormierte Urinausscheidung [ml/kg KG/d] haben. Dies konnte auch in der Studie von Abraham et al. (2023) für ältere Erwachsene gezeigt werden (siehe TOP 6). Es wurde deshalb ein am Median der Werte für junge Erwachsene orientierter Default für alle Erwachsenen von 30 ml/kg KG/d festgelegt. Für Kinder gilt der bisherige Default von ebenfalls 30 ml/kg KG/d vorläufig weiter. Die HBM-Kommission bittet das UBA, sich weiterhin für die Schaffung verbesserter Datengrundlagen für Kinder und Jugendliche sowie für ältere Erwachsene einzusetzen.

TOP 12 Verschiedenes

Es wurde auf die sogenannte COPLANT-Studie (COhort on PLANT-based Diets) hingewiesen, die 2023 startet. Es handelt sich um eine Kohortenstudie zu pflanzenbasierter Ernährung im deutschsprachigen Raum, an der neben dem Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) das Max Rubner-Institut (MRI), das Forschungsinstitut für pflanzenbasierte Ernährung (IFPE), und fünf universitäre Partner - Christian-Albrechts-Universität Kiel, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Universität Regensburg - beteiligt sind. Deutschlandweit sollen ca. 6.000 Frauen und Männer im Alter von 18-69 Jahren untersucht werden mit dem Ziel, neue Erkenntnisse zu den Vor- und Nachteilen pflanzenbasierter Ernährungsformen zu gewinnen.

TOP 13 Rückschau und Ausblick auf die nächste Sitzungsperiode

Die HBM-Kommission hat in der Berufungsperiode 2020 bis 2023 zahlreiche Themen bearbeitet und erfolgreich abgeschlossen. So hat die HBM-Kommission das Konzeptpapier zur Bewertung von Karzinogenen sowohl deutschsprachig als auch englischsprachig veröffentlicht und auf zwei wissenschaftlichen Fachtagungen vorgestellt. Die Diskussion für das erste Anwendungsbeispiel Benzol ist weitgehend abgeschlossen, so dass nach Einarbeitung eines Kapitels zur Unsicherheitsanalyse die Veröffentlichungen auf Deutsch und Englisch vorbereitet werden können.

Im September 2022 hat die HBM-Kommission im Bundesgesundheitsblatt den Schwerpunkt „HBM“ mit eigenem Editorial und mehreren Beiträgen im gestaltet.

HBM-Werte wurden für 7 Substanzen (Deltamethrin, Cyfluthrin, lambda-Cyhalothrin, 2,6-tert-butyl-p-kesol (BHT), Octisalol, DEHA und Octocrylen) abgeleitet.

Außerdem hat die Arbeitsgruppe ‚Referenzwerte‘ das bisherige Referenzwertkonzept komplett inhaltlich und methodisch überarbeitet und mit dem UBA ein Verfahren entwickelt, wie zukünftig Referenzwerte auch in größerem Maßstab (z.B. für die GerES-Studien) qualitätsgesichert und zeitnah abgeleitet werden können. Das neue Konzept wurde auf den kompletten GerES V-Datensatz angewandt, für den nun 390 Referenzwerte für 77 der 107 gemessenen Stoffe für Jungen und Mädchen im Alter von 3-11 und 12-17 Jahren abgeleitet worden sind. Das Konzept wurde zusammen mit den neuen Referenzwerten im International Journal of Hygiene and Environmental Health (IJHEH) veröffentlicht.

Auf Basis der Auswertung von Daten der Umweltprobenbank hat die HBM-Kommission darüber hinaus einen aktualisierten Default-Wert für das Urinvolumen von Erwachsenen von 30 ml/kg KG und Tag festgelegt, der künftig für Berechnung der HBM-Werte Verwendung finden soll. Da der Default-Wert für Erwachsene nun den gleichen Wert wie der der Kinder hat, wird es ab sofort nur noch einen HBM-Wert für Kinder und Erwachsene geben (zumindest bis neuere Daten für Kinder vorliegen). Hierzu soll möglichst zeitnah eine Publikation (ebenfalls deutsch- und englischsprachig) erfolgen.

Das ebenfalls begonnene Thema der Bewertung von Mischexpositionen im HBM soll in der nächsten Berichtsperiode schwerpunktmäßig bearbeitet werden. Darüber hinaus soll das Thema der Risikokommunikation erneut aufgegriffen werden.

Allen Mitgliedern und Gästen sei an dieser Stelle nochmals herzlich für Ihre Mitarbeit und Unterstützung gedankt!