

Regulatorische Berücksichtigung chemischer Kombinationswirkungen – CLP, REACH, Kosmetikprodukte, Lebensmittelkontaktmaterialien

27.11.2024, 2. Deutscher PARC-Stakeholderdialog

Dr. Matthias Herzler

Steuerung der Verfahren und Bewertungsstrategien
Chemikalien- und Produktsicherheit

Drei Arten von Koexposition

- **Beabsichtigte** Koexposition (Formulierungen)
- **Vorhersehbare** Koexposition gegenüber ähnlichen Stoffen
- **Sonstige** Koexpositionen

CLP-VO



- Regelt die Einstufung und Kennzeichnung von Stoffen und Gemischen
 - **Gefährliche Eigenschaften bewusst formulierter Mischungen** sind abgedeckt
- Nur Gefahrenbeschreibung, keine Risikobewertung
 - Daher auch **keine Risikobewertung** von (un)vorhersehbaren Koexpositionen mit anderen Stoffen/Gemischen

REACH-VO



- **Registrierung:** Pflicht der Registranten / nachgeschalteten Anwender (also z. B. Formulierer), die sichere Verwendung zu gewährleisten
- **Stoffsicherheitsbeurteilung:** Aggregierte Exposition über alle Routen und Quellen im Rahmen der vom Registranten registrierten Verwendungen muss mitberücksichtigt werden. Auch die Behörden können diese im Zuge der **Stoffbewertung** mitberücksichtigen.

REACH-VO



- Bei Beschränkungen werden unbeabsichtigte, aber **vorhersehbare Koexpositionen** innerhalb derselben Stoffgruppe teilweise durch **Gruppeneinträge** abgedeckt (z. B. Phthalate, PAK).
- Koinzidentelle Expositionen werden nicht berücksichtigt.



- Kosmetische Mittel müssen bei normaler oder vernünftigerweise vorhersehbarer Verwendung für die menschliche Gesundheit **sicher** sein.
→ Anhang I, Teil B, Nr. 3: „**Mögliche Wechselwirkungen sind zu bewerten.**“
- Anhänge II (Verbotsliste), III (eingeschränkte Verwendung), IV (zulässige Farbstoffe) und V (zulässige Konservierungsmittel) enthalten z. T. **Gruppeneinträge.**
→ z. B. „Antimon und seine Verbindungen“, „Stoffe mit gestagerter Wirksamkeit“

Bewertung von Inhaltsstoffen durch SCCS

(Quelle: SCCS Notes of Guidance)



- Allgemein wird die **aggregierte Exposition** aus Verwendungen in verschiedenen kosmetischen Produkten berücksichtigt.
- CMR-Stoffe der Kat. 1A und 1B sind grundsätzlich verboten, können aber in Ausnahmefällen verwendet werden.
 - Eine von mehreren Bedingungen hierfür bildet die Feststellung der sicheren Verwendung durch SCCS, „wenn ihre Verwendung in kosmetischen Mitteln [...] **unter Berücksichtigung der Gesamtexposition aus anderen Quellen** [...] für sicher befunden worden“ ist.

Lebensmittelkontaktmaterialien (FCM/LKM) - VO 1935/2004



- Artikel 3: **keine Abgabe von Bestandteilen auf Lebensmittel in Mengen, die geeignet sind, die menschliche Gesundheit zu gefährden**
- Anhang I: **Gruppen von Materialien und Gegenständen, für die Einzelmaßnahmen erlassen werden können**
 - u. a. spezifische Migrationsgrenzwerte „für den Übergang bestimmter **Bestandteile** oder **Gruppen von Bestandteilen** in oder auf Lebensmittel, wobei **etwaigen anderen Expositionsquellen** [...] angemessen **Rechnung zu tragen** ist“

Fazit



- Bei **bewusst formulierten Gemischen** werden in der Regel mögliche Kombinationswirkungen mitberücksichtigt.
- **Aggregierte Exposition sowie Exposition gegenüber Vertretern derselben Stoffgruppe** wird teilweise berücksichtigt.
- Andere (koinzidentelle) Koexpositionen werden i. d. R. **nicht berücksichtigt**.

Wann entsteht aus regulatorischer Sicht eine spezifische Besorgnis durch Koexpositionen?



1. Die Stoffe besitzen aus regulatorischer Sicht **schwerwiegende Gefahreigenschaften** (hauptsächlich CMR-Stoffe, Stoffe mit spezifischer Zielorgantoxizität nach wiederholter Gabe etc., inkl. Stoffe mit endokrin vermittelter Wirkung).
2. Die einzelnen Stoffe liegen **unterhalb ihrer individuellen Wirkschwellen** vor (sonst → Einzelstoffregulierung), aber **in Kombination** muss die **Wirkschwelle überschritten** werden.

Wann entsteht aus regulatorischer Sicht eine spezifische Besorgnis durch Koexpositionen?



3. Die Stoffe, die aufeinandertreffen, besitzen **denselben Wirkmechanismus oder entfalten ihre Wirkung über miteinander wechselwirkende Mechanismen in demselben Zielgewebe.**
4. Die kombinierte Exposition muss über das gesamte **für die Wirkung relevante Zeitfenster** bestehen
 - kurz für Entwicklungstoxizität, lang für chronische Effekte, schwierig zu fassen für gentoxische Kanzerogene

Publikationen zum Thema aus dem BfR

nature food

Explore content ▾ About the journal ▾ Publish with us ▾ Subscribe

[nature](#) > [nature food](#) > [perspectives](#) > article

Perspective | Published: 15 July 2021

A prospective whole-mixture approach to assess risk of the food and chemical exposome

[T. Tralau](#) , [M. Oelgeschläger](#) , [J. Kugler](#) , [D. Bloch](#), [A. Braeuning](#), [T. Burgdorf](#), [P. Marx-Stoelting](#), [V. Ritz](#), [S. Schmeisser](#), [A. Trubiroha](#), [S. Zellmer](#), [A. Luch](#)

[Nature Food](#) 2, 463–468 (2021) | [Cite this article](#)

Archives of Toxicology (2021) 95:2589–2601
<https://doi.org/10.1007/s00204-021-03091-3>

GUEST EDITORIAL



The “EU chemicals strategy for sustainability” questions regulatory toxicology as we know it: is it all rooted in sound scientific evidence?

[Matthias Herzler](#)¹ , [Philip Marx-Stoelting](#)¹ · [Ralph Pirow](#)¹ · [Christian Riebeling](#)¹ · [Andreas Luch](#)¹ · [Tewes Tralau](#)¹ · [Tanja Schwerdtle](#)¹ · [Andreas Hensel](#)¹

Archives of Toxicology (2023) 97:3005–3017
<https://doi.org/10.1007/s00204-023-03565-6>

GUEST EDITORIAL



Basic concepts of mixture toxicity and relevance for risk evaluation and regulation

[Denise Bloch](#)¹ , [Patrick Diel](#)² · [Bernd Epe](#)³ · [Michael Hellwig](#)⁴ · [Alfonso Lampen](#)⁵ · [Angela Mally](#)⁶ · [Doris Marko](#)⁷ · [María A. Villar Fernández](#)⁸ · [Sabine Guth](#)⁸ · [Angelika Roth](#)⁸ · [Rosemarie Marchan](#)⁸ · [Ahmed Ghallab](#)^{8,13} · [Cristina Cadenas](#)⁸ · [Patrick Nell](#)⁸ · [Nachiket Vartak](#)⁸ · [Christoph van Thriel](#)⁸ · [Andreas Luch](#)⁹ · [Sebastian Schmeisser](#)⁹ · [Matthias Herzler](#)⁹ · [Robert Landsiedel](#)^{10,11} · [Marcel Leist](#)¹² · [Philip Marx-Stoelting](#)¹ · [Tewes Tralau](#)¹ · [Jan G. Hengstler](#)⁸

Archives of Toxicology (2022) 96:1661–1671
<https://doi.org/10.1007/s00204-022-03264-8>

REGULATORY TOXICOLOGY

An approach for mixture testing and prioritization based on common kinetic groups

[Albert Braeuning](#)¹ , [Denise Bloch](#)² · [Mawien Karaca](#)² · [Carsten Kneuer](#)² · [Stefanie Rotter](#)² · [Tewes Tralau](#)² · [Philip Marx-Stoelting](#)²



A knowledge repository



An opportunity for knowledge sharing



A community space for networking and discussion

PARCopedia

About us | My Dashboard | Community | Wiki | Support | Log Out

HAPPY 1ST ANNIVERSARY, PARCOPEDIA!
Read the guest editorial by EPAA's industry co-chair Dr. Gavin Maxwell [here](#)
[All Editorials](#)

++++ Click [here](#) to watch PARCopedia webinar recordings. View older announcements [here](#). +++++

Search...

[Profile](#) [Groups](#) [Messages](#) [Notifications](#) [Calendar](#) [Job Openings](#)

LATEST NEWS
[All News](#)

LATEST ACTIVITIES FROM PARCOPEDIA MEMBERS

All Members 853 | My Friends 58 | My Groups 10 | My Favorites 43 | Mentions

Lukáš Pokorný
7 HOURS, 37 MINUTES AGO

Video alert! The recording of the RI in support of Environment and Health Conference is available at PARCOPEDIA's youtube channel (thanks a lot, @apruzze!). Link -

LATEST VIDEOS
[All Videos](#)

UPCOMING EVENTS

NOV 25 November 25 - November 29
OpenTox Virtual Conference

Matthias Herzler
T +49 30 18412-0
matthias.herzler@bfr.bund.de

Bundesinstitut für Risikobewertung
bfr.bund.de



gültig für Texte, die vom BfR erstellt wurden
Bilder/Fotos/Grafiken sind ausgenommen, wenn nicht anders gekennzeichnet

BfR | Risiken erkennen –
Gesundheit schützen

Verbraucherschutz zum Mitnehmen

BfR2GO – das Wissenschaftsmagazin des BfR

bfr.bund.de/de/wissenschaftsmagazin_bfr2go.html

Folgen Sie uns

 @bfrde | @bfren | @Bf3R_centre

 @bfrde

 youtube.com/@bfr_bund

 social.bund.de/@bfr

 linkedin.com/company/bundesinstitut-f-r-risikobewertung

 soundcloud.com/risikobewertung

 threads.net/@bfrde

 bsky.app/profile/bfrde.bsky.social