

Kurzprotokoll
62. Sitzung der HBM-Kommission (8. Dezember 2021)
als Videokonferenz

TOP 1 Begrüßung, Verabschiedung der Tagesordnung sowie des Protokolls der 61. Sitzung, Termin der nächsten Sitzung

Das Protokoll in der Fassung vom 08.12.2021 wurde genehmigt.
Von den Sitzungsteilnehmer:innen wurde kein Interessenkonflikt angezeigt.
Nächster Sitzungstermin ist der 30.03.2022 (10:00 bis 15:00 Uhr) mittels Web-ex.

TOP 2 Bericht der Geschäftsstelle

Zunächst wurde berichtet, dass das Thema „HBM“ explizit im Koalitionsvertrag genannt wird, was die zunehmende Bedeutung des HBM unterstreicht.

Weiterhin wurden noch nicht abschließend geklärte Fragen bezüglich des Konzeptentwurfs zur Bewertung von Karzinogenen im bevölkerungsbezogenen Human-Biomonitoring zur Diskussion gestellt und folgende Beschlüsse gefasst:

- Die Definition „karzinogene Stoffe“ soll nach Schwarz et al., 2019 erfolgen.
- Die innere Belastung, die einem zusätzlichen Lebenszeitrisko in Höhe von $1:10^6$ entspricht, soll lediglich als Vergleichsmaßstab, jedoch ohne Wertung angegeben werden.

TOP 3 Eignung von unter HBM4EU abgestimmten ‚HBM Guidance Values‘ (HBM-GV) zur Begründung von HBM-Werten – hier ausgewählte Phthalate

Es wurden zunächst die Endpunkte und ‚Points of Departure (PoD)‘ für die TDI-Wert-Ableitung einzelner Phthalate durch die EFSA (2019) vorgestellt und mit denjenigen verglichen, die von Kortenkamp und Koch (2020) für die Ableitung von Referenzdosen zur Bewertung der Mischungstoxizität (hier: Antiandrogenität) verwendet wurden. Während die EFSA für die einzelnen Stoffe die Ableitung auf Basis der NOAELs/LOAELs vornimmt und sowohl Reproduktionstoxizität als auch Lebertoxizität als empfindlichste Endpunkte bei der Bewertung berücksichtigt, werden von Kortenkamp und Koch für die Bewertung der Mischungstoxizität allein Endpunkte mit Bezug zur Reproduktionstoxizität als relevant betrachtet und, wo möglich, eine BMDL₅ als einheitliche Effektgröße und PoD herangezogen. Ein Vergleich mit den für die HBM-GV-Ableitungen herangezogenen Studienergebnissen zeigt, dass auch hier ausschließlich Endpunkte mit Bezug zur Reproduktionstoxizität ausgewählt wurden, aber teils NOAELs/LOAELs aus anderen Studien oder TDI-Werte der EFSA Verwendung fanden. Im Ergebnis unterscheiden sich deshalb die im Rahmen von HBM4EU abgeleiteten/verwendeten TDI-Werte für BBzP, DiBP und DEHP von denen von Koch und Kortenkamp (2020).

Eine vertiefende vergleichende Analyse und ggf. ein systematischer Vergleich mit epidemiologischen Daten, z.B. Bornehag et al. (2015) zum Anogenitalabstand, wurde angeregt.

Beschluss: Es wird eine neue AG zur ‚Bewertung von Mischexpositionen im Human-Biomonitoring‘ gegründet, die sich mit der Eignung verschiedener Bewertungskonzepte befassen soll, bevor die HBM-Kommission auf dieser Basis die zukünftige Methode der Bewertung von Mischexpositionen festlegt, die dann u.a. auf die Bewertung der Phthalate angewendet werden soll.

TOP 4 Ergebnisse der Kommentierung zur Ableitung von HBM-GV für Deltamethrin im Rahmen von HBM4EU

Verschoben

TOP 5 Ableitung eines HBM-I-Wertes für 2,6-tert-butyl-p-kesol (BHT)

Für BHT wurde im Rahmen der BMU(V)-VCI-Kooperation eine Methode für das Human-Biomonitoring der Allgemeinbevölkerung entwickelt. Es wurde aber keine Kinetik-Studie durchgeführt, so dass auf andere Daten zurückgegriffen werden muss, um den molaren Exkretionsfaktor für die HBM-Wert-Ableitung festzulegen. Das vom UBA zur Verfügung gestellte Stoffdossier enthält Angaben zur Ausscheidungsrate der BHT-Säure bei Tieren in Höhe von 1-5%. Die zitierte Studie von Verhagen et al. (1989) enthält darüber hinaus auch Humandaten zur Ausscheidung (2,6% +/- 2,2%), die im Vergleich zu den Tierdaten plausibel sind. Allerdings wurde die Ausscheidung nur bei 2 von 7 Probanden:innen ermittelt. Es wurde deshalb darum gebeten, die Studie auf der nächsten Sitzung noch einmal etwas detaillierter vorzustellen und hierbei auch weitere Informationen zu den Proband:innen zu geben. Es wurde auch diskutiert, ob bei 2 Proband:innen die Mittelwertbildung als Maß für die Ausscheidungsrate sinnvoll ist oder nicht vielmehr nur ein Bereich angegeben werden sollte.

Es werden noch zwei weitere Humanstudien im Stoffdossier genannt, die eine Ausscheidungsrate von 1-3% und 0,3% nahelegen. Nach cursorischer Prüfung dieser Studien dürfte es dabei bleiben, dass nur die Publikation von Verhagen et al. (1989) verwertbare Ausscheidungsdaten für den Parameter BHT-Säure (Summe von freier und konjugierter BHT-Säure) liefert. Die Publikation von Daniel et al. (1968) kann aber als Stütze dienen.

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.

Im Rahmen der nächsten HBM-K-Sitzung soll detailliert über alle drei Studien berichtet werden.

TOP 6 Bericht der AG Referenzwerte

Es wurde zunächst ein Überblick über die bereits von der Arbeitsgruppe behandelten Themen gegeben, die in die geplante Stellungnahme der HBM-Kommission aufgenommen werden sollen.

Im Hinblick auf die Datenauswertung wurde begründet, weshalb für Daten unterhalb der Nachweis- / Bestimmungsgrenzen (BG) als Ersatzwerte LOD/ Wurzel 2 anstelle von BG/2 herangezogen werden sollten.

Als Punktschätzer für den Referenzwert ist weiterhin das 95. Perzentil vorgesehen, für die Bereichsschätzung (Konfidenzintervall) wurden nicht-parametrische Verfahren (besser: verteilungsfreie Verfahren) empfohlen, da diese weitaus robuster als parametrische Verfahren sind. Bei nicht-parametrischem Bootstrapping treten darüber hinaus keine Probleme mit Werten $< BG$ auf.

Falls verfügbar, sollte die Anwendung der Methode BCa erfolgen und ca. 15.000 Durchläufe (Replikationszahl) vorgenommen werden. Die verwendete Software, die Methode sowie die Startnummer des Zufallszahlengenerators sollten dokumentiert werden. Bei einer Beobachtungszahl von weniger als 80 sollte auf die Ausweisung eines Perzentil-basierten Bootstrap-KI für das 95. Perzentil verzichtet werden, d.h. die Mindeststichprobengröße beträgt für dieses Verfahren $n = 80$.

Als nächstes wird die AG Fragen zur Stratifizierung und zum Umgang mit kleinen Gruppen bearbeiten.

Die Geschäftsstelle wurde gebeten, eine Abfrage zur Priorisierung der Substanzen, für die ein Referenzwert abgeleitet werden soll, vorzunehmen.

TOP 7 Informationen zu PFAS

Es wurde die Studie "Internal exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) and biological markers in 101 healthy 1-year-old children: associations between levels of perfluorooctanoic acid (PFOA) and vaccine response" vorgestellt (Abraham et al., 2020), die von der EFSA als Schlüsselstudie zur Ableitung eines Summen-TDI für ausgewählte PFAS herangezogen wurde. Hierbei war der Einfluss verschiedener PFAS auf die Höhe der Impfantikörper nur für PFOA signifikant. Der Effekt auf die Antikörperantwort war im Vergleich zur Faröer Kohorte, die ältere Kinder umfasste, stärker. Die Faröer wiesen allerdings ein anderes PFAS-Muster auf, hier war PFOS der Treiber.

Es wurde weiterhin zu 2 Projekten berichtet, die derzeit in Bayern durchgeführt werden bzw. demnächst beginnen:

1. HBM-Untersuchungen zu PFAS an ausgewählten Orten mit bekannter Umweltkontamination (Hotspot Flugplatz: aufgefallen durch Bodenverunreinigung, partiell auch Fisch- und Wasserkontamination; Kontrolle: DRK-Blutproben).

2. Untersuchungen zur Beeinträchtigung der Antikörperantwort auf verschiedene Impfantigene (Tetanus, HiB, Diphtherie und Covid 19) durch PFAS, hier insbesondere durch PFOA und PFBA (siehe auch Grandjean et al., 2020).

Die endgültigen Auswertungen für beide Projekte sind für Ende 2023 geplant.

Mitglieder der HBM-Kommission unterstützten belgische Kolleg:innen bei der Risikobewertung und Risikokommunikation von anlassbezogen erhobenen HBM-Ergebnissen zu PFOA und PFOS. Hintergrund ist eine Umweltkontamination durch die Firma 3M, die mittlerweile einen Stilllegungsbeschluss erhalten hat und ein Sanierungskonzept vorlegen muss.