

# PARC und Stakeholder im Dialog – Die Mischung macht's! 2. Deutscher PARC-Stakeholder- Dialog: Die Risikobewertung von Chemikaliengemischen - Einführung

Partnership for the Assessment of the  
Risks from Chemicals

Marike Kolossa-Gehring, UBA

Stakeholder-Dialog, 27. November 2024

PARC



Co-funded by  
the European Union



# Agenda

<b>Moderation:</b> Hartmut Wewetzer, Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin Ninja Reineke, CHEM Trust Europe e.V., Hamburg	
12:00–13:00 Uhr	<b>Registrierung und Mittagsverpflegung</b>
13:00–13:10 Uhr	<b>Begrüßung</b> Tewes Tralau, Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin Claudia Röhl, Umweltbundesamt, Dessau-Roßlau
13:10–13:50 Uhr	<b>Einführung in das Thema Chemikaliengemische</b> Tewes Tralau, Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin Marika Kolossa-Gehring, Umweltbundesamt, Berlin
13:50–14:10 Uhr	<b>Grundlegende Konzepte der Toxizität von Mischungen</b> Denise Bloch, Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin
14:10–14:30 Uhr	<b>Vorkommen und Risiken komplexer Chemikalienmischungen in der aquatischen Umwelt</b> Wibke Busch, Helmholtz Zentrum für Umweltforschung GmbH, Leipzig
14:30–14:50 Uhr	<b>Mischungsanalysen: Einblicke in HBM4EU und PARC am Beispiel deutscher Daten</b> Nina Vogel, Umweltbundesamt, Berlin
14:50–15:10 Uhr	<b>Kaffeepause</b>
15:10–15:30 Uhr	<b>Regulatorische Wege, wie Mischungen behandelt werden – Pestizide und Biozide</b> Philip Marx-Stölting, Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin
15:30–15:50 Uhr	<b>Regulatorische Wege, wie Mischungen behandelt werden – REACH, Kosmetik und FCM<sup>1</sup></b> Matthias Herzler, Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin
15:50–16:10 Uhr	<b>Chemikaliencocktails in der Umwelt – Regulatorische Herausforderungen und Optionen</b> Enken Hassold, Umweltbundesamt, Dessau-Rosslau
16:10–17:10 Uhr	<b>Abschlussdiskussion mit Stakeholdern</b> - Q&A zu Impulsvorträgen und allgemeine Fragen
17:10–17:20 Uhr	<b>Fazit und Verabschiedung</b> Tewes Tralau, Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin Marika Kolossa-Gehring, Umweltbundesamt, Berlin

## Fokus:

- Beleuchtung des **wissenschaftlichen Stands** zum Thema Chemikaliengemische sowie des **regulatorischen Kontextes** sowohl von **human-** als auch von **umwelttoxikologischer Seite**
- Vorträge und Diskussionen zu **Herausforderungen und Möglichkeiten**

# Einführung

- Gleichzeitige Belastung mit einer Vielzahl an Schadstoffen (PARC Biomarkerliste umfasst 648 Einträge)
- Risikobewertung von Chemikaliengemischen spielt zentrale Rolle in PARC
  - General survey generiert umfassende europäische Belastungsdaten
  - Entwicklung von neuen Methoden
  - Anwendung von etablierten Methoden als Grundlage für die Beratung der regulatorischen Institutionen



# Einführung - Methoden

- Ansatz der Risikobewertung für Mischungen:  $Risiko = \frac{Belastung}{Beurteilungswert}$
- Beispiel im Humanbereich:
  - Risikoquotient pro Schadstoff und Individuum:  $RQ = \frac{Konzentration}{Beurteilungswert}$
  - Hazardindex pro Individuum :  $HI = \sum RQ_i$ 
    - $HI < 1$ : kein Risiko
    - $HI > 1$ : Risiko
- Das heißt wir brauchen umfassende Belastungsdaten zu vielen Schadstoffen UND verlässliche Beurteilungswerte wie die HBM-GVs (Human Biomonitoring Guidance Values)
  - In der General Survey werden eine hohe Anzahl an Schadstoffen in allen Teilnehmenden gemessen
  - Erstellung neuer Werte in eigenem PARC-Projekt

# Risikobewertung Umwelt

## Zwischen Realität ...

- Vielfalt verschiedener Habitate und Kompartimente (Süß-, Meer und Grundwasser, Boden, Luft, ...)
- hohe Anzahl verschiedener Organismen (Pflanzen, Invertebraten, Mikroorganismen, Vertebraten, ...)

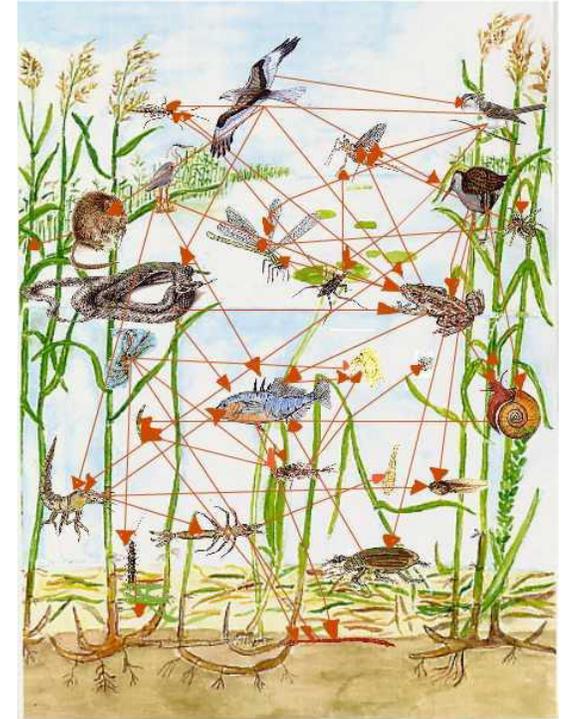
## ... und Chemikalien-Bewertung (z.B. Stoffregelungen wie REACH)

- Nutzt Daten zur Ökotoxizität von Stellvertreter-Arten (PNEC) und modellierter Umweltexposition (PEC)
- Sichere Verwendung von **Einzelstoffen** unter akzeptiertem Risikoquotienten  **$RQ = PEC/PNEC < 1$**

## ... oder Setzen von **Umweltqualitätsnormen UQNs** (z.B. Wasserrahmenrichtlinie)

- Standard-Monitoring von wenigen (45) prioritären Einzel-Stoffen

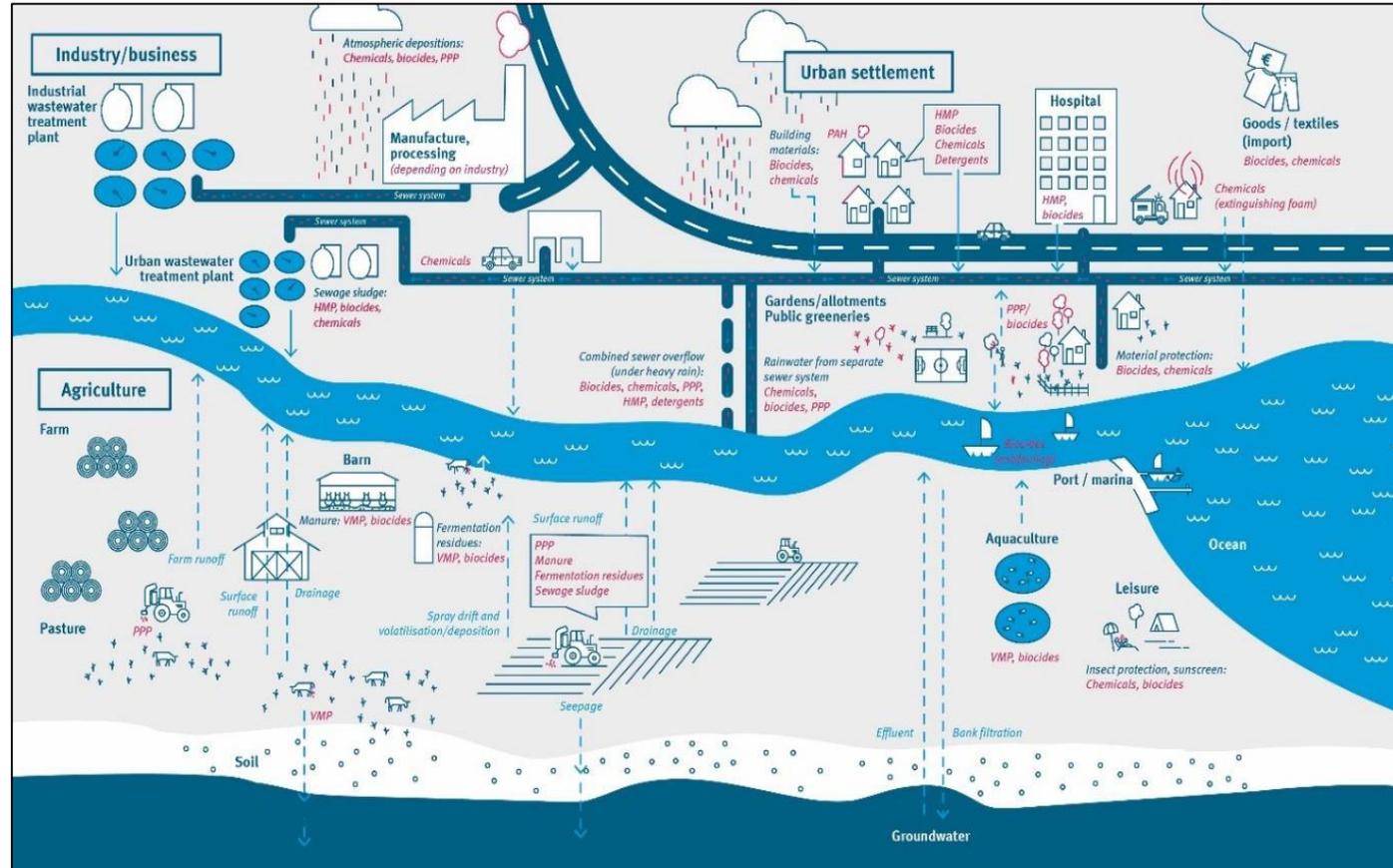
Mischungen werden (noch) nicht standardmäßig bewertet!



# Umweltrelevanz Mischungen

## Vielfältige Emissionswege von multiplen Chemikalien in die Umwelt

- Viele Stoffe: Pflanzenschutzmittel, Biozide, Industriechemikalien, Arzneimittel, ...
- komplexe Exposition (Raum & Zeit): Punktquellen, diffuse Quellen, weite Verbreitung



[https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/1410/publikationen/180709\\_uba\\_pos\\_mikroverunreinigung\\_en\\_bf.pdf](https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/1410/publikationen/180709_uba_pos_mikroverunreinigung_en_bf.pdf)

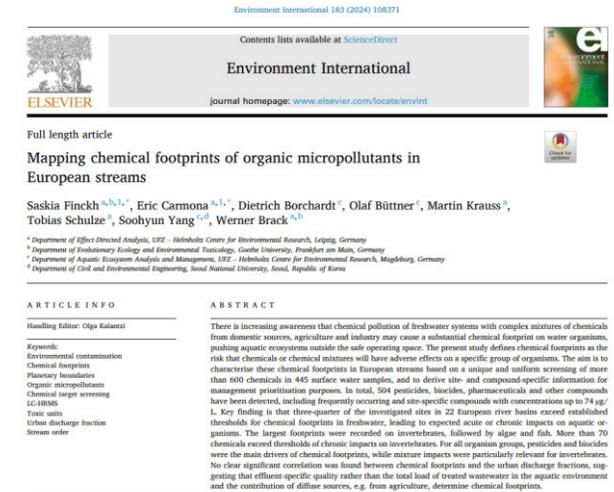
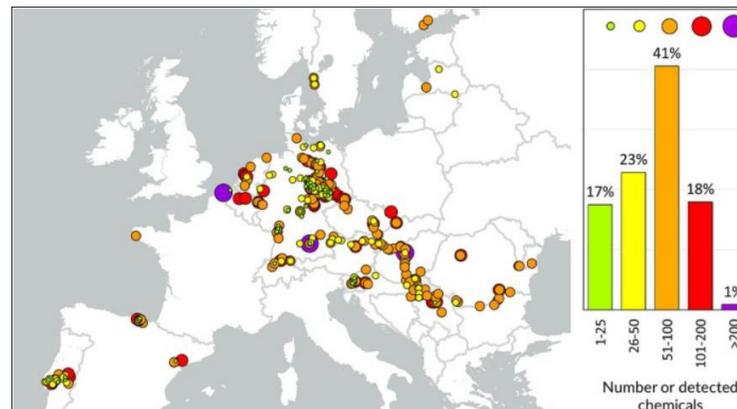
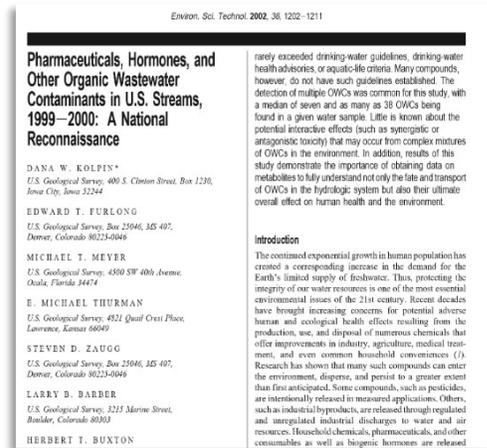
# Umweltrelevanz Mischungen

## Chemikalien sind selten allein in der Umwelt!

- Viele Monitoringstudien zeigen gemeinsames Vorkommen (zeitlich und räumlich) von multiplen Chemikalien in der Umwelt oder Organismen

### Zum Beispiel:

- Altes Studie Kolpin et al. 2002 mit Daten aus 139 US-Fließgewässern:
  - insgesamt 95 Umweltchemikalien (AZM, PSM, Biozide, REACH)
  - durchschnittlich 7, max. 38 Stoffe gleichzeitig
- 2024: Studie von Finckh et al. analysierte 605 Stoffe in EU Gewässern:
  - Meist 51-200 verschiedene Stoffe (59%) detektiert!



<https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.108371>

# Umweltrelevanz Mischungen

## Cocktail-Effekte Umwelt sind gut belegt

Es gibt zahlreiche (!) Laborstudien mit versch. Organismen, die additives Zusammenwirken von Stoffen belegen – selbst in niedrigen Einzelstoff-Konzentrationsbereichen



[Carvalho et al. 2014](#)

**Mixtures of Chemical Pollutants at European Legislation Safety Concentrations: How Safe are They?**

Raquel N. Carvalho,<sup>a</sup> Augustine Arakwe,<sup>b</sup> Selim Ahi-Aissa,<sup>c,d</sup> Anne-Balazs Nilles,<sup>e,f</sup> Stefania Balzamo,<sup>g</sup> Anders Baun,<sup>h</sup> Shamsheh Beklin,<sup>i</sup> Ludek Blaha,<sup>j</sup> François Briant,<sup>k</sup> Daniela Couti,<sup>l</sup> Nicolas Cressot,<sup>m</sup> Yona Essig,<sup>n</sup> Valentina E. V. Ferrero,<sup>o</sup> Vesna Flander-Putrlje,<sup>p</sup> Maria Fürhacker,<sup>q</sup> Regina Grillari-Voglauer,<sup>r</sup> Christer Hogstrand,<sup>s</sup> Adam Jonák,<sup>t</sup> Jonathan B. Khuryngdoh,<sup>u</sup> Joubert Banjop Kharyngdoh,<sup>v</sup> Robert Loos,<sup>w</sup> Anne-Katrine Lundebye,<sup>x</sup> Curina Modig,<sup>y</sup> Per-Erik Olsson,<sup>z</sup> Smitha Pillai,<sup>aa</sup> Natasa Polak,<sup>ab</sup> Monica Potalivo,<sup>ac</sup> Wilfried Sanchez,<sup>ad</sup> Andrea Schifferli,<sup>ae</sup> Kristin Schimmer,<sup>af</sup> Susanna Sforzini,<sup>ag</sup> Stephen R. Stutzenbaum,<sup>ah</sup> Liv Sofie Sand,<sup>ai</sup> Valentina Turk,<sup>aj</sup> Aldo Viarengo,<sup>ak</sup> Inge Werner,<sup>al</sup> Shaaron Yagar-Kreitl,<sup>am</sup> Radka Zouneková,<sup>an</sup> and Teresa Lettieri<sup>ao</sup>

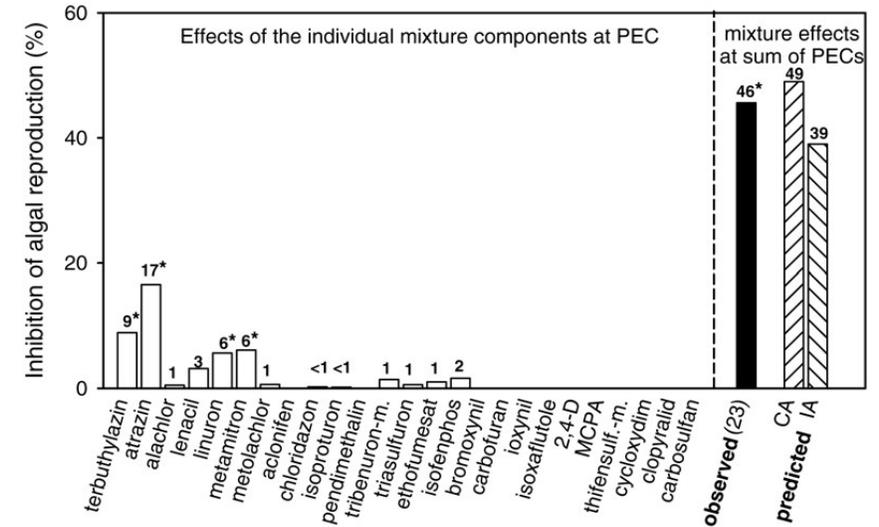
<sup>a</sup>European Commission—DG Joint Research Centre, Institute for Environment and Sustainability, Via E. Fermi 2709, 21027 Ispra (VA), Italy; <sup>b</sup>Norwegian University of Science & Technology, Trondheim, Norway; <sup>c</sup>National Institute for Industrial Environment and Risks, Versailles on Habitat, France; <sup>d</sup>Alcorno University, France; <sup>e</sup>Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale (ISPRA), Rome, Italy; <sup>f</sup>Department of Environmental Engineering, Technical University of Denmark, Kgs Lyngby, Denmark; <sup>g</sup>Institute of Life Sciences, The Hebrew University of Jerusalem, Israel; <sup>h</sup>Institute of Science, Massey University, REPECOT, Boro, Czech Republic; <sup>i</sup>Analytical and Environmental Sciences Division, King's College London, UK; <sup>j</sup>Marine Biology Station Piran, National Institute of Biology, Slovenia; <sup>k</sup>University of Natural Resources and Life Sciences, Vienna, Austria; <sup>l</sup>Daphnia and Nutritional Sciences Division, King's College London, UK; <sup>m</sup>Life Science Center, Gøteborg University, Sweden; <sup>n</sup>National Institute of Nutrition and Seafood Research, Bergen, Norway; <sup>o</sup>EMSG, Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology, Dübendorf, Switzerland; <sup>p</sup>Swiss Centre for Applied Ecotoxicology, Eawag-EPFL, Dübendorf, Switzerland; <sup>q</sup>ETH Zürich, Department of Environmental Systems Science, Swiss Federal Institute of Technology, Zürich, Switzerland; <sup>r</sup>EPF Lausanne, School of Architecture, Civil and Environmental Engineering, Lausanne, Switzerland; <sup>s</sup>Department of Environmental and Life Sciences, Università del Piemonte Orientale, VerCELLI, Novara, Alessandria, AostaValle, Italy

\*To whom correspondence should be addressed. Fax: +39-0322786645. E-mail: teresa.letteri@jrc.ec.europa.eu

Received April 8, 2014; accepted June 6, 2014

**ABBREVIATIONS**

The risk posed by complex chemical mixtures in the environment to wildlife and humans is increasingly debated, but has been rarely tested under environmentally relevant scenarios. To address this issue, two mixtures of 14 or 19 substances of concern (pesticides, pharmaceuticals, heavy metals, polyaromatic hydrocarbons, a surfactant, and a plasticizer), each present at its safety limit concentration imposed by the European legislation, were prepared and tested for their toxic effects. The effects of the mixtures were assessed in 35 bioassays, based on 11 organisms representing different trophic levels. A consortium of 16 laboratories was involved in performing the bioassays. The mixtures elicited quantifiable toxic effects on some of the test systems employed, including i) changes in marine microbial composition, ii) microalgae toxicity, iii) immobilization in the crustacean *Daphnia magna*, iv) fish embryo toxicity, v) impaired frog embryo development, and vi) increased expression on oxidative stress-linked reporter genes. Ex-



[Junghans et al. 2006, Aquatic Toxicol. 76: 93-110](#)

## Studie des JRC der EU Kommission (Carvalho et al. 2014):

- Mischungen aus 14 – 19 versch. Chemikalien (z.B. Triclosan, BPA) bei jeweiligen UQN in 35 Labor-Biotests getestet
- Relevante Effekte der Mischungen bei Algen, MOs, Fischen, Fröschen, Daphnien **trotz** sicheren Einzel-Konzentrationen bei UQN der Wasserrahmenrichtlinie

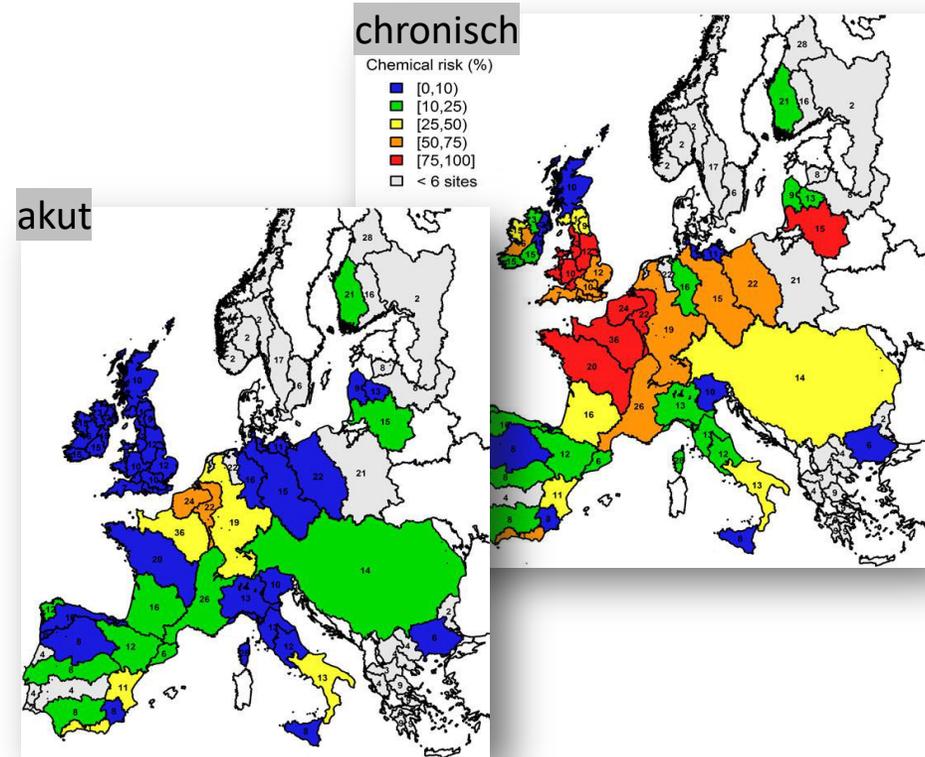
# Umweltrelevanz Mischungen

## Risiken multipler Chemikalien in der Umwelt?

- Es gibt mittlerweile viele Studien, die Monitoringdaten auswerten und mit Hilfe von Daten zur Ökotoxizität potentielle Umwelt-Mischungs-Risiken durch das gemeinsame Vorkommen multipler Stoffe belegen

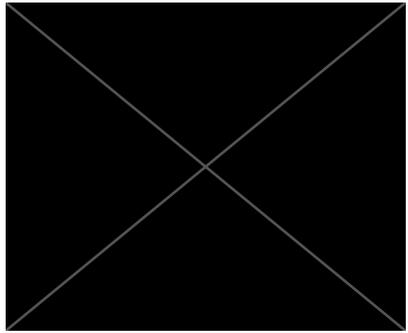
Beispiel Malaj et al. 2014:

- Anteil an Messpunkten (in %) in europäischen Flussgebieten mit Überschreitung der Grenzwerte für eine Organismengruppe (max. Konzentrationen)
- Das **Potential für Risiken steigt mit der Anzahl der** ökotoxikologisch relevanten **Chemikalien**



Malaj et al. 2014, PNAS 111 (26): 9549

# Vorkommen und Risiken komplexer Chemikalienmischungen in der aquatischen Umwelt



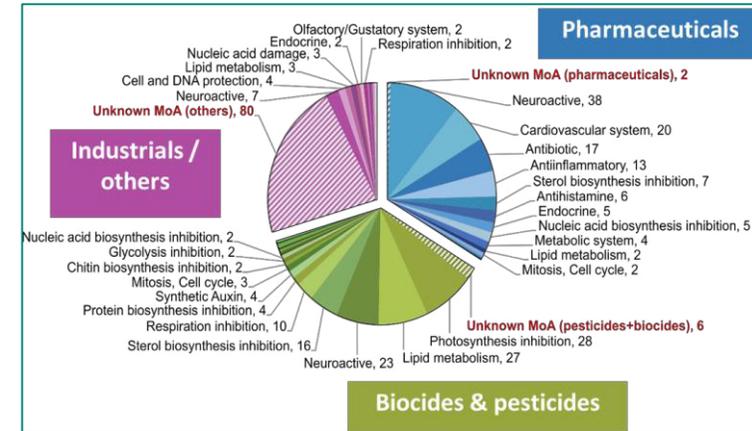
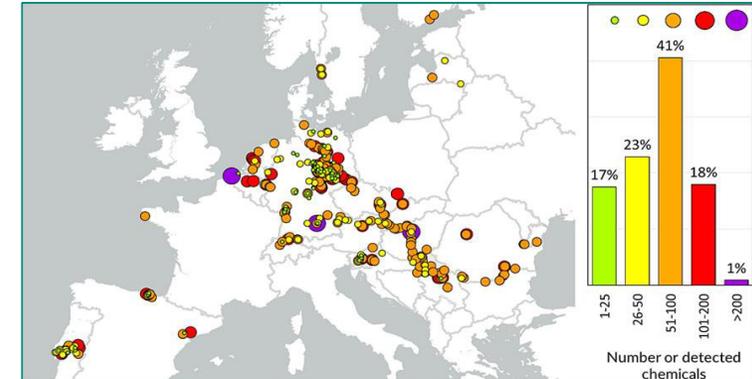
**Wibke Busch**

UFZ, Department Ecotoxicology



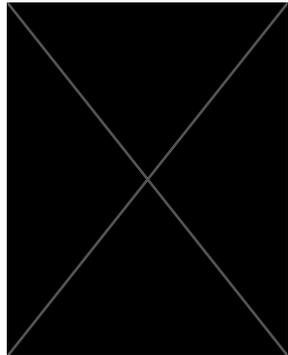
**29%**  
of surface waters  
are in **good**  
chemical status

**40%** of surface water samples contain less than 50 chemicals

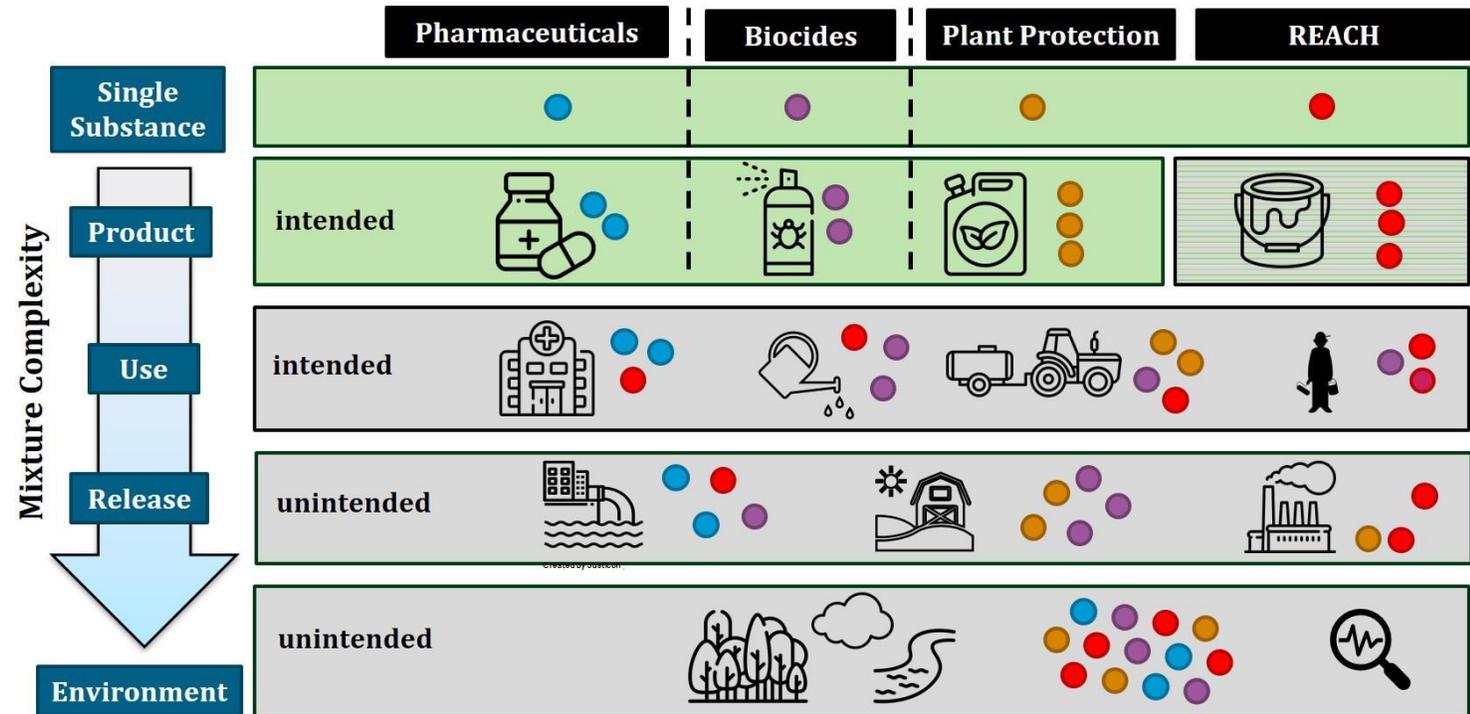


**25%** of chemicals with unknown mode of action

# Chemikaliencocktails in der Umwelt – Regulatorische Herausforderungen und Optionen



– **Dr. Enken Hassold**  
 Fachgebiet Chemikalien/REACH



# Relevanz im HBM-Bereich

GerES V: Die junge Bevölkerung ist mehreren Chemikalien gleichzeitig ausgesetzt.  
 Detection frequencies der Stoffe (% ≥ LOQ)

 metals and metalloids

 phthalates and substitutes

 preservatives, biocides, solvents

 fragrances

 cotinine



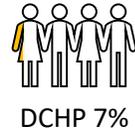
Antimony 80%



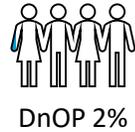
Chromium 92%



DMP 98%



DCHP 7%



DnOP 2%



MIT, CIT 100%



Lysmeral 100%



Cotinine 50%



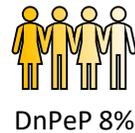
Arsenic 100%



Cadmium 77%



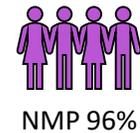
DEP 100%



DnPeP 8%



DEHTP 94%



NMP 96%

 benzene

 acrylamide



As(III), As(V) 92%



Mercury 95%



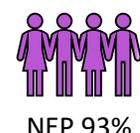
BBzP 100%



DEHP 100%



DINCH 98%



NEP 93%



SPMA 98%



Acrylamide 100%



As(III), As(V), MMA, DMA 100%



Selenium 100%



DiBP 100%



DiNP 99%



BHT 100%

 pesticides



AsB 86%



DnBP 100%

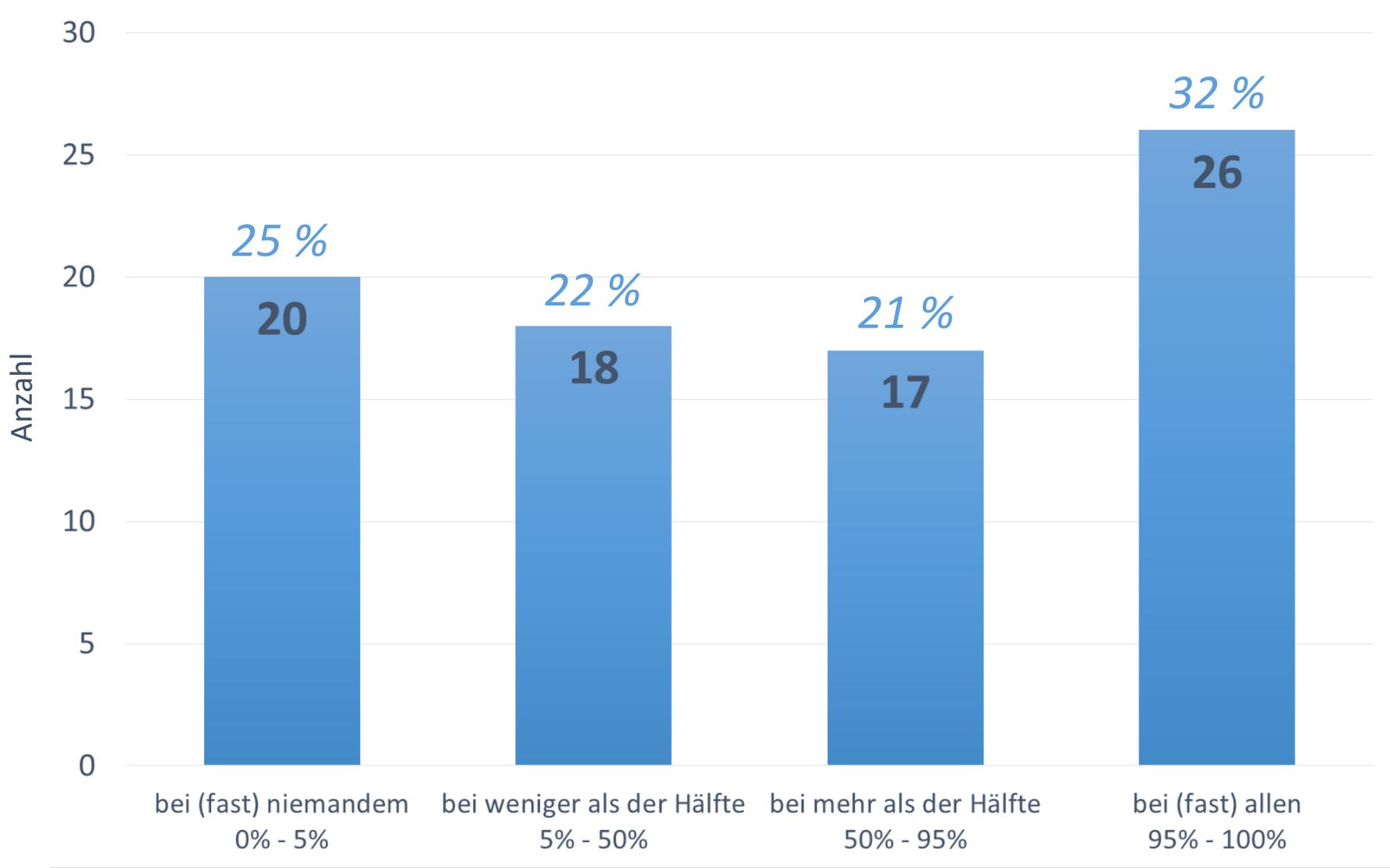


DiDP 99%



Glyphosate 60%

# GerES V- innere Belastung des Menschen



# GerES V: Schadstoffe in Blut und Urin

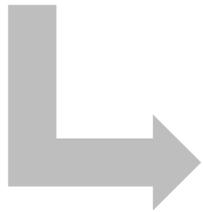
quantifizierbar bei ...	Stoffgruppe/Substanz
<p>allen oder fast allen</p> <p><b>95 bis 100 %</b></p>	<p><b>Metalle</b> Blei, Arsen, Selen; <b>Phthalate</b> DMP, DEP, DBzP, DiBP, DnBP, DEHP, DiNP, DiDP; <b>Phthalat-Ersatzstoffe</b> DINCH; <b>Chlorphenole</b> 2-,4-Monochlorphenol, 2,4-, 2,5-Dichlorphenol; <b>PAK</b> Pyren, Phenanthren, Naphtalin; <b>PFAS</b> PFOS; <b>Pyrrolidone</b> NMP; <b>Organochlorpestizide</b> DDT; <b>Bisphenol A</b>; <b>Paraben</b> Methylparaben; <b>Acrylamid</b>; <b>Benzol</b></p>
<p>deutlich mehr oder mehr als der Hälfte</p> <p><b>51 bis 95 %</b></p>	<p><b>Metalle</b> Quecksilber, Chrom, Antimon, Cadmium; <b>Phthalate</b> DPHP; <b>Chlorphenole</b> Pentachlorphenol, 2,4,6-Trichlorphenol, <b>PAK</b> 2-Hydroxyfluoren;</p> <p><b>PFAS</b> PFOA, PFHxS; <b>PCB</b> PCB 138, 153, 180;</p> <p><b>Pyrrolidone</b> NEP; <b>Parabene</b> Ethylparaben; <b>Cotinin</b>; <b>Glyphosat</b></p>

# Ein reales und regulatorisches Problem: die Bewertung von Mischungen

## Risiko Mischungen 5 reproduktionstoxischer Phthalate



~ 17% der europäischen Kinder und Jugendlichen könnte einem Risiko durch Phthalat-Mischungen ausgesetzt sein...  
... aber nur 6% konnten durch eine Einzelsubstanz-Bewertung identifiziert werden!



**Für die Mehrheit bedeutet das: Risiko durch Mischungen wäre unbemerkt geblieben!**

Haupttreiber des Phthalat-Mischungsrisikos: DnBP und DiBP

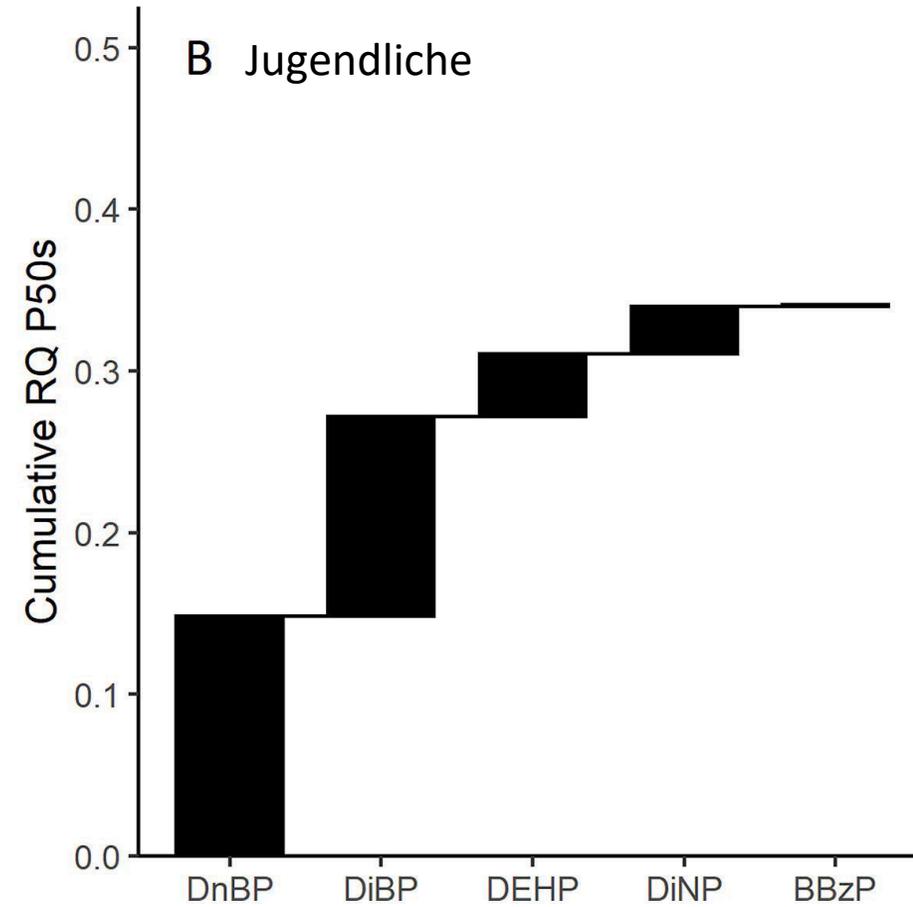
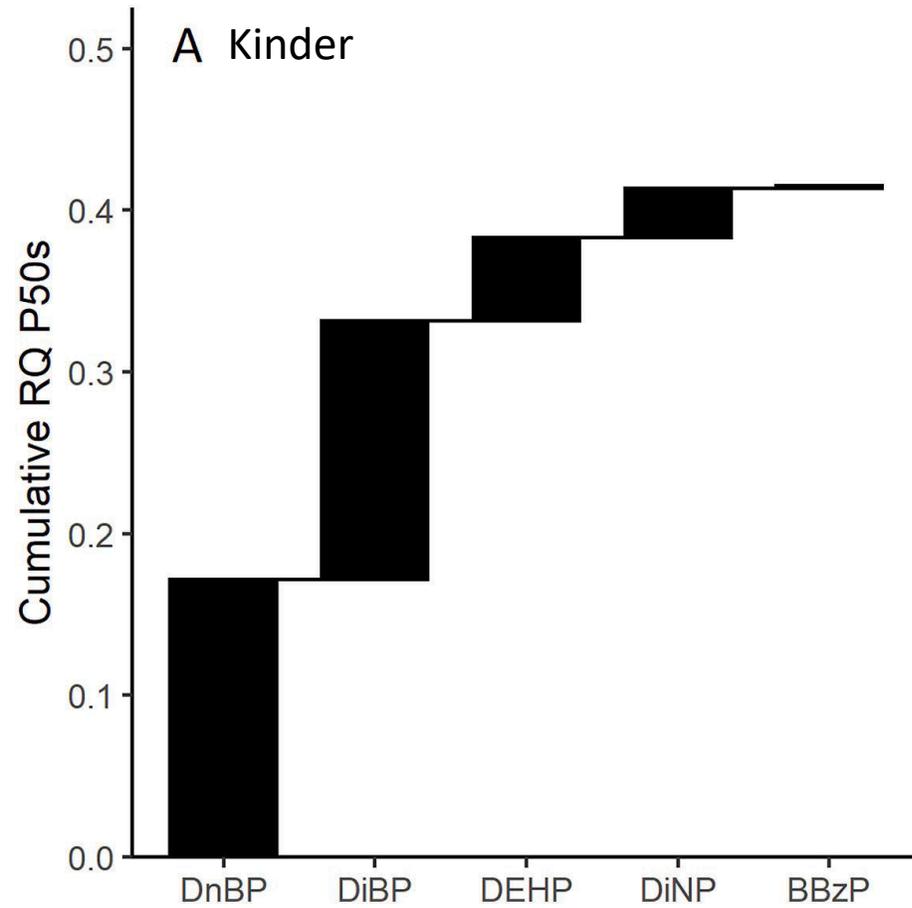
**Mischungsbelastungen müssen bei der Stoffbewertung berücksichtigt werden**



**Empfehlungen für Regulierung und weiteren Forschungsbedarf**

# Phthalatmischungen

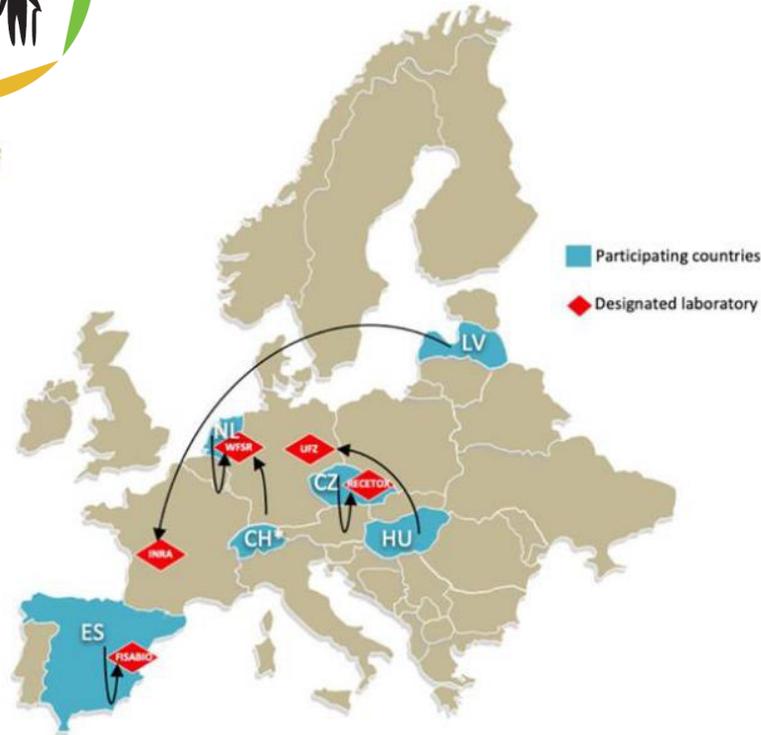
Quelle: Lange et al. 2022



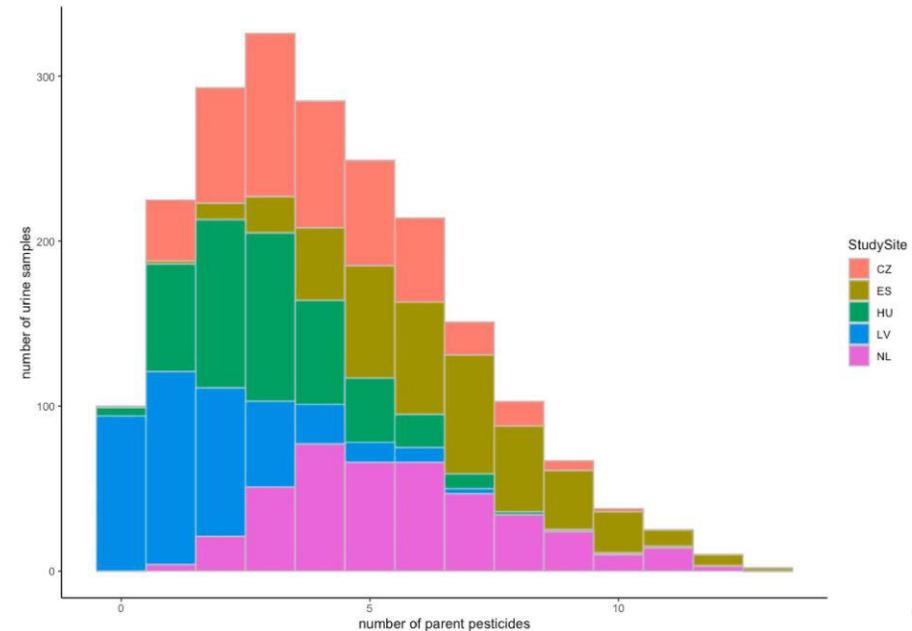
# Multimethods and suspect screening



## SPECIMEn Studie



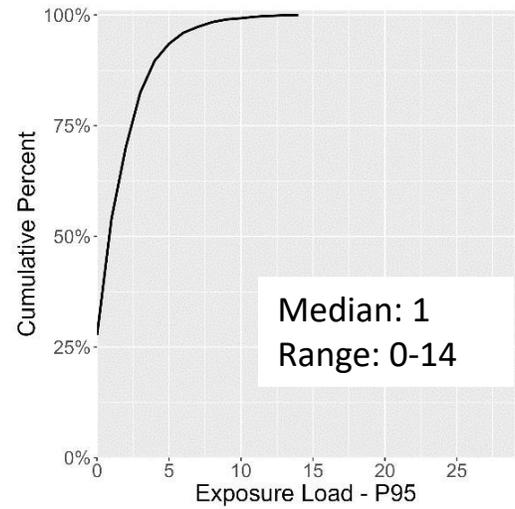
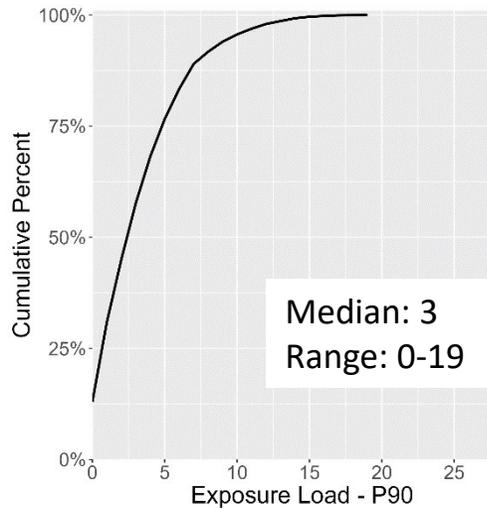
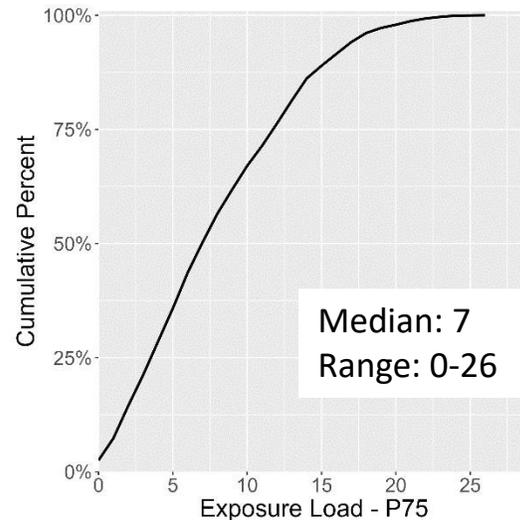
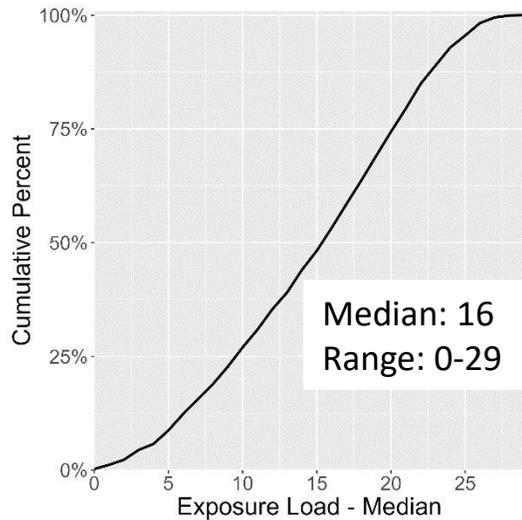
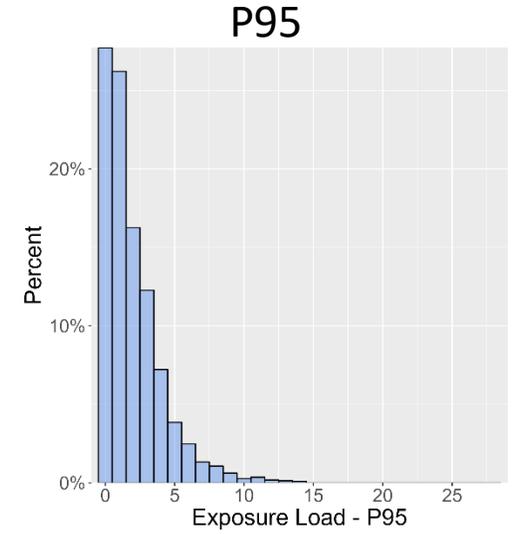
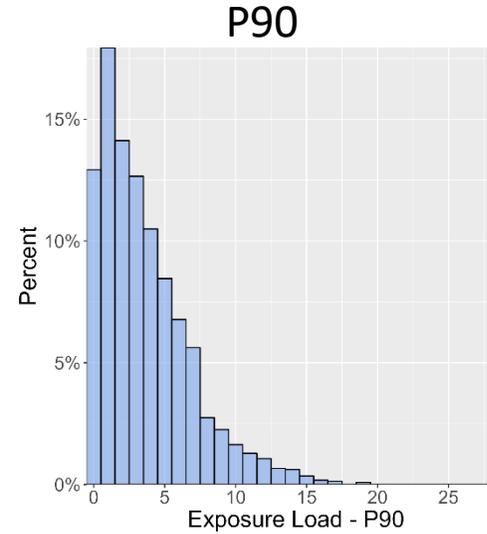
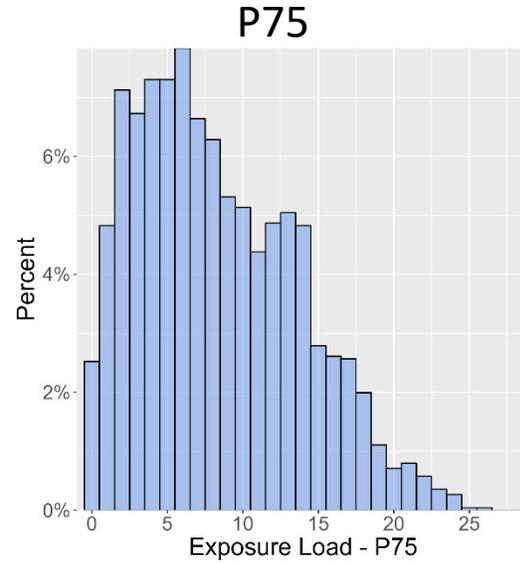
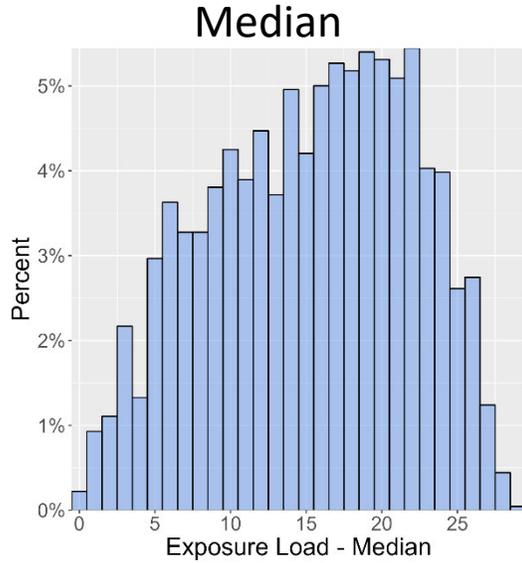
- 29 Pestizide wurden mit hohem Konfidenzniveau in Proben aus allen Ländern identifiziert
- Mischungen: med. 3, max. 13 Pestizide pro Probe
  - Beispiele: Acetamiprid, Boscalid, Chlorpyrifos, Fludioxonil, Fluvalinat, Triclosan



Ottenbros et al. 2023

# Relevanz im HBM-Bereich

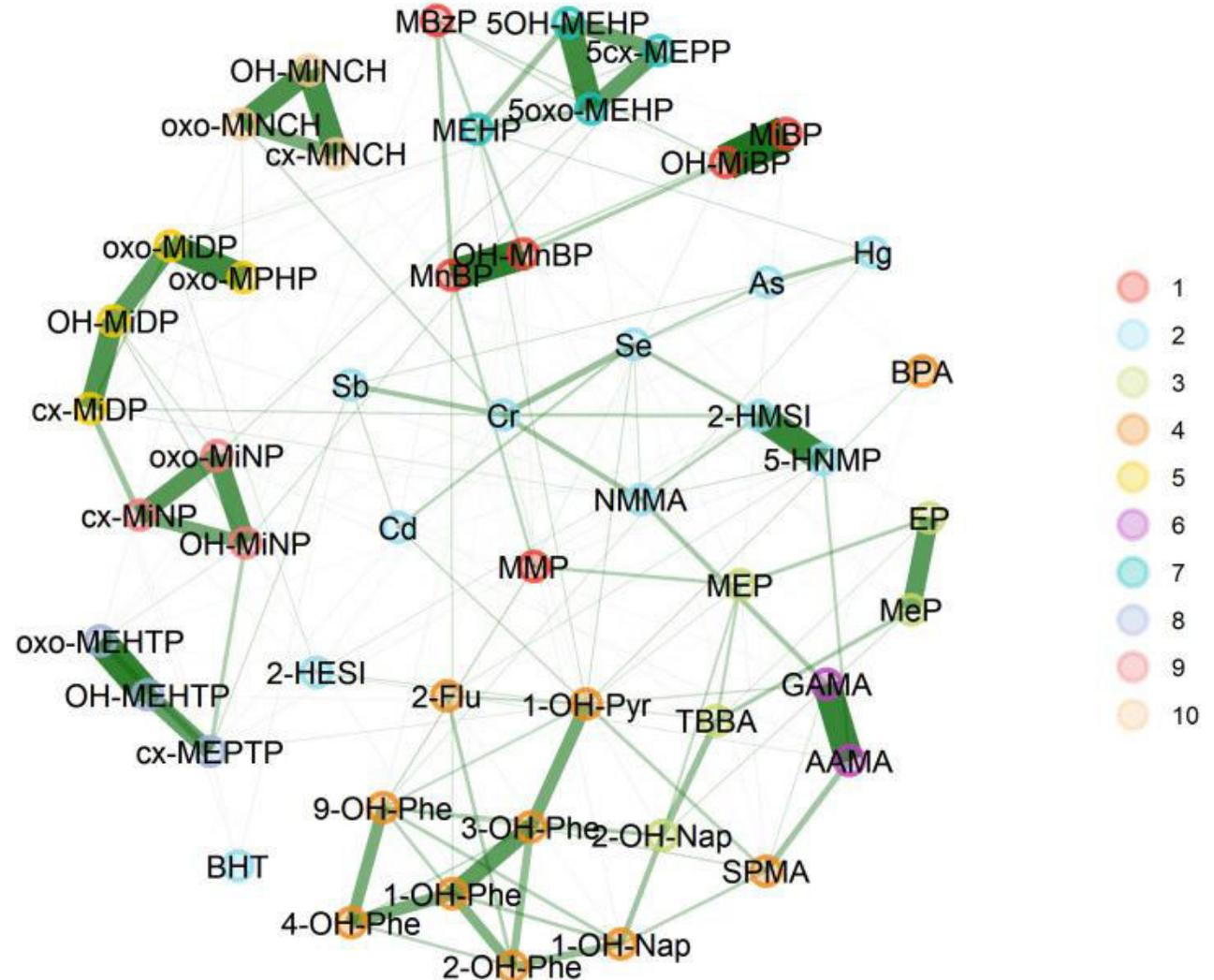
GerES V: Expositionsbelastung identifiziert Personen mit mehreren hohen Expositionen  
Verteilung der Expositionsbelastung mit unterschiedlichen Schwellenwerten



# Netzwerkanalysen

Quelle: Rodriquez Martin et al. 2023

- „Data driven“ – auf der Grundlage von Belastungsdaten und eine graphische Methode
- Identifikation von sogenannten „Communities“ als Gruppe von Schadstoffen, die häufig gemeinsam auftreten



**Thank you**