

# Grundsatzpapier zur Ableitung von HBM-Werten

## Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes

| Abkürzungen        |                                                      |
|--------------------|------------------------------------------------------|
| ADI                | Acceptable Daily Intake                              |
| AF                 | Assessment-Faktor                                    |
| AGS                | Ausschuss für Gefahrstoffe                           |
| BAT                | Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert               |
| BE                 | Biomonitoring Equivalent                             |
| BE <sub>DNEL</sub> | Biomonitoring Equivalent (von DNEL abgeleitet)       |
| BEI                | Biological Exposure Indices™                         |
| BMD                | Benchmark Dose                                       |
| BMDL               | Benchmark Dose Lower Bound                           |
| DNEL               | Derived No Effect Level                              |
| ECHA               | European Chemicals Agency                            |
| EFSA               | European Food Safety Agency                          |
| F <sub>UE</sub>    | Urinary Excretion Fraction                           |
| GerES              | German Environmental Survey                          |
| HBM                | Human-Biomonitoring                                  |
| IUPAC              | International Union for Pure and Applied Chemistry   |
| LOAEL(C)           | Lowest Observed Adverse Effect Level (Concentration) |
| NOAEL(C)           | No-Observed Adverse Effect Level (Concentration)     |
| NOEL               | No-Observed Effect Level                             |
| PBTK               | Physiologically Based Toxicokinetic                  |
| POD                | Point Of Departure                                   |
| PTWI               | Provisional Tolerable Weekly Intake                  |
| RfD                | Reference Dose                                       |
| TDI                | Tolerable Daily Intake                               |
| UF                 | Unsicherheitsfaktor, engl. uncertainty factor        |

### 1 Einleitung: Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte

Die Bevölkerung kann Schadstoffe im Wesentlichen über 3 unterschiedliche Pfade aufnehmen: über den oralen Pfad durch Nahrung und Getränke (auch Hand-Mund-Kontakt insbesondere der Kleinkinder, z. B. Bodenaufnahme), über den inhalativen Pfad durch die Atemluft (möglicherweise auch an einatembaren Staub gebunden) sowie über den dermalen Pfad z. B. durch direkten Kontakt von Haut und Schleimhaut mit Verbraucherprodukten oder Chemikalien. In Abhängigkeit von den Eigenschaften und dem Vorkommen der Chemikalien sowie den Ernährungsgewohnheiten und Lebensstilfaktoren der Menschen ist der Beitrag einzelner Expositionspfade zur äußeren Gesamtbelastung des Körpers sehr unterschiedlich. Die Belastung mit Stoffen kann bei Überschreitung einer Wirkungsschwelle zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen.<sup>1</sup> Aus diesem Grund ist es erforderlich, die innere Belastung mit Chemikalien in der Bevölkerung mit Instrumenten der gesundheitsbezogenen Umweltbeobachtung wie den

Umweltsurveys periodisch festzustellen und zu verfolgen [1, 2].

Dazu werden in einem möglichst repräsentativen Teil der Bevölkerung Proben von Körperflüssigkeiten und, seltener, Haaren gesammelt. Im Human-Biomonitoring werden diese Proben auf ihren Gehalt an Schadstoffen untersucht. Auf diese Weise wird die innere Exposition gegenüber diesen Stoffen bestimmt, die sich aus den unterschiedlichen Expositionswegen gemeinsam ergibt. Zur Bewertung leitet die „Kommission Human-Biomonitoring“ (HBM-Kommission, HBM-K) Referenzwerte und toxikologisch begründete Beurteilungswerte für die innere Exposition, die sog. Human-Biomonitoring-Werte (HBM-Werte), ab [3, 4].

Sofern die gemessenen Stoffkonzentrationen repräsentativ für einen wesentlichen Teil der Bevölkerung sind, können Referenzwerte abgeleitet werden, die als statistisch definierte Werte die Belastung der Allgemeinbevölkerung beschreiben. Die Kommission Human-Biomonitoring legt als Referenzwert das innerhalb des 95%-Konfidenzintervall gerundete 95. Perzentil der Messwerte einer Stoffkonzentration in dem entsprechenden Körpermedium der Referenzpopulation fest. Außerdem können, wo sinnvoll und anhand der Datenlage möglich, Referenzwerte für besonders belastete bzw. für bezüglich bestimmter Belastungen bereinigte Teilgruppen angegeben werden [4].

Referenzwerte bilden die innere Exposition ab, die aus verschiedenen Auf-

<sup>1</sup> Zu unterscheiden sind Stoffe, für die eine unbedenkliche Aufnahmemenge angegeben werden kann („Stoffe, für die eine Wirkungsschwelle anzunehmen ist“), und Stoffe, bei denen jede Aufnahmemenge theoretisch mit einem zusätzlichen Gesundheitsrisiko verbunden ist („Stoffe, für die keine Wirkungsschwelle anzunehmen ist“).

nahmepfaden resultiert. Referenzwerte lassen keine Aussage über die gesundheitliche Relevanz einer Belastung mit einem Stoff zu. Hierfür ist eine toxikologische Risikobewertung erforderlich. Diese stellt die Grundlage für die Begründung von Human-Biomonitoring-Werten (HBM-I-Wert und HBM-II-Wert) dar. Die Ableitung stützt sich üblicherweise auf Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Konzentration eines Stoffes (oder seiner Metaboliten) in menschlichen Körperflüssigkeiten und dem Auftreten adverser Wirkungen nachweisen.

In der Regel werden HBM-Werte für alle Bevölkerungsgruppen und eine angenommene lebenslange Belastung in der entsprechenden Größenordnung abgeleitet. HBM-Werte und Handlungsempfehlungen können für besonders vulnerable Personengruppen bzw. bestimmte Lebensphasen (z. B. Frauen im gebärfähigen Alter, Kinder, alte Menschen) gesondert abgeleitet werden.

Dabei kennzeichnet der HBM-I-Wert<sup>2</sup> die Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium, bei deren Unterschreitung nach dem aktuellen Stand der Bewertung durch die Kommission nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen ist und sich somit kein Handlungsbedarf ergibt.

Demgegenüber beschreibt der HBM-II-Wert<sup>3</sup> die Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium, bei deren Überschreitung eine für die Betroffenen als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich ist [4].

In der Praxis werden häufig auch Referenzwerte zur Beurteilung herangezogen. Dabei kann es vorkommen, dass ein gemessener Wert zwar höher als der Referenzwert ist, den HBM-I-Wert aber nicht überschreitet, folglich besteht kein toxikologisch begründeter Handlungsbedarf. Wenn es sich um eine Exposition gegenüber einem toxikologisch relevanten Stoff handelt, liegt es dennoch unter umwelthygienischen und präventivmedizinischen Aspekten nahe, zu prüfen, welches die Ursachen für den „unüblich hohen“ Wert sind und ob die Exposition mit vertretbarem Aufwand vermindert werden kann. Für viele Substanzen können zwar Referenzwerte angegeben werden, nicht aber HBM-Werte, da die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten nicht ausreichen oder wegen der Art der vorliegenden Dosis-Wirkungs-Beziehung keine Angabe einer langfristig unbedenklichen Exposition möglich ist. Generell gilt, dass unnötige Belastungen aus Vorsorgegründen vermieden werden sollen [1]. Vorsorglich weist die Kommission nochmals darauf hin, dass die HBM-Werte kein Niveau angeben, bis zu dem „aufgefüllt“ werden kann.

Im Bereich zwischen HBM-I- und HBM-II-Wert sind gesundheitliche Beeinträchtigungen nicht mit ausreichender Sicherheit auszuschließen [5]. Zeigen die Messungen ein Überschreiten des HBM-I-Wertes, so sollte mittels einer nachfolgenden Kontrolluntersuchung überprüft werden, ob eine anhaltende erhöhte Exposition vorliegt [4].

In den Stoffmonographien werden in der Regel dazu genauere Handlungsempfehlungen gegeben.

Bei einer anhaltenden Überschreitung eines HBM-II-Wertes ist eine für die Betroffenen als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich. Um diese zu vermeiden, müssen die wesentlichen Ursachen der Belastung identifiziert und beseitigt werden. Abhängig von der Belastungshöhe können eine umweltmedizinische Beratung und Betreuung erforderlich sein [4].

Die HBM-Kommission führte dazu aus: *Bei Messwerten oberhalb des HBM-II-Wertes besteht Grund zur Besorgnis, da gesundheitliche Beeinträchtigungen grundsätzlich möglich sind. Es muss aber nicht unbedingt bei solchen Konzentrationen zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung kommen. Den Betroffenen sollte deshalb eine umweltmedizinische Betreuung bzw. Beratung, gegebenenfalls auch eine längerfristige Beobachtung mit Überprüfung des Messwertes, angeboten werden. Die weitere Belastung sollte durch Beseitigung von spezifischen Expositionsquellen, soweit diese erkennbar sind, umgehend vermindert werden. Der Bereich oberhalb vom HBM-II-Wert ist somit als Interventionsbereich zu betrachten [3, 4].*

Bislang hat die Kommission Human-Biomonitoring seit 1996 rund 60 Stellungnahmen veröffentlicht. Für knapp 50 Stoffe wurden Referenzwerte abgeleitet und für 8 Stoffe Human-Biomonitoring-Werte publiziert [6]. Dabei hat die Kommission zunächst überwiegend HBM-Werte für Substanzen veröffentlicht, für die Effekte im Niedrigdosisbereich in epidemiologischen Studien belegt sind. Für zahlreiche Substanzen fehlen jedoch Studien zu relevanten biologischen Wirkungen beim Menschen, sodass eine Ableitung von HBM-Werten nach den ursprünglichen Kriterien nur in diesem beschränkten Maß möglich war. Gleichwohl ist für einige Substanzen eine toxikologische Bewertung individuell gemessener Belastungen erforderlich. Dies gilt besonders für solche Chemikalien, für die eine deutliche Exposition in der Allgemeinbevölkerung nachweisbar ist.

<sup>2</sup> „Der HBM-I-Wert entspricht der Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium, bei deren Unterschreitung nach dem aktuellen Stand der Bewertung durch die Kommission nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen ist und sich somit kein Handlungsbedarf ergibt. Eine Überschreitung des HBM I-Wertes sollte Anlass sein, den Befund durch weitere Messungen zu kontrollieren, bei Bestätigung der Ursache für die Erhöhung nachzugehen und gegebenenfalls verantwortliche Belastungsquellen, soweit unter Wahrung der Verhältnismäßigkeit sinnvoll, zu mindern oder zu eliminieren.“ [4]

<sup>3</sup> „Der HBM-II-Wert entspricht der Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium, bei deren Überschreitung eine für die Betroffenen als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich ist. Bei Überschreitung von HBM II-Werten ist eine umweltmedizinische Betreuung (Beratung) der Betroffenen zu veranlassen und, soweit möglich, sind umgehend Maßnahmen zur Minderung der Belastung zu ergreifen.“ [4]

Für Stoffe, für die aufgrund des Wirkmechanismus (insbesondere genotoxische Kanzerogene) oder anderer Daten, z. B. zum Verlauf der Dosis-Wirkungs-Beziehung, keine gesundheitlich „sichere“ Expositionshöhe begründet werden kann, können keine HBM-I- oder HBM-II-Werte abgeleitet werden.

Für Stoffe, bei denen von der Irreversibilität der Wirkung ausgegangen werden muss (initiiierende Kanzerogene, Mutagene), sollte, soweit möglich, das potenzielle Risiko quantitativ geschätzt werden, das einer inneren Exposition in der Höhe des Referenzwertes entspricht. Ein standardisiertes Verfahren analog zum „Unit risk“- oder Benchmark-Konzept wäre dafür allerdings erst zu entwickeln [4].

Soweit für Stoffe, einschließlich derjenigen Stoffe, die auf Basis von Ergebnissen aus Tierstudien oder Humanstudien mit einer krebserzeugenden Wirkung in Verbindung gebracht werden, mit ausreichender Sicherheit ein Wirkmechanismus angenommen werden kann, der mit der Existenz einer Expositionshöhe ohne gesundheitliche Beeinträchtigung einhergeht (Existenz einer „Wirkschwelle“), können HBM-I- und HBM-II-Werte analog zu Stoffen ohne krebserzeugende oder erbgutschädigende Wirkungen abgeleitet werden. Solche Wirkmechanismen können z. B. hormonelle Wirkungen auf Zielorgane oder auf physiologische Regulationsmechanismen oder eine chronische Stimulation von Zellwachstum sein. Ob HBM-Werte für krebserzeugende Stoffe in Abhängigkeit von ihrem Wirkmechanismus abgeleitet werden können, ist immer nur im Einzelfall zu entscheiden. Die oben gebrauchte Formulierung „mit ausreichender Sicherheit“ zielt darauf ab, dass konkrete Daten vorliegen müssen und eine phänomenologische Begründung (etwa: „keine Mutagenität bei niedrigen Konzentrationen“) allein nicht ausreicht.

In vergleichbarer Art berücksichtigt die MAK-Kommission den Wirkmechanismus bereits in ihren Einstufungskategorien (z. B. MAK- und BAT-Werte-Liste, III Krebserzeugende Arbeitsstoffe, Kategorie 4 und 5). In der Regel leitet die HBM-Kommission daher keine HBM-Werte für krebserzeugende Stoffe ab, die

Bundesgesundheitsbl 2014 · 57:138–147 DOI 10.1007/s00103-013-1867-2  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

#### Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

### Grundsatzpapier zur Ableitung von HBM-Werten. Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes

#### Zusammenfassung

Human-Biomonitoring (HBM) ist ein nützliches Verfahren, um die Exposition der Allgemeinbevölkerung gegenüber chemischen Stoffen zu ermitteln. Zur Bestimmung der potenziellen Gesundheitsrisiken, die mit dem Vorhandensein von chemischen Stoffen in Blut, Urin oder anderen biologischen Medien einhergehen, sind HBM-Beurteilungswerte erforderlich. Seit 1996 erarbeitet die Deutsche HBM-Kommission statistische Referenzwerte und verschiedene toxikologisch begründete Beurteilungswerte (HBM-I- und HBM-II-Werte). Diese Beurteilungswerte basieren auf Expositions-Wirkungs-Daten von Menschen und seit 2007, gemäß dem erweiterten Konzept, auch auf von äußeren Dosen abgeleiteten Richtwerten wie der tolerierbaren täglichen Zufuhrmenge („tolerable daily intakes“, TDI). Der HBM-I-Wert gibt die Konzentration einer Substanz in menschlichem biologischem Material an, unterhalb derer – nach Kenntnis und Auffassung der Kommission und im Hinblick auf die betrachtete Substanz – kein Risiko für eine gesundheitliche Beeinträchtigung und daher keine Handlungsnotwendigkeit zu erwarten ist. Der HBM-II-Wert gibt die Konzentration einer

Substanz in menschlichem biologischem Material an, oberhalb derer ein erhöhtes Risiko für eine gesundheitliche Beeinträchtigung vorliegt und daher eine akute Notwendigkeit für Maßnahmen zur Expositionsverminderung sowie für die Bereitstellung medizinischer Beratung besteht. Der HBM-II-Wert sollte daher als Interventions- oder Aktionsniveau angesehen werden. Das Konzept zur Weiterentwicklung von HBM-Werten durch die Deutsche HBM-Kommission beruht auf der toxikologischen Identifikation eines kritischen Effekts („point of departure“, POD) und dem Einsatz von Beurteilungsfaktoren (Assessment-Faktoren, AF) auf der Grundlage von ECHA-Empfehlungen, was vom Konzept her ähnlich ist wie die Biomonitoring-Äquivalente (BE). Es wird die Entwicklung dreier verschiedener Verfahren beschrieben. Letzterer Ansatz führt dazu, dass für eine größere Spannbreite von Chemikalien Beurteilungswerte abgeleitet werden können.

#### Schlüsselwörter

Human-Biomonitoring · HBM · Chemikalien · Human-Biomonitoring-Beurteilungswerte

### Position paper on the derivation of HBM values. Opinion of the German Human Biomonitoring Commission

#### Abstract

Human biomonitoring (HBM) is a useful measure for detecting chemical exposures of the general population. HBM assessment values are required for the assessment of potential health risks associated with the presence of chemicals in blood, urine or other biological matrices. Since 1996, the German HBM Commission has derived statistical reference values and several toxicologically founded assessment values (HBM I and HBM II). The assessment values are based on human exposure-response data, and since 2007, according to the extended concept, also on external dose-derived guidance values such as tolerable daily intakes (TDI). The HBM I value represents the concentration of a substance in human biological material below which—according to the knowledge and judgement of the Commission and with regard to the substance under consideration—no risk for adverse health effects and, consequently, no need for action is expected. The HBM II value

represents the concentration of a substance in a human biological material above which an increased risk for adverse health effects exists and, consequently, an acute need for exposure-reduction measures and for the provision of medical advice results. The HBM II value should thus be regarded as an intervention or action level. Further development of HBM values by the German HBM Commission follows the concept of a toxicological point of departure (POD) and use of assessment factors (AFs) based on ECHA recommendations, conceptually similar to biomonitoring equivalents (BE). The development of the three different procedures is described. The latter approach broadens the range of chemicals for which assessment values can be derived.

#### Keywords

Human biomonitoring · HBM · Chemicals · HBM assessment values

von der MAK-Kommission in die Kategorie 1 (krebserzeugend am Menschen) und 2 (krebserzeugend im Tierversuch) eingruppiert worden sind.

## 2 Verfahren zur Ableitung von HBM-Werten

Bisher standen für die Ableitung von Human-Biomonitoring-Werten 2 unterschiedliche Ableitungswege zur Verfügung:

### 1) Ableitung basierend auf Humandaten

Das traditionelle „Konzept der (Referenz- und) Human-Biomonitoring (HBM)-Werte in der Umweltmedizin“ wurde bereits 1996 veröffentlicht [4].

Dort wurden die mit den Werten jeweils verbundenen Schutzniveaus formuliert, die seinerzeit als I: „nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen“ und II: „als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich“ charakterisiert wurden. Die HBM-Werte zu Blei (inzwischen ausgesetzt), Cadmium, Quecksilber, Thallium, PCB und Pentachlorphenol wurden nach diesem Konzept abgeleitet. Bei den „klassischen“ HBM-Werten werden Unsicherheiten in Bezug auf die Übertragung von toxikologischen Daten von einer Tierart auf den Menschen vermieden. Unter anderem deswegen bleiben sie die wertvollsten und am besten interpretierbaren Beurteilungswerte für eine innere Exposition. Allerdings sind nur für wenige Stoffe ausreichend toxikologische und epidemiologische Daten verfügbar, um eine direkte Ableitung von HBM-Werten anhand von Bevölkerungsstudien und ohne Anwendung von Assessment-Faktoren nach diesem Konzept [3, 4] vorzunehmen. Es ist daher erforderlich, nach Möglichkeit weitere Verfahren heranzuziehen, um HBM-Werte zu gewinnen.

### 2) Ableitung basierend auf einer festgelegten duldbaren täglichen Aufnahme

Mit einer ersten Fortschreibung 2007 [7, 8] wurde die Möglichkeit der Ableitung von HBM-I-Werten auf der Grundlage von toxikologisch begründeten tolerablen Konzentrationen oder Dosen eröffnet. Danach kann für eine Substanz, für die von einem anerkannten Gremium eine toxikologisch abgeleitete tolerierbare Zufuhrmenge (z. B. ADI, TDI, PTWI oder vergleichbare Werte) festgelegt wurde, mithilfe einer toxikokinetischen Extrapolation aus der duldbaren Aufnahmemenge eine korrespondierende Konzentration des Stoffes oder, soweit relevant, eines Metaboliten des Stoffes in Blut oder Urin abgeleitet und auf dieser Basis ein HBM-I-Wert festgelegt werden. Voraussetzung für diesen Ableitungsweg sind verlässliche toxikokinetische Informationen zu dem betrachteten Stoff beim Menschen. Dieses Konzept wurde erstmals für die Ableitung des HBM-I-Wertes zu DEHP oder seinen Metaboliten Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)phthalat (5OH-MEHP) und Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl)phthalat (5oxo-MEHP) im Urin genutzt.

In Übereinstimmung mit diesem Verfahren können auch *Biomonitoring Äquivalente* (BE, biomonitoring equivalent) zur Ableitung von HBM-I-Werten herangezogen werden. Ein BE ist definiert als Konzentration einer Chemikalie im Blut oder Urin, die sich auf eine zulässige Exposition bezieht, die als sicher im Sinne der Regulation definiert ist, wie eine Referenzdosis (RfD) oder eine tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (TDI).

Die Ableitung eines HBM-II-Wertes war mit dieser Fortschreibung nicht vorgesehen.

Das Konzept ist dadurch begrenzt, dass für viele, vor allem neuere Chemikalien aus unterschiedlichen Gründen keine ADI-, TDI- oder vergleichbare Werte vorliegen.

Die HBM-Kommission sieht es als erforderlich und sinnvoll an, auch bei fehlenden epidemiologischen Daten oder TDI-Werten die Ableitung von Beurteilungswerten zu ermöglichen. Dazu stellt die Kommission fest, dass die beiden

oben genannten Ableitungsverfahren fortbestehen, aber ergänzungsbedürftig sind. Sie verweist auf die einschlägigen Veröffentlichungen [1, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10].

### 3) Ableitung eines HBM-Wertes anhand eines kritischen Effektes

Die Kommission hält es für sinnvoll, über die bestehenden Ableitungsverfahren hinaus ein erweitertes Verfahren zur Ableitung von HBM-Werten zu etablieren, das auf der Identifikation eines kritischen Effekts (als „point of departure“, POD, oder als „reference point“, RP, bezeichnet) anhand von Studien an Versuchstieren oder am Arbeitsplatz beruht. Ausgehend von verschiedenen PODs erfolgt die Ableitung von HBM-I- und HBM-II-Werten mittels Assessment-Faktoren (AF) und toxikokinetischer Extrapolation.

Es gelten sonst die gleichen Schritte und Anforderungen, wie sie für die Ableitung von HBM-Werten auf Basis der tolerierbaren Aufnahmemenge formuliert wurden [7, 8, 10]:

- spezifische Analytik ist vorhanden,
- Identifikation des POD,
- Festlegung der Assessment-Faktoren (AF),
- kinetische Betrachtung (PBPK).

### Festlegung der Schlüsselstudie und Betrachtung des Wirkmechanismus

Die HBM-Wert-Ableitung ausgehend von einem POD beruht grundsätzlich auf anerkannten toxikologischen Bewertungsregeln, wie sie z. B. im REACH-Verfahren beschrieben werden [11] und in anderen wissenschaftlichen Expertengremien seit Langem praktiziert werden [12]. Damit soll ein möglichst transparentes, einheitliches und nachvollziehbares Verfahren gewährleistet werden.

In einem ersten Schritt werden die toxikodynamischen und toxikokinetischen Datengrundlagen für den zu bewertenden Stoff betrachtet. In der Auswertung werden die relevanten Wirkungsendpunkte, d. h. die empfindlichsten Wirkungsendpunkte, und die empfindlichste Spezies identifiziert.

Wird der Datenbestand für eine Bewertung als ausreichend befunden, folgt das Festlegen der Schlüsselstudie (im Englischen als „key study“ oder auch „pivotal study“, „critical study“ oder „reference study“ bezeichnet). Um bei der Ableitung möglichst wenig Unsicherheit einfließen zu lassen, sollten neben den Daten aus Tierversuchen, sofern vorhanden, auch Humanstudien hinzugezogen werden. Diese können zwar allein nicht geeignet oder qualitativ unzureichend sein, um einen HBM-Wert nach dem ersten Verfahren abzuleiten, aber der ergänzenden Bestätigung der auf Tierversuchsdaten basierenden Risikoabschätzung und Übertragung auf den Menschen dienen. Häufig gibt es auch mehrere geeignete Studien, die im Rahmen eines „weight of evidence approach“ gemeinsam genutzt werden können.

Als Schlüsselstudie sollten solche Studien bevorzugt ausgewählt werden, die den Expositionsweg verwenden, auf dem die wirkungsbestimmende innere Exposition des Menschen erfolgt. Dieses kann der orale, dermale oder auch inhalative Aufnahmepfad sein. Stellt sich heraus, dass 2 Aufnahmepfade gleichermaßen für die sensitivste adverse systemische Wirkung beim Menschen bestimmend sind, ist eine vergleichende toxikokinetische Betrachtung (z. B. zu Absorption, first-pass-effect) für beide Pfade erforderlich.

## Ausgangspunkt für die HBM-Wert-Ableitung

Im Anschluss an die Auswahl der Schlüsselstudie legt die Kommission nach anerkannten toxikologischen Bewertungsregeln die „Points of Departure“ (POD) für die weiteren Ableitungen fest. In Anlehnung an den Abschlussbericht der Risikokommission [13] kommen folgende Endpunkte als POD infrage<sup>4</sup>:

- NOAEL,
- LOAEL,
- Benchmark Dose.

Der POD kann eine äußere (zugeführte/aufgenommene Dosis) oder auch eine innere Exposition/Konzentration sein. Bei den meisten Studien beziehen sich LOAEL oder NOAEL auf eine äußere, orale oder inhalative Dosis.

Seltener beziehen sich die toxikologischen Kenngrößen LOAEL oder NOAEL auf eine innere Dosis. Ebenfalls selten sind Bewertungen, bei denen das Benchmark-Verfahren zur Ermittlung von toxikologischen Kenngrößen [14] angewendet wird. Die EFSA [15] berichtet von einer Reanalyse einer großen Zahl von Studien des U.S.-„National Toxicology Program“ [16], nach der mit kontinuierlichen Daten die BMDL<sub>05</sub> im Durchschnitt nahe dem NOAEL liegt, wenn derselbe Datensatz zugrunde liegt.

von der Genauigkeit, mit der das Eintreten der Wirkung festgestellt resp. gemessen werden kann, d. h. ganz allgemein vom experimentellen Setting, abhängig. Die dem NOAEL und LOAEL aufgrund der experimentellen Bedingungen (Dosierungsschema, Zahl der Tiere pro Dosis) innewohnende Unsicherheit sollte – wenn möglich – näher charakterisiert werden (z. B. in Form eines Vertrauensbereichs). Liegt eine ausreichende Anzahl von Dosis-Wirkungs-Datenpaaren vor, so wird empfohlen, den Verlauf der Dosis-Wirkungs-Kurve durch Anwendung geeigneter statistischer Modelle und Angabe der entsprechenden Vertrauensbereiche in die Schätzung definierter niedriger Effektdosen nahe der Wirkungsschwelle einzubeziehen (z. B. Benchmark-Verfahren). Dadurch wird die gesamte Datenlage (z. B. Steilheit der Dosis-Wirkungs-Kurve) für die Extrapolation genutzt. Im gegebenen Fall sind das statistische Verfahren und die Randbedingungen des angewandten statistischen Modells darzustellen und zu begründen. Bei schlechter Datenlage wird gelegentlich vom empirischen LOAEL durch Anwendung eines Default-Faktors auf eine – hypothetische – Wirkschwelle extrapoliert. Ein derartiges Verfahren ist in der Regel wissenschaftlich unbefriedigend, da der Default-Faktor sich nicht quantitativ begründen lässt. Sinnvoller ist es, für die Extrapolation die gesamte Datenlage (z. B. Steilheit der Dosis-Wirkungs-Kurve) und probabilistische Verfahren für die Extrapolation zu nutzen. Das Ergebnis lässt sich dann mit seinem Vertrauensbereich angeben. Das angewandte Verfahren ist zu dokumentieren und zu begründen, wenn es von konsentierten standardisierten Verfahren abweicht.“ [13]

In der Konsequenz wählt die EFSA als Default-Vorgehen für kontinuierliche Daten die BMDL<sub>05</sub> als POD [15]. In epidemiologischen Studien werden häufig deutlich größere Datensätze als bei tierexperimentellen Untersuchungen erhoben, sodass auf Basis dieser Studien die Ableitung einer BMDL<sub>01</sub> möglich ist [15, 17]. Beispielsweise verwendete die EFSA für Blei einen auf der Grundlage großer Humanstudien abgeleiteten BMDL<sub>01</sub> als POD [17]. Bei der Anwendung des BMD-Verfahrens entscheidet die EFSA letztendlich im Rahmen eines „expert judgement“ anhand der Datenlage (s. auch Aflatoxin und Blei).

Die Anwendung des Benchmark-Verfahrens zur Ableitung von HBM-Werten ist von Schneider und Kaiser [19] im Auftrag des Umweltbundesamtes ausführlich dargestellt worden. Nach Festlegung der Effekthöhe („benchmark response“, BMR) lässt sich aus der Funktion die dazugehörige Dosis („benchmark dose“, BMD) bestimmen. Die BMD oder die einseitige, untere 95%-Vertrauensgrenze der BMD, BMDL (Benchmark dose lower bound) genannt, können als Ausgangspunkte (POD) verwendet werden. Bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Effekteintritts wurde entsprechend den Definitionen von HBM-I- und HBM-II-Werten die BMDL als Basis eines HBM-I-Wertes und die BMD als Basis eines HBM-II-Wertes zugeordnet [19].

Die Wahl der Methodik und des POD bedarf in jedem Fall einer wissenschaftlichen Begründung. Falls das Benchmark-Verfahren geeignet ist, ist darüber hinaus grundsätzlich zu diskutieren, welche Benchmark-Response (BMR) zugrunde gelegt werden soll. Ohne starre Festlegung, sondern im Rahmen eines „expert judgement“, entscheidet die Kommission anhand der Datenlage, der Form der Dosis-Wirkungs-Kurve, der toxikologischen Mechanismen und der Schwere oder Art des Effektes („severity of effect“), welche Ausgangspunkte für die weiteren Ableitungen gewählt werden.

Die PODs, die im Rahmen des REACH-Verfahrens zur Ableitung von DNELs („derived no effect levels“) zugrunde gelegt wurden, können dann für eine HBM-Wert-Ableitung verwendet werden, wenn alle infrage kommen-

<sup>4</sup> „Aus den Daten experimenteller Studien kann in der Regel entweder die niedrigste Dosis, bei der noch eine adverse Wirkung beobachtet wurde (LOAEL), oder die höchste Dosis, bei der keine adverse Wirkung beobachtet wurde (NOAEL), angegeben werden. Die Höhe von NOAEL oder LOAEL ist u. a. von der Anzahl der Versuchstiere pro Dosis, vom Dosierungsschema, von der Untersuchungstiefe sowie

den Studien veröffentlicht und das Auswahlverfahren sowie die Ableitungswege transparent dargelegt sind. Für viele Substanzen, die im „Dissemination Portal“ der ECHA gelistet sind, sind nur die DNEL-Werte, nicht aber ihre genaue Ableitung ersichtlich. DNELs und ihre zugrunde liegenden PODs und ebenso von DNELs direkt abgeleitete Human-Biomonitoring-Äquivalente ( $BE_{DNEL}$ ) [20], sollten daher grundsätzlich nicht als gesicherte Datenbasis angesehen werden. Es gibt jedoch Stoffsicherheitsberichte, in denen die DNEL-Ableitung transparent dargestellt und wissenschaftlich begründet ist [21]. In diesen Fällen sprechen keine Argumente gegen die Übernahme des zugrunde liegenden PODs.

Für den in praxi häufigsten Fall des Bezugs der experimentellen Daten auf eine äußere Dosis ist eine Umrechnung auf die innere Exposition erforderlich. Da die HBM-Werte für Stoffkonzentrationen in Körperflüssigkeiten abgeleitet werden, ist die Angabe einer äquivalenten inneren Dosis im Expositionsgleichgewicht zwingend. Für die Umrechnung der äußeren Exposition (Dosis) in eine innere Exposition werden neben toxikokinetischen Dosis-Konzentrations-Beziehungen beim Menschen auch PBPK-Modelle als geeignete Verfahren angesehen, wenn sich die Modelle als valide erwiesen haben [11, 22].

Liegen keine Studien zum Hauptexpositionspfad vor, können unter Anwendung einer Pfad-zu-Pfad-Extrapolation auch Studien aus anderen Aufnahmepfaden herangezogen werden. Dies setzt voraus, dass sich der POD bei der entsprechenden Substanz auf eine adverse systemische Wirkung bezieht.

Voraussetzung für eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation ist die Ähnlichkeit der kritischen Effekte und der Toxikokinetik bei den entsprechenden Aufnahmepfaden [23, 24].

## Verwendung von Assessment-Faktoren (AF)

Nachdem die kritische Studie und der jeweilige POD für die Ableitung des HBM-I- und des HBM-II-Wertes festgelegt sind, erfolgt die Auswahl der Assessment-Faktoren.

Die Kommission verständigt sich bei der Ableitung der HBM-Werte darauf, die im Guidance Document R. 8 der ECHA [11] konsentierten Assessment-Faktoren anzuwenden. Die Auswahl und Höhe der Assessment-Faktoren ist im Einzelfall darzustellen und zu begründen.

Mit den Assessment-Faktoren sollen Unterschiede und Unsicherheiten berücksichtigt werden:

- AF LOAEL zu NOAEL,
- Expositionsdauer Anpassung (time scaling),
- AF Studiendauer Anpassung,
- AF Interspeziesunterschiede,
- AF Intraspeziesunterschiede,
- sonstige Unsicherheitsfaktoren (Art des Effektes, Effektschwere, Qualität der Datenbasis).

## Expositionsdauer Anpassung

Falls es sich bei den Expositionsbedingungen in der gewählten Ausgangsstudie nicht um eine ganztägige Exposition handelt, muss eine Anpassung (im Englischen als „timescaling“ bezeichnet) durch Faktoren vorgenommen werden, die diesem Unterschied Rechnung tragen [11]. Die Verwendung solcher Faktoren kommt vor allem bei Inhalationsstudien zum Tragen, um die unterschiedlichen Expositionsbedingungen im Hinblick auf die über einen bestimmten Zeitraum aufgenommene Dosis ( $Dosis = Konzentration C \times Zeit t$ )<sup>5</sup> zu berücksichtigen.

Während ganztägige Expositionsbedingungen für die inhalative Aufnahme von Substanzen am ehesten in bevölkerungsbezogenen Studien vorgefunden werden, handelt es sich bei Arbeitsplatzuntersuchungen meist um eine Expositionsdauer von 8 h pro Tag an 5 Tagen pro Woche. Werden Expositionsbedingungen betrachtet, in denen die Exposition aus einer Folge von Einzelereignissen (z. B. Nahrungsmittelaufnahme, Produktanwendungen, besondere Aktivitäten) resultiert, muss die erwartete bzw. beobachtete Körperlast in ihrer zeitlichen Veränderung berücksichtigt werden.

Bei tierexperimentellen Inhalationsstudien liegt die Expositionsdauer viel-

fach bei 6 h pro Tag über 5 Tage pro Woche und in Studien zur Entwicklungs- oder Reproduktionstoxizität z. B. bei 6 h an den relevanten Gestationstagen.

Auch in diesen Fällen ist eine zeitliche Anpassung der Ausgangskonzentration entsprechend der Haberschen Regel erforderlich. Die ECHA benennt einen Anpassungsfaktor von  $24 \text{ h} / 6 \text{ h} = 4$ , weist aber darauf hin, dass dieser Faktor das gesundheitliche Risiko bei ununterbrochener Exposition unterschätzen könnte [11], weil es bei einer ununterbrochenen 24-stündigen Exposition beispielsweise im Unterschied zu einer experimentellen täglichen 6-stündigen Exposition keine 18-stündige Erholungsphase gibt.

Diese Anpassung erübrigt sich, wenn Daten zu Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen bezüglich einer inneren Exposition in einem biologischen Medium (z. B. Blut) vorliegen oder durch die Verwendung von PBPK-Modellen ein solcher Konzentrationsbezug für das Vorkommen der Substanz oder ihrer Metaboliten in der für das Biomonitoring geeigneten Matrix hergestellt werden kann. Hier ist ggf. zu klären, ob die Area-under-the-curve (AUC), die Expositionsspitzenbelastung oder die durchschnittliche Exposition als Risikoprädiktor einzustufen ist.

## Assessment-Faktor für die Studiendauer

Am besten geeignet zur Übertragung auf die Expositionssituation der Allgemeinbevölkerung sind Untersuchungen, die dem Expositionsmuster beim Menschen mit einer langfristigen Exposition entsprechen. Da Studien mit einer chronischen Expositionsdauer häufig nicht vorliegen, muss auch auf Studien mit kürzerer Dauer zurückgegriffen werden. Als Mindestanforderung sollte eine Studie mit wiederholter Exposition über mindestens einen Zeitraum von 90 Tagen bei Nagern angesehen werden, d. h. eine subchronische Studie oder eine Studie zur Entwicklungs- oder Reproduktionstoxizität. Akute und subakute Studien sind in der Regel nicht geeignet, um Wirkungen bei lebenslanger Exposition zu beurteilen.

Zur Berücksichtigung der Studiendauer empfiehlt die ECHA verschiedene

<sup>5</sup> Habersche Regel.

**Tab. 1** Standardbeurteilungsfaktoren („default assessment factors“; nach [11])

| Beurteilungsfaktor – Berücksichtigung von Unterschieden hinsichtlich... |                                                                                                                       | Systemische Standardwerteffekte | Lokale Standardwerteffekte         |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Interspezies                                                            | Korrektur bezüglich Unterschieden bei der Stoffwechselrate nach Körpergewicht                                         | AS <sup>a, b</sup>              |                                    |
|                                                                         | Übrige Unterschiede                                                                                                   | 2,5                             | 1 <sup>f</sup><br>2,5 <sup>g</sup> |
| Expositionsdauer                                                        | Subakut bis subchronisch                                                                                              | 3                               | 3                                  |
|                                                                         | Subchronisch bis chronisch                                                                                            | 2                               | 2                                  |
|                                                                         | Subakut bis chronisch                                                                                                 | 6                               | 6                                  |
| Intraspezies                                                            | Arbeiter                                                                                                              | 5                               | 5                                  |
|                                                                         | Allgemeinbevölkerung                                                                                                  | 10 <sup>c</sup>                 | 10 <sup>c</sup>                    |
| Dosis-Wirkungs-Beziehung                                                | Probleme der Verlässlichkeit der Dosis-Wirkungs-Beziehung, einschließlich LOAEL-NOAEL-Extrapolation und Effektschwere | 1 <sup>d</sup>                  | 1 <sup>d</sup>                     |
| Qualität der ganzen Datenbank                                           | Probleme der Vollständigkeit und Einheitlichkeit der verfügbaren Daten                                                | 1 <sup>d</sup>                  | 1 <sup>d</sup>                     |
|                                                                         | Probleme der Vollständigkeit und Einheitlichkeit alternativer Daten                                                   | 1 <sup>e</sup>                  | 1 <sup>e</sup>                     |

<sup>a</sup>AS Faktor für allometrische Skalierung. <sup>b</sup>Vorsicht ist geboten, wenn der Startpunkt eine Inhalations- oder Ernährungsstudie ist. <sup>c</sup>Nicht immer für sehr kleine Kinder anwendbar, s. Text zu Ableitungen vom Standard. <sup>d</sup>Siehe Text zu Ableitungen vom Standard. <sup>e</sup>Spezielle Abwägung auf einer Fall-zu-Fall-Basis erforderlich. <sup>f</sup>Für Wirkungen auf Haut, Auge und GI-Trakt durch einfache Zerstörung von Membranen. <sup>g</sup>Für Wirkungen auf Haut, Auge und GI-Trakt durch lokalen Stoffwechsel; für Wirkungen auf die Atemwege.

**Tab. 2** Allometrische Skalierungsfaktoren für verschiedene Tierarten im Vergleich zum Menschen<sup>a</sup>. (Nach [11])

| Spezies         | Körpergewicht (kg) <sup>a</sup> | AS-Faktor <sup>b</sup> |
|-----------------|---------------------------------|------------------------|
| Ratte           | 0,250                           | 4                      |
| Maus            | 0,03                            | 7                      |
| Hamster         | 0,11                            | 5                      |
| Meerschweinchen | 0,8                             | 3                      |
| Kaninchen       | 2                               | 2,4                    |
| Affe            | 4                               | 2                      |
| Hund            | 18                              | 1,4                    |

<sup>a</sup>Unter der Annahme eines menschlichen Körpergewichts von 70 kg. <sup>b</sup>Nicht gültig bei Festlegung eines Inhalations-DNEL auf der Basis einer Inhalations-Tierstudie.

**Tab. 3** Ausgangspunkte für die Ableitung von HBM-Werten

|                            |
|----------------------------|
| ADI, TDI, PTWI             |
| NOAEL, NOAEC, LOAEL, LOAEC |
| BMDL, BMD                  |
| BAT <sup>a</sup> , BEI     |
| DNEL                       |
| BE <sup>b</sup>            |

<sup>a</sup>Bei HBM-Ableitungen, die sich auf BAT-Werte beziehen, müssen die Besonderheiten der jeweiligen Substanz und deren gesundheitliche Wirkungen berücksichtigt werden [10]. Sie basieren nicht auf „festen Umrechnungsfaktoren“, sondern auf den toxikologischen Endpunkten der Einzelbegründung der MAK-Kommission. <sup>b</sup>BE Biomonitoring Equivalents.

Extrapolationsfaktoren (■ Tab. 1). Falls die HBM-Werteableitung von Studien zur Entwicklungstoxizität ausgeht, entfallen diese Extrapolationsfaktoren [11].

### Assessment-Faktor für Interspeziesunterschiede

Die Interspeziesextrapolation dient der Übertragung der Versuchsergebnisse von einer Tierart auf den Menschen. Sie berücksichtigt die Besonderheiten der Tierart wie den Grundumsatz („metabolic rate“) und wird unterteilt in einen allometrischen und einen toxikodynami-

schen Anteil. Für die Übertragung tierexperimenteller Daten (orale Dosis) auf den Menschen schlägt die ECHA die in ■ Tab. 2 dargestellten allometrischen Faktoren vor.

Sofern bei einem Tierversuch die innere Konzentration (Blutspiegel, Konzentration in anderen Körperflüssigkeiten) bestimmt worden ist, kann bei der Ableitung anhand eines solchen POD mit Konzentrationsbezug der allometrische Faktor für die Interspeziesextrapolation entfallen (AF = 1) oder durch eine PBPK-Modellierung genauer bestimmt werden.

Bei Inhalationsstudien ist nach Auffassung der ECHA und des AGS kein allometrischer Skalierungsfaktor notwendig, da die Atemrate von Versuchstieren und Mensch direkt mit dem Grundumsatz korreliert. Als Interspeziesfaktor Allometrie bei systemischen Wirkungen nach inhalativer Exposition wird dann ein Default-Faktor von 1 als angemessen angesehen [11, 25]. Die Kommission schließt sich dieser Auffassung an.

Der toxikodynamische Anteil für die Übertragung der Versuchsergebnisse vom Tier auf den Menschen wird in der Regel über einen Teilfaktor von 2,5 berücksichtigt, sofern keine experimentellen Untersuchungen für einen anderen Faktor sprechen.

### Assessment-Faktoren für Intraspeziesunterschiede

Empfindlichkeitsunterschiede innerhalb der Population werden in Form eines Intraspeziesfaktors in die Bewertung einbezogen. Die ECHA nutzt den Standardfaktor von 10 für Intraspeziesunterschiede in der Allgemeinbevölkerung, sofern nicht ausreichende Belege für einen geringeren Faktor sprechen. Für den Arbeiter gibt ECHA einen Default-Faktor von 5 für die Intraspeziesvariation vor.

Liegen ausreichende Daten aus Humanstudien vor, bei denen bereits Intraspeziesunterschiede berücksichtigt sind, kann der Faktor auch geringer sein. Die ECHA sieht allerdings auch vor, dass unter bestimmten Bedingungen ein weiterer Faktor bis 10 (optional) zur Berücksichtigung einer besonderen Empfindlichkeit (Kinder und ungeborene Kinder) gerechtfertigt [11] sein kann.

Der Intraspeziesfaktor setzt sich im Prinzip ebenfalls aus einem kinetischen und einem dynamischen Anteil zusammen, der nach WHO jeweils 3,2 beträgt [26].

Da der HBM-Wert als Konzentration in einem Körpermedium mögliche toxikokinetische Unterschiede bereits berücksichtigt, ist in der Regel nur ein Assessment-Faktor für die Toxikodynamik (AF Intraspeziesdynamik) zu verwenden. Bei Daten von Arbeitsplatzstudien wird von der ECHA zur Extrapolation auf die empfindlichere Allgemeinbevölkerung ein Faktor von 2 empfohlen.

## Berücksichtigung der Datenqualität

Die Ableitung der HBM-Werte beruht in der Regel auf Studienergebnissen, die nach einem Peer-Review-Verfahren in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht wurden. Die Beschreibung der Studienrandbedingungen und der Umfang der mitgeteilten bewertungsrelevanten Parameter sind wichtige Kriterien für die Beurteilung der Datenqualität einer Studie und damit der Qualität eines möglichen POD. Die HBM-Kommission prüft deshalb die Qualität der Ausgangs- oder Schlüsselstudie für die HBM-Wert-Ableitung anhand der Klimisch-Kriterien [27] und stuft die Qualität<sup>6</sup> der Ausgangsstudie dann wie folgt ein: Eine gute oder befriedigende Qualität weisen diejenigen Studien auf, die die Klimisch-Kriterien der Stufe 1 bzw. 2 erfüllen. Bei Studien mit nicht beurteilbarer Datenqualität (Klimisch 4), z. B. Reviews in denen entsprechende Angaben fehlen, führt die Ableitung von Beurteilungswerten zu einem Hinweis „mit Vorbehalt“, und die HBM-Werte werden als „vorläufig“ (z. B. vHBM) gekennzeichnet. Bei mangelhafter Datenqualität (Klimisch 3) können keine Werte abgeleitet werden. Gegebenenfalls wird hierzu der Sachstand mit einem entsprechenden Hinweis formuliert.

## 3 Vergleich mit anderen Beurteilungswerten

Bei HBM-I- und HBM-II-Werten handelt es sich um Beurteilungswerte für eine innere Exposition. Sie sind deshalb nicht direkt mit den Beurteilungswerten für Konzentrationen in unterschiedlichen Medien (z. B. Richtwerte für Wasser, Boden, Luft, Innenraumluft, Lebensmittel) vergleichbar, da diese maßgeblich für eine äußere Exposition sind. Numerisch kann ein HBM-I-Wert höher liegen als ein Wert zur Regelung allein eines Mediums. Es ist daher auch möglich, dass nach einem schlichten numerischen Vergleich einzelne mediale

Beurteilungswerte bereits überschritten sind, aber der HBM-I-Wert noch unterschritten wird. Aus diesem Grund ist ein unkritischer direkter Vergleich eines medien-spezifischen Beurteilungswertes mit einem HBM-Wert nicht angebracht. Es wird eine Darstellung der aus medien-spezifischen Beurteilungswerten theoretisch resultierenden inneren Exposition und deren Vergleich mit dem HBM-I-Wert empfohlen. Bei der Interpretation eines solchen Vergleichs sind aber insbesondere möglicherweise unterschiedliche Schutzniveaus und pfadspezifische Zufuhrquoten (oral, dermal, inhalativ) zu beachten. Die konkrete Feststellung nicht plausibler Unterschiede zwischen Beurteilungswerten zu äußeren und zu inneren tolerierbaren Konzentrationen muss Anlass zur Überprüfung und ggf. Korrektur der Werte sein.

## 4 HBM-factsheet

Die Kommission wird für die zukünftigen Ableitungen von HBM-Werten eine Synopsis der Ableitung in Form eines Datenblattes (HBM-“factsheet“) erstellen, das auch in englischer Sprache die wesentlichen Angaben zur Substanz und zur Ausgangsstudie enthält und die verwendeten Extrapolationsfaktoren sowie die Ableitung der HBM-Werte transparent darstellt. Damit soll erreicht werden, dass eine stoffspezifische Ableitung (auch für Personen außerhalb des deutschen Sprachraumes) nachvollziehbar wird. Die Ableitungsschritte sollten parallel in einem „Manual of Decision“ festgehalten werden, das von der Geschäftsstelle der HBM-Kommission geführt wird. Mithilfe dieses Manuals als interne Qualitätskontrolle soll die Konsistenz der Ableitungen überprüft werden. Das „Manual of Decision“ kann zudem bei einer späteren Validierung der Methode helfen.

## 5 Diskussion des Schutzniveaus

Die Ableitung der HBM-Werte orientiert sich an dem in der Definition der HBM-Werte [1, 3, 4, 7, 8] formulierten Schutzniveau: Die potenziellen Ausgangspunkte (■ **Tab. 3**) für die Ableitung der HBM-Werte sind daher jeweils hinsichtlich des

Schutzniveaus zu bewerten und auszuwählen. Eine derartige Bewertung kann, ggf. zusätzlich, auch anhand der Interpolationsmethode [28, 29] erfolgen.

Der HBM-I-Wert entspricht der Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium, bei deren Unterschreitung nach dem aktuellen Stand der Bewertung durch die Kommission nicht mit einer adversen Wirkung<sup>7</sup> zu rechnen ist und bei der sich somit kein Handlungsbedarf ergibt. Der HBM-II-Wert entspricht der Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium, bei deren Überschreitung eine für die Betroffenen als relevant anzusehende adverse Wirkung möglich ist.

Damit entspricht die Definition des HBM-I-Wertes dem Schutzniveau einer tolerablen Körperdosis wie dem ADI oder TDI: Bei Unterschreitung ist mit großer Wahrscheinlichkeit nicht von nachteiligen Wirkungen auszugehen.

Die Definition des HBM-II-Wertes enthält zwar eine Unschärfe bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Eintritts der Effekte bei dieser Konzentration [19], es ist bei Überschreitung des HBM-II-Wertes jedoch ein erhöhtes Risiko oder eine hohe Wahrscheinlichkeit für nachteilige Wirkungen anzunehmen. Der Bereich oberhalb des HBM-II-Wertes liegt somit eindeutig oberhalb der Wirkschwelle und ist als Interventionsbereich zu betrachten. Abgrenzungen zwischen dem HBM-I- und HBM-II-Wert definieren sich daher auch aus den jeweils assoziierten Maßnahmenempfehlungen (s. Einleitung).

Aufgrund des Ableitungsverfahrens ausgehend von einem POD, der eine gewisse Unsicherheit für das Auftreten von Effekten beinhaltet, hat der daraus abgeleitete HBM-Wert eine unbestimmte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten

<sup>6</sup> Klimisch-Kriterien: 1= reliable without restrictions, 2= reliable with restriction, 3= not reliable, 4= not assignable.

<sup>7</sup> In den Veröffentlichungen der HBM-K wird der Begriff der gesundheitlichen Beeinträchtigung verwendet. Der hier gewählte Begriff „adverse Wirkung“ [26] ist in der regulatorischen Toxikologie mit Unschärfen definiert und kann schädliche Wirkungen einbinden, denen (noch) kein Krankheitswert zukommt (vgl. [13]). Er bildet regelmäßig die Grundlage von Risikoabschätzungen (NOEL, LOEL), auch bereits bei den bestehenden HBM-Werten. Die formale HBM-Definition wurde daher an diese Realitäten angeglichen.

von adversen Wirkungen. Das Benchmarkdosis-Verfahren hat den Vorteil, dass es eine erweiterte Nutzung der verfügbaren Dosis-Wirkungs-Daten und eine Quantifizierung der Unsicherheiten in den Dosis-Wirkungs-Daten beinhaltet [15, 30]). Voraussetzung ist, dass sich die experimentell erhobenen Daten dafür eignen. In diesem Fall können HBM-Werte unter Berücksichtigung des Schutzniveaus auch aus einer BMD(L) abgeleitet werden [19].

Wenn eine Verfeinerung der Risikobewertungen für notwendig erachtet wird, z. B. wenn die Exposition des Menschen nahe am ADI liegt, kann die Anwendung des BMD-Ansatzes von Vorteil sein [15].

Bei einem NOAEL oder LOAEL als POD müssen auch die Schwere des toxischen Effektes bei der nächsthöheren Dosis sowie der Abstand der eingesetzten Dosierungen berücksichtigt werden (vgl. Fußnote 4). Dies kann ggf. mit einem zusätzlichen Assessment-Faktor geschehen.

## Anmerkungen

Diese Mitteilung wurde von B. Hein-zow und W. Heger mit Beiträgen von R. Konietzka, U. Pabel, K. Rauchfuss, M. Schümann erstellt und im Juni 2013 von der Kommission Humanbiomonitoring verabschiedet.

## Literatur

1. Kommission HBM (2009) Addendum zum Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 52(8):874–877. <http://link.springer.com/article/10.1007/s00103-009-0902-9>
2. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) (2009) Kinder-Umwelt-Survey, P1457. <http://www.bmu.de/uebrige-seiten/gesundheits-und-umwelt-kinder-umwelt-survey/>
3. Kommission HBM (1996) Human-Biomonitoring: Definitionen, Möglichkeiten und Voraussetzungen. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 39(6):213–214. <http://www.umweltbundesamt.de/gesundheits/publikationen/>
4. Kommission HBM (1996) Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 39(6):221–224. <http://www.umweltbundesamt.de/gesundheits/publikationen/>
5. Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M (2011) Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health* 215(1):26–35. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438463911000794>
6. Kommission HBM (2012) <http://www.uba.de/gesundheits/monitor/index.htm>
7. Kommission HBM (2007) Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM)-Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen – Teil I: Einführung. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 50(2):249–250. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00103-007-0145-6>
8. Kommission HBM (2007) Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM)-Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen – Teil II: Grundlagen und Ableitungsweg. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 50(2):251–254. <http://link.springer.com/article/10.1007/s00103-007-0146-5>
9. Schulz C, Angerer J, Ewers U, Kolossa-Gehring M (2007) The German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health* 210(3–4):373–382. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438463907000466>
10. Angerer J, Aylward LL, Hays SM et al (2011) Human biomonitoring assessment values: approaches and data requirements. *Int J Hyg Environ Health* 214(5):348–360. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438463911000745>
11. ECHA (2012) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version: 2.1 November 2012. Europäische Chemikalienagentur. [http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_requirements\\_r8\\_en.pdf?vers=16\\_12\\_10](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_r8_en.pdf?vers=16_12_10)
12. Licht O, Mangelsdorf I, Voss JU (2011) Verfahren umweltbezogener gesundheitlicher Stoffbewertungen – Vergleich angewandter Methoden mit der Leitlinie zur Umsetzung von REACH R.8. FKZ-Nr: 363 01 274, UBA-Texte Nr. 82/2011. <http://www.umweltbundesamt.de/uba-info-medien/4225.html>
13. Risikokommission (2003) Abschlussbericht der Risikokommission ad hoc-Kommission „Neuordnung der Verfahren und Strukturen der Risikobewertung und Standardsetzung im gesundheitlichen Umweltschutz der Bundesrepublik Deutschland“. Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung und des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit. <http://www.apug.de/risiken/risikokommission/rk-abschlussbericht.htm>, [http://www.apug.de/archiv/pdf/RK\\_Abschlussbericht.pdf](http://www.apug.de/archiv/pdf/RK_Abschlussbericht.pdf)
14. Sand S, Victorin K, Filipsson AF (2008) The current state of knowledge on the use of the benchmark dose concept in risk assessment. *J Appl Toxicol* 28(4):405–421. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jat.1298/pdf>
15. EFSA (2009) Use of the benchmark dose approach in risk assessment. Guidance of the Scientific Committee. *EFSA J* 1150:1–72. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1150.htm>
16. Bokkers BG, Slob W (2007) Deriving a data-based interspecies assessment factor using the NOAEL and the benchmark dose approach. *Crit Rev Toxicol* 37(5):355–373. <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/10408440701249224>
17. EFSA (2010) EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM) scientific opinion on lead in food. *EFSA J* 8(4):1570.1–151. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1570.htm>, <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/1570.pdf>
18. EFSA (2007) EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM): opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the commission related to the potential increase of consumer health risk by a possible increase of the existing maximum levels for aflatoxins in almonds, hazelnuts and pistachios and derived products. *EFSA J* 446:1–127. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/446.pdf>
19. Schneider K, Kaiser E (2012) Anwendung des Benchmark-Verfahrens bei der Ableitung von HBM-Werten FKZ 363 01 383 im Auftrag des Umweltbundesamtes. Freiburg (unveröffentlicht)
20. Boogaard PJ, Aylward LL, Hays SM (2012) Application of human biomonitoring (HBM) of chemical exposure in the characterisation of health risks under REACH. *Int J Hyg Environ Health* 215(2):238–241. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438463911002264>
21. German Competent Authorities (2009) Risk assessment of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) as part of a strategic partnership between German authorities and industry, Chemical Safety Report according to the provisions of the European REACH Regulation No. 1907/2006, Presented by Germany, April 2009
22. WHO IPCS (2010) Characterization and application of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment harmonization project document No. 9, ISBN 978 92 4 150090 6. <http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/pbpbk/en/index.html>
23. Rennen MA, Bouwman T, Wilschut A et al (2004) Oral-to-inhalation route extrapolation in occupational health risk assessment: a critical assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 39(1):5–11. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027323230003001259>
24. IGHRC (2006) Guidelines on route-to-route extrapolation of toxicity data when assessing health risks of chemicals. The Interdepartmental Group on Health Risks from Chemicals. Institute of Environment and Health, Bedfordshire, S 1–56 (ISBN 1899110410)
25. BAuA (2010) Kriterien zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten (BekGS901). *GMBI* 61(32):691–696 (ISSN 0939-4729). <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Bekanntmachung-901.html>, <http://www.gmbi-online.de/ausgaben.html#issue-2010-32>
26. WHO IPCS (2005) Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration – response assessment harmonization project document No. 2, World Health Organization Geneva 2005, ISBN 92 4 154678 6

- 
27. Klimisch HJ, Bretz R, Doe JE, Purser DA (1987) Classification of dangerous substances and pesticides in the European Economic Community Directives: a proposed revision of criteria for inhalation toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol* 7(1):21–34. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0273230087900456>
  28. Umweltbundesamt (2003) Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung beim Umweltbundesamt. Maßnahmewerte (MW) für Stoffe im Trinkwasser während befristeter Grenzwert-Überschreitungen gem. §9 Abs. 6–8 TrinkwV 2001. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 46(8):707–710. <http://link.springer.com/article/10.1007/s00103-003-0660-z>, <http://www.umweltbundesamt.de/wasser/themen/downloads/trinkwasser/MW-Empfehlung.pdf>
  29. Dieter HH, Henseling M (2003) Kommentar zur Empfehlung: Maßnahmewerte (MW) für Stoffe im Trinkwasser während befristeter Grenzwert-Überschreitungen gem. §9 Abs. 6–8 TrinkwV 2001. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 46(8):701–706. <http://www.umweltbundesamt.de/wasser/themen/downloads/trinkwasser/MW-Empfehlung-Kommentar.pdf>
  30. Crump K, Allen B, Faustman E (1995) The use of the benchmark dose approach in health risk assessment. *Risk Assessment Forum U.S. Environmental Protection Agency Washington DC* 20460, EPA/630/R-94/007 February 1995. <http://www.epa.gov/raf/publications/useof-bda-healthrisk.htm>