

Kurzprotokoll der 55. Sitzung der Kommission Human-Biomonitoring des Umwelt- bundesamtes am 16./17. April 2018 in Berlin

1. Sitzungstag

TOP 1 Begrüßung und Termine der nächsten Sitzungen

Für die nächsten zwei Sitzungen wurden folgende Termine festgelegt:

56. Sitzung: 20. und 21. November 2018

57. Sitzung: 07. und 08. Mai 2019

TOP 2 Verabschiedung der Tagesordnung

Die Tagesordnung in der Fassung vom 27.03.2018 wurde mit kleineren Änderungen angenommen. Diese Änderungen sind im vorliegenden Protokoll berücksichtigt.

TOP 3 Genehmigung des Protokolls der 54. Sitzung

Das Protokoll der 54. Sitzung in der Fassung vom 23.03.2018 wurde genehmigt.

TOP 4 Bericht der Geschäftsstelle

Es wurde über laufende und geplante Projekte berichtet, die unter Verwendung von Human-Proben der Umweltprobenbank durchgeführt werden (sollen). Außerdem wurde berichtet, dass das UBA in Zusammenarbeit mit ANSES im Rahmen des Projektes HBM4EU ein Dokument zur Ableitung eines sog. HBM guidance values für Di-n-butylphthalat (DnBP) erstellt hat, welches die auf der 54. Sitzung vom UBA dargestellten Aspekte berücksichtigt. Dieses Dokument wird zur Kommentierung herumgeschickt.

Es wurde außerdem über die 18. Sitzung des BMU-VCI Expertenkreises vom Januar 2018 berichtet und ein Überblick über den Stand der Methodenentwicklung gegeben.

TOP 5 Aktuelles zu GerES V

Es wurde ein Überblick über alle Substanzen gegeben, die im Rahmen von GerES V in das Human-Biomonitoring einbezogen werden. Allgemeine Informationen finden sich unter: <https://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/belastung-des-menschen-ermitteln/umwelt-survey/5-umwelt-survey-von-2013-bis-2016#textpart-1>

TOP 6 Aktueller Stand der Arbeiten in der Projektgruppe zur HBM-II-Wert-Ableitung für PFOA und PFOS innerhalb der AG Epidemiologie/ HBM-II-Wert-Ableitung

Hinweis: Seit April 2018 ist die ausführliche Stellungnahme der HBM-Kommission zur HBM-I-Wert-Ableitung für PFOA und PFOS publiziert und unter folgendem Link abrufbar:

https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/355/dokumente/2018_stellungnahme_hbm-kom_zu_hbm-i-werten_fuer_pfoa_und_pfos.pdf

Am Beispiel der Effekte „Erhöhung der Harnsäure-Konzentration im Serum“, „Verringerung des Geburtsgewichtes“ und „erhöhter LDL-Cholesterin-Spiegel im Serum“ wurde anhand von aggregierten Literatur-Daten sowie NHANES-Daten die Frage erörtert, wie die jeweils kritische Effektgröße methodisch ermittelt werden kann. Es wurde gezeigt, dass die Methodik der wechselseitig prüfenden Reanalyse von Survey- und Literaturdaten funktioniert und Basisraten (keine bzw. geringe Exposition) sowie Angaben zum Risikoanstieg mit höherer Körperlast liefert. Die Höhe des substanzassoziierten Anstiegs muss vor dem Hintergrund der Adversität, der Behandlungskonsequenz und der assoziierten Risiken bewertet werden. Zur gesundheitsbezogenen Einordnung ausgewählter Indikatoren bieten sich die entsprechenden Normwerte der medizinischen Fachgesellschaften sowie die Klassifikation nach ICD-10/WHO an.

TOP 7 Sensibilisierende Stoffe

7.1 Bericht der AG „Bewertung sensibilisierender Stoffe“ und Diskussion

Es wurde die Bewertung sensibilisierender Stoffe durch die MAK-Kommission vorgestellt und Voraussetzungen für eine weitere Befassung der HBM-Kommission mit der Bewertung des Endpunktes „Sensibilisierung“ diskutiert. Hierfür muss im Wesentlichen geklärt werden, inwieweit im Falle von Sensibilisierung die innere Konzentration eines Biomarkers überhaupt relevant ist und ob es für die äußere Belastung ein inneres Korrelat gibt.

7.2 Sensibilisierung in verschiedenen regulatorischen Kontexten – Wann gilt ein Stoff als sensibilisierend und welche Konsequenzen hat dies?

Im Anschluss an eine allgemeine Darstellung der allergischen Reaktionen vom Sofort-Typ (Typ I) und verzögerten Typ (Typ IV) wurden verschiedene Tests zum Nachweis einer sensibilisierenden Wirkung vorgestellt und deren Verwendung und Aussagekraft geschildert. Der derzeit bevorzugte Lokale Lymphknotentest (LLNT) an der Maus ergibt zwar einen relativen Wert für die sensibilisierende Potenz eines Stoffes und erlaubt so eine grobe

Klassifizierung, ist aber nicht für alle Stoffklassen geeignet (falsch positiv bei z.B. Ölsäure, Linolsäure und falsch negativ bei Metallionen wie z.B. Nickel).

Mit dem „NESIL-Konzept“ (No Expected Sensitization Induction Level) ist ein Verfahren zur quantitativen Risikobewertung für dermale Sensibilisierung beim Menschen vorhanden. Hierbei wird - in Analogie zur klassischen Risikobewertung für systemische Wirkungen – zunächst geprüft, ob sich ein No-Observed Effect Level als Ausgangspunkt ermitteln lässt (z.B. EC3 aus LLNT oder auch Ergebnisse eines humanen Patch Tests), dieser Wert wird als Flächendosis angegeben [μg Substanz/ cm^2 Hautfläche/Tag]. Er wird dann mit einem Sensibilisierungs-Assessment-Faktor (SAF) beaufschlagt, der die interindividuelle Variabilität, die Zusammensetzung des Produktes im Vergleich zur getesteten Formulierung sowie den Gebrauch des Produktes (z.B. reduzierte Hautbarriere nach Rasur) berücksichtigt. In speziellen Fällen müssen auch Interspezies-Unterschiede im Hautmetabolismus in Betracht gezogen werden. Als Ergebnis wird das „Akzeptable Exposurelevel (AEL)“ erhalten ($\text{AEL} = \text{NESIL} / \text{SAF}$), welches sich, wie beschrieben, auf eine äußere Konzentration bezieht.

TOP 8 HBM-Untersuchungen zu Pestizidmetaboliten im Urin 2- bis 6-jähriger Kinder aus Nordrhein-Westfalen

Es wurden Ergebnisse einer einmaligen Analyse von Kinder-Spot-Urinproben aus NRW vorgestellt. Dabei zeigte sich, dass die Kinder deutlich höher mit Organophosphaten als mit Pyrethroiden belastet waren. Den größten Anteil an gemessenen Metaboliten stellten die unspezifischen Metaboliten Dimethylphosphat (DMP) und Dimethylthiophosphat (DMTP). Dennoch waren die gemessenen Konzentrationen an Organophosphat-Metaboliten im Vergleich zum Kinderumweltsurvey 2003/06 niedriger als die dort gemessenen. Die Belastung der Kinder mit Glyphosat war den Ergebnissen der vorgestellten Studie zufolge von untergeordneter Bedeutung. Für einige Pestizide mit spezifischen Metaboliten (Chlorpyrifos, Deltamethrin und Glyphosat) wurde ausgehend von der gemessenen Konzentration im Urin die tägliche Aufnahme zurückgerechnet. Dieser Wert wurde dann jeweils dem entsprechenden ADI gegenübergestellt. Im Ergebnis lag die tägliche Aufnahme für Deltamethrin und Glyphosat deutlich unter dem ADI, bei Chlorpyrifos gab es Überschreitungen.

Für den im Urin nachweisbaren spezifischen Metaboliten des Thiophosphorsäureesters Chlorpyrifos, das 3,5,6-Trichlor-2-pyridinol (TCPy), haben Sean Hays (Summit Toxicology) und andere mittels eines PBPK/PD Modells einen sog. Biomonitoring Guidance Value (BGV) abgeleitet. Die HBM-Kommission wird prüfen, ob sich diese Arbeit als Grundlage für eine HBM-I-Wert-Ableitung eignet.

TOP 9 **Beschluss neuer Blei-Referenzwerte für Erwachsene**

Ab sofort gelten für Blei im Blut von Erwachsenen folgende Referenzwerte:

Frauen: 30 µg/L

Männer: 40 µg/L

Die Begründung hierzu wird vor Veröffentlichung im BGBL nochmals überarbeitet. Hierbei sollen die Streufaktoren adressiert werden und bzgl. des Rauchverhaltens ein ergänzender Satz eingefügt werden, der darauf hinweist, dass Raucher einen höheren Wert haben können.

TOP 10 **Neubewertung von Quecksilber - Aktualisierung der HBM-Werte für Quecksilber auf Basis des TDI der EFSA**

Wesentliche Inhalte der EFSA-Bewertung von Quecksilber aus dem Jahr 2012 und deren mögliche Verwendung für eine HBM-Wert-Aktualisierung sollen auf der 56. Sitzung der HBM-Kommission vorgestellt werden.

TOP 11 **Handhabung öffentlich / der HBM-Kommission nicht zugänglicher Literatur bei HBM-Wert-Ableitungen**

Sollten zu Studien, die die Industrie durchgeführt hat und die für eine Stoffbewertung relevant sind, nur Zusammenfassungen vorliegen, kann es sinnvoll sein, diese Studien im Original einzusehen. Auf diese Weise könnte das Vertrauen in die veröffentlichten Daten verbessert werden. UBA wird mit einem Vorschlag zur Änderung der Geschäftsordnung der HBM-Kommission an den VCI herantreten, um eine vertrauliche Einsichtnahme der HBM-Kommission in nicht veröffentlichte Studien zu ermöglichen. Studien, die von Auftragnehmern des UBA oder Mitgliedern der HBM-Kommission vertraulich eingesehen wurden, sollten in den Stellungnahmen der HBM-Kommission entsprechend ausgewiesen werden.

TOP 12 **Bericht der AG „Bewertung kanzerogener Stoffe“ und Diskussion**

Es bestand Einigkeit, dass krebserzeugende Substanzen, für die mit ausreichender Sicherheit eine Wirkschwelle anzunehmen ist, nach dem Konzept der HBM-Werte bewertet werden sollen. Für die Bewertung genotoxischer Kanzerogene, für die keine sichere innere Konzentration angegeben werden kann, wurden verschiedene Bewertungsmöglichkeiten wie der Vergleich gemessener innerer Konzentrationen mit einem Referenzwert, die Umrechnung gemessener innerer (Biomarker-) Konzentrationen in externe Konzentrationen mit anschließender Zuordnung eines Risikos und die Bestimmung eines Margin of internal Exposure (MoE) diskutiert.

Es wurde die Notwendigkeit gesehen, für wichtige Substanzklassen aus regulatorischen Gründen ein Risiko auf Bevölkerungsebene zu benennen. Ein solcher Ansatz ist jedoch nicht für eine individuelle Beratung geeignet. Entscheidungen zur Akzeptabilität von Risiken müssen aus Sicht der HBM-Kommission im gesellschaftlichen Diskurs getroffen werden. Somit wird von der HBM-Kommission eine deskriptive Beschreibung eines Risikos nach Umrechnung gemessener interner Konzentrationen genotoxischer Kanzerogene in externe Konzentrationen favorisiert.

TOP 13 BMUB-VCI - Kooperation

13.1 Vorstellung und Diskussion des Stoffdossiers zu Octisalal (Ethylhexylsalicylat, EHS)

Es wurden Überarbeitungsvorschläge an den Autor des Stoffdossiers weitergegeben.

13.2 Vorstellung und Diskussion des Stoffdossiers zu Climbazol

Obwohl Climbazol hauptsächlich in Kosmetika zum Einsatz kommt, fehlen wirkungsbezogene Daten bei wiederholter dermaler Exposition. Aufgrund fehlender toxikokinetischer Daten ist derzeit eine Ableitung von HBM-Werten noch nicht möglich. Eine erneute Befassung der HBM-Kommission erfolgt bei Vorliegen geeigneter toxikokinetischer Daten.

Bezüglich des Gutachtens wird gewünscht, dass die Bewertung der einzelnen Studien noch genauer erfolgt und geprüft wird, ob tatsächlich alle wesentlichen Endpunkte adressiert wurden.

13.3 Stand zu Butylhydroxytoluol (BHT) und Lysmeral

Die Finanzierung der kleinen Metabolismusstudie zu BHT muss noch geklärt werden.

Das Scientific Committee on Consumer Safety der EU Kommission hat mit Beschluss vom Dezember 2017 festgestellt, dass ein genotoxisches Potential von Lysmeral anhand der vorgelegten Daten nicht ausgeschlossen werden kann. Diese Frage muss geklärt werden, um zu entscheiden, ob eine HBM-Wert-Ableitung überhaupt möglich ist.

13.4 Populationsmonitoring zu ausgewählten Stoffen der BMU-VCI - Kooperation

Die Methode zur Analyse von OC (Octocrylen) ist fertig. Drei Biomarker werden bestimmt, erste Populationsdaten liegen vor (publiziert in Anal. Chem. 2018, 90, 944–951).