

65. Sitzung der HBM-Kommission am 16.11.2022 (Videokonferenz)

TOP 1 Begrüßung und Termin der nächsten Sitzungen

Nächste Sitzungstermine: 18. Januar 2023 per Videokonferenz und
20./21. April 2023 in Präsenz in Berlin

TOP 2 Verabschiedung der Tagesordnung und Ausschluss von Interessenkonflikten

Von den Sitzungsteilnehmer:innen wurde kein Interessenkonflikt angezeigt.

TOP 3 Genehmigung des Protokolls der 64. Sitzung

Das Protokoll der 64. Sitzung in der Fassung vom 10.10.22 wurde mit einer Ergänzung genehmigt.

TOP 4 Bericht der Geschäftsstelle

UBA ist am EU-Projekt PARC (European Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals) beteiligt und in die Arbeiten verschiedener Arbeitspakete involviert. Im Rahmen von WP 4 „monitoring and exposure“ sollen im Projekt 4.1.3.1a, das vom UBA geleitet wird, toxikologische Beurteilungswerte für Human-Biomonitoring-Ergebnisse (sogenannte HBM guidance values – HBM-GVs) abgeleitet und innerhalb von PARC abgestimmt werden. Im bereits begonnenen ersten Projektjahr wird zu lambda Cyhalothrin, dem UV-Filter Uvinul A plus, Aluminium, Nickel sowie Chrom VI gearbeitet. Die künftige Stoffauswahl für die Ableitung von HBM-GVs wird die für das Human-Biomonitoring unter PARC priorisierten Substanzen berücksichtigen. UBA beabsichtigt, die Ableitungen der HBM-GVs im Rahmen von PARC mit der Ableitung von HBM-Werten durch die HBM Kommission zu verzahnen, indem die Übernahme der jeweiligen Werte diskutiert / geprüft wird mit dem Ziel, die Wertebasis zu vereinheitlichen.

Am 11.11. 2022 fand die Auftaktveranstaltung des deutschen National HUB zu PARC statt. Dieser soll dem Austausch fachspezifischer Informationen zu Chemikalien in der Umwelt und im Menschen, der Vernetzung nationaler Einrichtungen und Expert:innen sowie der Politikberatung dienen. Als Vorsitzender des BfR Sub-Hub „Human Tox“ wurde Herr Landsiedel (BASF) und als sein Stellvertreter Herr Hartung (Johns Hopkins University, USA) gewählt. Als Vorsitzende des UBA Sub-Hub „Human-Biomonitoring/Human-Biomonitoring Guidance Values/Umwelt“ wurde Frau Röhl (LAsD Schleswig-Holstein und Vorsitzende der HBM-Kommission) und als ihr Stellvertreter Herr Brack (UFZ Leipzig) gewählt. Die Wahl des Gesamtvorsitzes steht noch aus.

TOP 5 Ableitung und Beschluss von HBM-Werten für Octisalat (2-Ethylhexylsalicylat – EHS, CAS-Nr. 118-60-5)

Octisalat (Octylsalicylat, Ethylhexylsalicylat, 2-Ethylhexylsalicylat, EHS) ist ein Derivat der Salicylsäure und wird als Bestandteil von Duftstoffen in Kosmetika, Parfüms, Shampoos, Körperpflegemitteln, Haushaltsreinigern und Waschmitteln eingesetzt. Ein weiteres Verwendungsgebiet ist wegen der UV-absorbierenden Eigenschaften des Stoffes der Einsatz in Sonnenschutzmitteln und UV-Lichtabsorbern. Der Stoff wurde im Rahmen der BMUV-VCI-Kooperation zur Entwicklung von Analysemethoden für das Human-Biomonitoring als relevant für ein solches Monitoring eingestuft und für eine Methodenentwicklung ausgewählt. Die Methodenentwicklung ist mittlerweile abgeschlossen und Analyseergebnisse von Proben der Umweltprobenbank liegen bereits vor. Um die Stoffnachweise im Urin gesundheitlich einordnen zu können, bedarf es der Ableitung von HBM-Werten. Entsprechend den bisherigen Beratungen der HBM-K sind 5OH-EHS und 5cx-EPS gleichwertige Expositionsmarker (F_{ue} und t_{1/2} ähnlich), die prinzipiell für eine HBM-Wert-Ableitung herangezogen werden können. Ein Read-across zu Salicylsäure wird nicht unterstützt, weil bisher kein Nachweis für eine rasche und vollständige Hydrolyse des aufgenommenen EHS erbracht wurde. Auch die ECHA hatte im März 2018 so entschieden. Die Ergebnisse einer dermalen Studie an Ratten werden als nicht plausibel eingestuft, Informationen zur Reinheit der applizierten Substanz fehlen. Darüber hinaus liegen keine ausreichenden Informationen vor, die eine Übertragung der Ergebnisse mit den Ratten, aufgrund ihrer in der Regel deutlich durchlässigeren Hautbarriere, auf den Menschen zuließen. Als Schlüsselstudie zur Ableitung von HBM-Werten wurde deshalb die orale Screening-Studie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität nach OECD-Richtlinie 421 ausgewählt und unter Verwendung eines Gesamtextrapolationsfaktors von 300 die entsprechenden HBM-Werte abgeleitet. Grundlagen und Ableitungsweg der beschlossenen HBM-I-Werte werden im Bundesgesundheitsblatt publiziert und in der Mai-Ausgabe 2023 erscheinen.

Es sollen keine HBM-II-Werte abgeleitet werden, da die Datenlage hierfür als nicht ausreichend erachtet wird. So ist erst 2024 mit den Ergebnissen der pränatalen oralen Entwicklungstoxizitätsstudie und der Ein-Generationen-Reproduktionstoxizitätsstudie zu rechnen, die von der ECHA nachgefordert wurden.

TOP 6 Überarbeitetes Konzept der Referenzwert-Ableitung: Diskussion offener Fragen und Beschluss

Bezüglich der Rundung wurde beschlossen, dass keine systematische Rundung – weder nach oben noch nach unten – erfolgen soll, sondern eine Rundung nahe des 95. Perzentils. Die Abstimmung zur Art des Rundens ergab, dass Referenzwerte zukünftig durch kaufmännisches Runden des 95. Perzentils auf zwei sogenannte signifikante Stellen bestimmt werden.

Hinsichtlich der Frage, ob eigene Referenzwerte für bestimmte Untergruppen festgelegt werden sollen, wurde beschlossen, dass das UBA im Vorfeld (a priori) feste Untergruppen nach inhaltlichen Kriterien definiert (z.B. für bestimmte Altersgruppen für Kinder und Jugendliche in GerES). Insbesondere aufgrund der besseren Darstellbarkeit werden jeweils für alle diese Untergruppen Referenzwerte berechnet und dargestellt, auch wenn

sie sich nicht unterscheiden. Eine Zusammenlegung ist nur erforderlich, wenn die Mindestprobenzahl von 80 in einer der Untergruppen nicht erreicht wird. Zur Qualitätssicherung wird das UBA Daten, Ableitungen und eine visuelle Deskription der Datenverteilung in Abhängigkeit der beschriebenen Kategorien, in der Regel Geschlecht und Alter, in einem standardisierten Format dokumentieren und die Referenzwerte mit der vollständigen Dokumentation der HBM-Kommission zur Kenntnis geben mit dem Hinweis, für welche Stoffe eine weitere Befassung durch die HBM-Kommission gewünscht wird. Ein Entwurf zum Berichtsformat, einschließlich sinnvoller statistischer Kenngrößen wurde vorgestellt, so z.B. das als zentral angesehene modellgestützte Verfahren der Quantilregression für das 95. Perzentil und eine Box-Plot-Visualisierung. Das UBA wird die konkreten Umsetzungsmöglichkeiten zur Integration eines solchen Berichtsformats in den verwendeten R-Algorithmus prüfen. Das Konzept zur Ableitung der Referenzwerte soll auf die GerES V-Daten angewendet werden.

Schließlich wurde über den Umgang mit eingeschränkten Daten gesprochen. Vorzugsweise sollten Referenzwerte aus bevölkerungsrepräsentativen Studien abgeleitet werden. In der Praxis kann es jedoch vorkommen, dass für Substanzen, die von Interesse sind, keine oder nur veraltete Referenzwerte vorliegen, die nicht (mehr) zur Bewertung umweltmedizinischer Untersuchungsbefunde herangezogen werden können. In diesem Fall stellt sich die Frage, ob Referenzwerte ersatzweise auch auf Basis anderer Daten, z.B. der Umweltprobenbank oder aus mehreren vorliegenden kleineren Erhebungen, ggf. auch ohne Vorliegen der Rohdaten, abgeleitet werden können. Hierzu wurde eine Ergänzung des Konzeptpapiers vereinbart.

Die AG plant nun zur 66. Sitzung einen überarbeiteten Textentwurf zur Abstimmung vorzulegen.

TOP 7 Ableitung und Beschluss von HBM-Werten für Di-(2-ethylhexyl) adipat - DEHA

Diethylhexyladipat (DEHA) wird in großem Umfang als Weichmacher in Kunststoffen für Lebensmittelverpackungen wie z. B. Frischhaltefolien eingesetzt. Der Stoff wurde im Rahmen der BMUV-VCI-Kooperation zur Entwicklung von Analysemethoden für das Human-Biomonitoring als relevant für ein solches Monitoring eingestuft und für eine Methodenentwicklung ausgewählt. Mittlerweile wurde sowohl die HBM-Analysemethode als auch Daten zum Metabolismus und zur Kinetik von DEHA veröffentlicht. Die Metaboliten 5OH-MEHA, 5oxo-MEHA und 5cx-MEPA sind spezifisch für DEHA, wobei der auf die Ausscheidung im Urin bezogene Ausscheidungsfaktor für 5cx-MEPA mit 0,2 % am höchsten ist (Untersuchung von 5 männlichen Probanden). Innerhalb von 24h waren 99% einer oral verabreichten Dosis DEHA ausgeschieden. Die Analysemethode ist empfindlich genug (LOQ: 0,05 µg/L), um DEHA nach Verzehr eines Sandwiches, welches zuvor in eine DEHA Folie gepackt war, nachzuweisen. Untersuchungen von Proben der Umweltprobenbank zeigen, dass 5cx-MEPA in 31% der Proben nachweisbar war.

Das Scientific Committee on Food (SCF) der Europäischen Gemeinschaft hat die niedrigste Dosis von 30 mg/(kg KG x d) (gerundet) für fetotoxische Effekte aus einer Studie zur Entwicklungstoxizität als NOAEL bewertet und mit einem Gesamtfaktor von 100 einen TDI von 0,3 mg/(kg KG x d) für DEHA abgeleitet (SCF, 2000). Auf Basis dieses TDI von

0,3 mg/kg KG/d wurden HBM-I-Werte abgeleitet. Grundlagen und Ableitungsweg der beschlossenen HBM-I-Werte werden im Bundesgesundheitsblatt publiziert und in der Juni-Ausgabe 2023 erscheinen.

TOP 8 Ableitung und ggf. Beschluss eines Beurteilungswertes für Benzol nach dem neuen Konzept zur Bewertung von krebserzeugenden Stoffen

In Anwendung des kürzlich veröffentlichten Konzepts der HBM-Kommission zur Bewertung von krebserzeugenden Stoffen im bevölkerungsbezogenen Human-Biomonitoring wurde ein Vorschlag zur Ableitung eines inneren Dosisdeskriptors für Benzol vorgestellt. Die in der Diskussion aufgekommenen Fragen und Anregungen zur Ableitung sollen im Anschluss an die Sitzung gesammelt und durch die AG ‚Karzinogene‘ für die nächste Sitzung aufbereitet werden.

TOP 9 Sonstiges

Die BfR-Studie zur quantitativen Ermittlung der Kreatinin-Ausscheidung in Abhängigkeit vom Ernährungsverhalten der untersuchten Probanden (Veganer, Vegetarier und Omnivoren) soll auf einer der nächsten Sitzungen vorgestellt werden.

Das Konzept zur Bewertung karzinogener Stoffe im HBM wurde als Beitrag für die Jahrestagungen 2023 der DGPT (Ulm) und des BVÖGD (Potsdam) angemeldet.