

# Kriterien für die Vergabe der „H“-Markierung

Im Gegensatz zu den meisten anderen toxikologisch relevanten Eigenschaften gab es für die Bewertung der Hautresorbierbarkeit eines Stoffes lange keine standardisierten Prüfrichtlinien; dies gilt besonders für die dermale Aufnahme von Stoffen aus der Luft (Gasphase oder Aerosole). Erst in letzter Zeit wurde eine OECD-Prüfrichtlinie für die In-vitro- und In-vivo-Testung der Hautresorption entwickelt (OECD 2004 a, b).

Die Prüfung auf Hautresorption ist für die meisten Stoffe kein regulatorisch vorgeschriebener zu prüfender Aspekt im Rahmen der Bewertung der Toxizität. Ausnahmen bilden Stoffe, für die die Aufnahme über die Haut als bedeutender Expositionsweg angenommen wird, wie Pflanzenschutzmittel, Biozide und Kosmetikinhaltstoffe. Deshalb fehlen für viele Stoffe an dieser Stelle entsprechende Versuche. Um dennoch belastbare Aussagen zur Hautresorption eines Stoffes treffen zu können, ist es erforderlich, möglichst alle verfügbaren Informationen zur dermalen Aufnahme dieses Stoffes zu sammeln, zu bewerten und zu nutzen. Generell ist es das Ziel, aus vorhandenen oder abgeleiteten Daten eine Resorptionsgeschwindigkeit zu ermitteln und die perkutane Aufnahme unter Berücksichtigung praxisorientiert gewählter Rahmenbedingungen abzuschätzen. Anhand des Verhältnisses von aufgenommener Menge zu Kenngrößen der systemischen Toxizität (z. B. NOAEL) kann dann über eine Markierung mit „H“ entschieden werden. Die „H“-Markierung ist aufgrund dieser quantitativen Betrachtung eine risikobasierte Bewertung. Genotoxische Kanzerogene, für die kein systemischer NOAEL festgelegt werden kann, werden mit „H“ markiert, wenn in Studien die Hautpenetration qualitativ nachgewiesen wurde oder wenn eine perkutane Aufnahme aufgrund von Analogiebetrachtungen von strukturverwandten Stoffen zu erwarten ist. In diesen Fällen ist die Vergabe der „H“-Markierung „worst-case“-orientiert und gefährdungsbasiert.

## 1 Kriterien für die „H“-Markierung

Im Folgenden werden Studientypen und Kriterien beschrieben, die die Kommission nutzt, um über die Markierung eines Stoffes mit „H“ zu entscheiden. Die verschiedenen Studientypen lassen sich hierarchisch in Bezug auf ihre Bedeutung für die Ableitung einer „H“-Markierung für den Menschen am Arbeitsplatz abstufen; Untersuchungen am Menschen werden dabei gegenüber tierexperimentellen Untersuchungen, In-vitro-Messungen und Modellrechnungen die größte Bedeutung beigemessen (Drexler 1998). Die einzelnen Studien zu den Punkten 1.1 bis 1.3 werden von der Kommission hinsichtlich ihrer Relevanz und Verwertbarkeit für die Vergabe einer „H“-Markierung bewertet. Modellrechnungen nach Punkt 1.4 werden von der Kommission auf der Basis veröffentlichter Algorithmen ausgeführt.



## 2 Kriterien für die Vergabe der „H“-Markierung

### 1.1 Humanstudien

Humanstudien haben die höchste Wertigkeit, da hier Unsicherheiten durch Interspezies-Übertragung entfallen. Die verschiedenen Studienkonzepte, die für dieses Kriterium verwendet werden können, sind nachfolgend aufgelistet.

Art der Studie	Bewertungskriterien
a) Eintauchen eines Körperteils in den flüssigen Stoff und Analyse der Belastung im humanbiologischen Material	Vergleich der resultierenden inneren Belastung mit BAT-Wert bzw. NOAEL
b) Applikation auf die Haut in Vehikel und Analyse der Belastung im humanbiologischen Material (ggf. auch durch post-applikative Bestimmung im Vehikel)	Berechnung der aufgenommenen Menge aus applizierter Dosis, Applikationsfläche und Expositionszeit, wenn möglich; Angaben in % der applizierten Menge wenig geeignet, weil Ergebnisse abhängig von der applizierten Menge
c) Exposition aus der Gasphase und Analyse der Belastung im humanbiologischen Material	Verhältnis von inhalativer zu dermaler Aufnahme
d) Kasuistiken, wenn Vergiftungssymptome beobachtet wurden und Aufnahme nicht unfallartig	Fall-zu-Fall-Entscheidung

### 1.2 Tierstudien

Tierexperimentelle Studien in vivo können die Prozesse der Aufnahme, Verteilung und Metabolisierung abbilden. Aufgrund z. B. der höheren Haarfollikeldichte der üblicherweise verwendeten Spezies Ratte und Kaninchen im Vergleich zum Menschen ist bei diesen Tieren in der Regel eine bessere Aufnahme über die Haut zu erwarten. Dies gilt jedoch nicht in allen Fällen (OEHA 2000). Die verschiedenen Studienkonzepte, die für dieses Kriterium verwendet werden können, sind nachfolgend aufgeführt.

Art der Studie	Bewertungskriterien
a) Toxikokinetik-/Metabolismusstudie: Applikation auf die Haut in Vehikel, verdünnt oder unverdünnt, Nachweis in biologischem Material	Berechnung der aufgenommenen Menge/cm <sup>2</sup> aus applizierter Dosis, Applikationsfläche und Expositionszeit, wenn möglich; Angaben in % der applizierten Menge wenig geeignet, weil Ergebnisse abhängig von der applizierten Menge
b) Höhe der dermalen LD <sub>50</sub>	dermale LD <sub>50</sub> < 1000 mg/kg KG Verwendung nur möglich, wenn Stoff nicht ätzend oder stark reizend, da sonst die epidermale Barriere zerstört wird; dies entspricht nicht den Expositionsbedingungen am Arbeitsplatz
c) Verhältnis orale/dermale LD <sub>50</sub>	Verhältnis von oraler zu dermaler LD <sub>50</sub> kann Hinweise auf gute oder schlechte Hautresorption geben, wenn die orale Resorption bekannt ist

Art der Studie	Bewertungskriterien
d) wiederholte dermale Applikation	Vergleich des NOAEL/LOAEL mit dem aus Studien mit anderen Applikationswegen
e) Aufnahme aus der Gasphase	aus a) und e): Bewertung Verhältnis dermale Aufnahme gasförmiger Stoff/dermale Aufnahme flüssiger Stoff

### 1.3 In-vitro-Modelle (Mensch, Tier)

In-vitro-Modelle sind geeignet, um die Hautresorption zu messen, und es liegen OECD-Prüfrichtlinien zur Durchführung vor. Studien an Humanhaut haben Vorrang aus den unter 1.2. geschilderten Gründen. Die verschiedenen Arten von Studien, die für dieses Kriterium verwendet werden können, sind nachfolgend aufgeführt.

Art der Studie	Bewertungskriterien
Applikation auf die Haut in Vehikel, verdünnt oder unverdünnt, Nachweis in Rezeptorphase und Haut	Berechnung der penetrierten Menge/cm <sup>2</sup> aus applizierter Dosis, Applikationsfläche und Expositionszeit, wenn möglich, Berechnung des „steady-state-fluxes“; Angaben in % der applizierten Menge wenig geeignet, weil Ergebnisse abhängig von der applizierten Menge

### 1.4 Mathematische Modelle

Falls keine experimentellen Daten vorliegen, bleibt die Möglichkeit, Fluxe mit mathematischen Modellen aus den physikalisch-chemischen Daten  $\log K_{OW}$ , Molmasse und Wasserlöslichkeit zu berechnen. Die Kommission hat hierzu drei Modelle von Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) angewendet und bewertet (Korinth et al. 2012).

Hierbei wird der Flux für eine gesättigte wässrige Lösung bzw. für eine Lösung mit nicht hautreizender Konzentration berechnet. Die Verwendung des Fiserova-Bergerova-Modells ergibt immer die höchsten Fluxe. Für eine Bewertung werden immer die Ergebnisse aus allen drei Modellen betrachtet, da die prognostische Zuverlässigkeit keines der Modelle allein als ausreichend angesehen wird (Korinth et al. 2012). Im Zweifelsfall wird für die Bewertung der höchste berechnete Flux verwendet, es sei denn, Ergebnisse für strukturverwandte Substanzen mit Daten aus In-vivo- oder In-vitro-Studien legen einen anderen Schluss nahe.

## **4 Kriterien für die Vergabe der „H“-Markierung**

### **1.5 Analogieschlüsse**

Beim Fehlen anderer bewertbarer Daten kann eine Bewertung auch in Analogie zu besser untersuchten strukturverwandten Stoffen mit ähnlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften erfolgen. Analogieschlüsse können auch benutzt werden, um zu entscheiden, welches Ergebnis der Berechnungen mit den o. g. Modellen am plausibelsten ist. Analogieschlüsse sind immer eine „Fall-zu-Fall-Betrachtung“.

### **1.6 Zusammenfassung**

Die Kriterien und Studien, die für eine Bewertung der Hautresorption herangezogen werden können, sind also vielfältig. Das soll vor allem dazu dienen, Stoffe auch bei ungenügender Datenlage, wenn sie dem Beurteilungsmaßstab (Abschnitt 3) entsprechen, mit einer „H“-Markierung zu versehen, die ansonsten mangels geeigneter Daten nicht markiert werden könnten.

## **2 Expositionsmodelle**

### **2.1 Flüssige und feste Stoffe**

Da die tatsächliche dermale Exposition am Arbeitsplatz in der Regel nicht bekannt ist, müssen für eine risikobasierte Bewertung der Hautresorption Annahmen über die Art und Dauer der Exposition getroffen werden. Hierzu wird in Anlehnung an einen Vorschlag von ECETOC (1993) von der einstündigen Exposition einer Hautfläche von 2000 cm<sup>2</sup> (entspricht der Fläche von beiden Händen und Unterarmen) ausgegangen. Bei Berechnung mit den Modellen wird eine Exposition gegen eine gesättigte wässrige Lösung angenommen. Daten aus experimentellen Studien werden so verwendet, wie die Untersuchungen durchgeführt und dokumentiert wurden. Es werden jedoch keine Studien mit reizenden oder ätzenden Konzentrationen zur Bewertung herangezogen, weil die „H“-Markierung vor längerfristiger unbemerkter Exposition gegen nicht reizend wirkende Konzentrationen eines Stoffes schützen soll. Gegebenenfalls wird auf eine nicht reizende Konzentration umgerechnet, falls diese zu ermitteln ist.

### **2.2 Gase**

Das Expositionsszenario entspricht in diesem Fall einer 8-Stunden-Exposition der gesamten Körperoberfläche. Nach neueren Untersuchungen (Sacco et al. 2010; Tikuisis et al. 2001) wurde zwar im Mittel für den Mann eine Körperoberfläche von 1,91–2,03 m<sup>2</sup> und für die Frau eine von 1,71–1,73 m<sup>2</sup> ermittelt, für die Berechnung der Körperoberfläche wird jedoch das üblicherweise verwendete Körpergewicht von 70 kg und die entsprechende Körpergröße von 170 cm (Reference Man ICRP 1975) verwendet.

Anhand von Ganzkörper-Scanneraufnahmen wurde für Männer folgende Formel zur Abschätzung der Gesamtkörperoberfläche aufgestellt (Tikuisis et al. 2001):

$$\text{Körperoberfläche in cm}^2 = 128,1 \times (\text{KG in kg})^{0,44} \times (\text{Größe in cm})^{0,6}$$

Für einen 70 kg schweren, 170 cm großen Mann beträgt die Körperoberfläche demzufolge 1,8 m<sup>2</sup>.

Mit Hilfe der Henry-Konstanten wird die Wasserlöslichkeit bei einer Konzentration des Stoffes in der Gasphase berechnet, die dem MAK-Wert entspricht. Daraus wird mit den drei beschriebenen Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) die in 8 Stunden über 1,8 m<sup>2</sup> Körperoberfläche aufgenommene Menge berechnet.

### 3 Beurteilungsmaßstab

Ein Stoff wird in der Regel mit „H“ markiert, wenn die abgeschätzte aufgenommene Menge über die Haut mindestens 25% des chronischen systemischen NOAEL für den Menschen beträgt. Dieser NOAEL ist gegebenenfalls gemäß den entsprechenden Ausführungen in der MAK- und BAT-Werte-Liste aus tierexperimentellen Ergebnissen abzuleiten.

Der genannte 25%-Wert ist eine Konvention. Ein geringerer Wert dürfte unterhalb der Messgenauigkeit bzw. in der normalen Variationsbreite der inhalativen Exposition am Arbeitsplatz liegen; ab 50 % Beitrag der dermalen Resorption zur Gesamtbelastung kann dagegen bereits eine relevante Gefährdung resultieren.

Als Bezugsgröße für die Markierung mit „H“ ist nicht der MAK-Wert entscheidend, sondern vielmehr ein ggf. vorhandener systemischer NOAEL. Das heißt, für Stoffe, deren MAK-Wert aufgrund der Reizwirkung festgelegt wurde, muss der systemische NOAEL betrachtet werden. Stoffe, für die wegen fehlender Daten zur Reizwirkung kein MAK-Wert festgelegt werden konnte, können trotzdem mit „H“ markiert werden, wenn sie dem o. g. Beurteilungsmaßstab entsprechen.

Bei Gasen wird die berechnete, über die Haut aufgenommene Menge mit der während 8 Stunden inhalativ aufgenommenen Stoffmenge verglichen. Es gilt derselbe Beurteilungsmaßstab. Falls daraus keine „H“-Markierung resultiert, ist in der Praxis zu berücksichtigen, dass dann die Hautresorption aus der Gasphase nur bei Einhaltung des MAK-Wertes keinen relevanten Beitrag zum gesundheitlichen Risiko liefert (siehe Abschnitt VII der MAK- und BAT-Werte-Liste).

Die gleiche Vorgehensweise gilt auch für genotoxische Stoffe (Keimzellmutagene oder systemisch genotoxische Stoffe). Bei genotoxischen Stoffen, für die kein systemischer MAK-Wert festgesetzt worden ist, genügt der experimentelle Nachweis der Penetration durch die Haut, da in diesem Fall keine unbedenkliche Exposition angegeben werden kann und eine dermale Aufnahme die innere Belastung erhöht. Ein weiterer qualitativer Nachweis der Hautresorption kann die Induktion einer Atemwegssensibilisierung über Hautkontakt sein. Es erfolgt somit an dieser Stelle keine risikobasierte Bewertung.



### 4 Literatur

- Drexler H (1998) Assignment of skin notation for MAK values and its legal consequences in Germany. *Int Arch Occup Environ Health* 71: 503–505
- ECETOC (1993) ECETOC document No 31 (revised), strategy for assigning a skin notation, ECETOC, Brussels, 1993
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17: 617–635
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Korinth G, Schaller KH, Bader M, Bartsch R, Göen T, Rossbach B, Drexler H (2012) Comparison of experimentally determined and mathematically predicted percutaneous penetration rates of chemicals. *Arch Toxicol* 86: 423–430
- OECD (Organisation of Economic Co-operation and Development) (2004 a) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals / Section 4: Health Effects – Test No. 428: Skin Absorption: in vitro Method, <http://browse.oecdbookshop.org/oecd/pdfs/free/9742801e.pdf>
- OECD (2004 b) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals / Section 4: Health Effects – Test No. 427: Skin Absorption: in vivo Method, <http://browse.oecdbookshop.org/oecd/pdfs/free/9742701e.pdf>
- OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment) (2000) Technical support document for exposure assessment and stochastic analysis, Appendix F, September 2000
- Sacco JJ, Botten J, Macbeth, Bagust A, Clark P (2010) The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicenter retrospective study. *PloS One* 5  
doi: 10.1371/journal.pone.0008933
- Tikuisis P, Meunier P, Jubenville CE (2001) Human body surface area: measurement and prediction using three dimensional body scans. *Eur J Appl Physiol* 85: 264–271
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296

abgeschlossen am 27.02.2013