

Human Biomonitoring (HBM): Ein Instrument der Risikoabschätzung



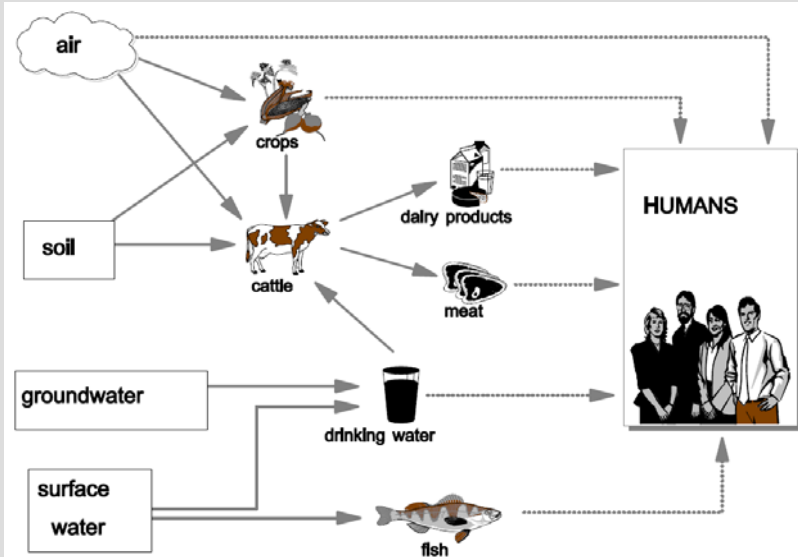
a.o. Univ. Prof. Dr. Wilfried Bursch
Medizinische Universität Wien
Klinik für Innere Medizin I
Abtl. Institut für Krebsforschung
- Sicherheit von chemischen Substanzen
und Krebsprävention
Tel. ++43-1-4277 65139
e-mail: wilfried.bursch@meduniwien.ac.at



Exposition

Äußere Belastung →

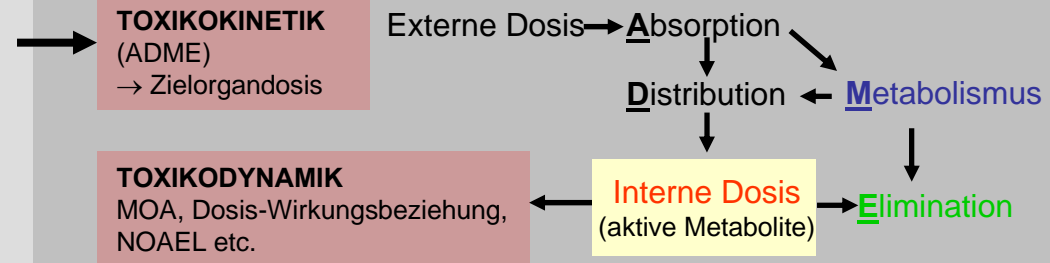
**Ableitung
aufgenommener
Dosis**
(oft worse case-Annahmen)



HBM

- integriert Schadstoffaufnahme über alle Aufnahmepfade
- keine Differenzierung des Anteils einzelner Aufnahmepfade
- kein Rückschluß auf Schadstoffquelle

Wirkung



HBM

- tatsächliche innere Belastung (Schadstoff, Metabolite)
- biochemische Effekte
- biologische Effekte
- Einflussgrößen auf Toxikokinetik:
z.B. Enzym-Polymorphismen, Geschlecht, Alter, Gesundheitsstatus, Rauchen, Alkoholkonsum
- Verwendung der internen Dosis für Risikobewertung:
erfordert Kenntnis des quantitativen Zusammenhangs zwischen Stoffkonzentration im Körpermedium und der dadurch verursachten biologischen (Schad-)Wirkung

Risikobewertung



HBM: Voraussetzungen

- biologisches Material

[Beispiele: Blut (invasiv), Urin, exhalierete Atemluft, Muttermilch, Haare, Finger/Fußnägel, Nabelschnur (nicht-invasiv)]

- zuverlässige analytische Methoden (Qualitätssicherung)

- spezifische und empfindliche biologische Parameter

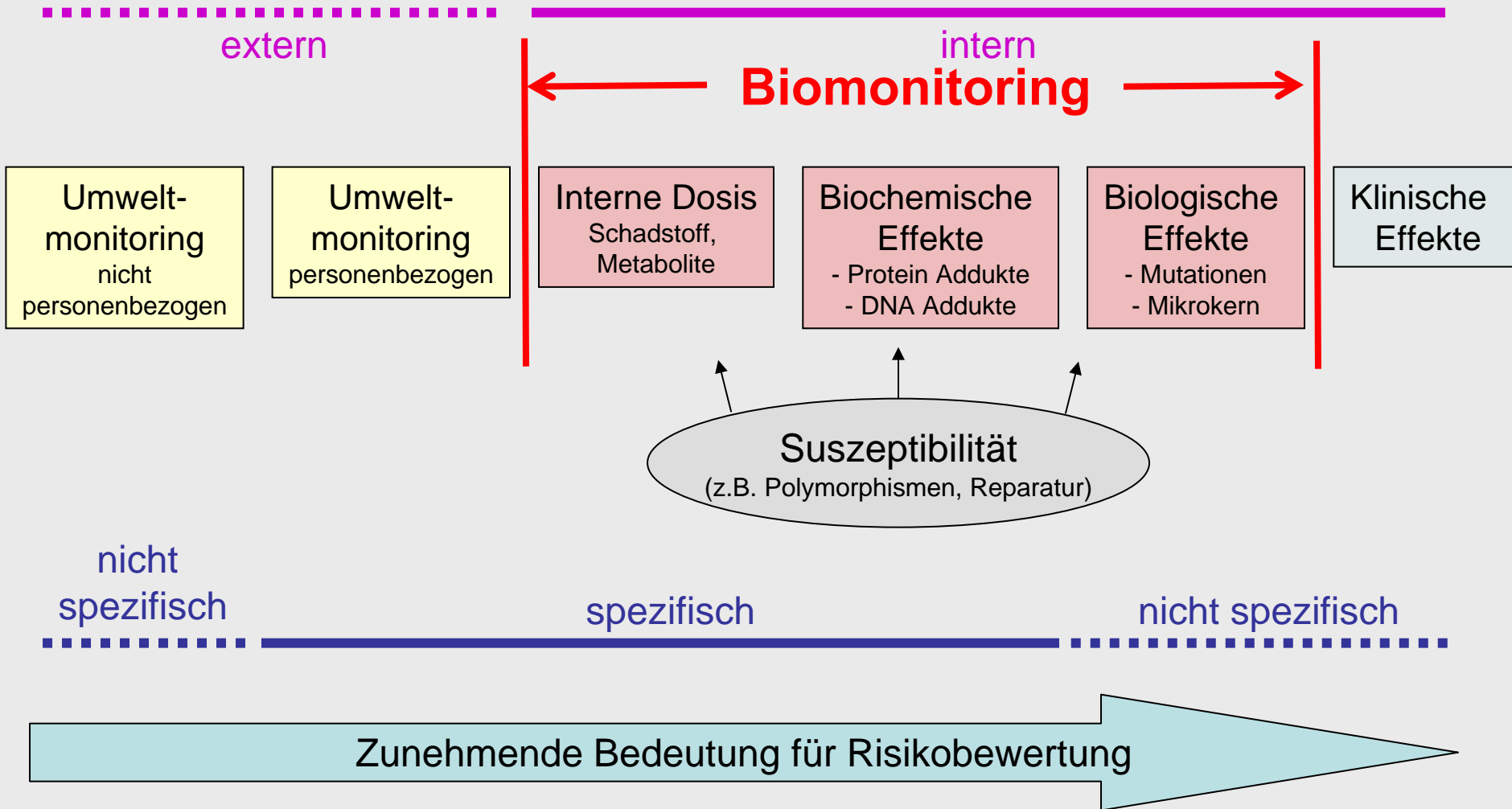
- Grenzwerte (Interpretation von HBM-Daten)

-- Referenzwerte

-- Toleranzwerte (HBM, BAT, BLW-Werte)



HBM: Endpunkte (Beispiele)





HBM-Kommission D: Referenzwert

**Referenzwert für einen chemischen Stoff in einem Körpermedium
(z. B. Blut, Urin) :**

- **Statistisch definierter Wert einer Stoffkonzentration in dem entsprechenden Körpermedium aus einer Stichprobe aus einer definierten Bevölkerungsgruppe**
- **95. Perzentil der Messwerte (gerundet innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls)**

Anwendung:

- Beschreibung des **Ist-Zustandes** (sogenannte Hintergrundbelastung) bei einer bestimmten Bevölkerungsgruppe mit oder ohne erkennbare spezifische Belastung zum Zeitpunkt der Untersuchung
- Festlegung einer **besonderen Belastung von Einzelpersonen oder Personengruppen**
- **Überprüfung von Qualitätszielen** für die menschliche Belastung unter präventivmedizinischen Aspekten
- Verwendung als **Beurteilungsmassstab bei epidemiologischen Untersuchungen** von Populationen mit besonderer Umweltbelastung ohne die Notwendigkeit, zusätzliche umfangreiche Vergleichskollektive zu untersuchen.

Die Kommission weist ausdrücklich darauf hin, dass die Referenzwerte rein statistisch definierte Werte sind, denen per se keine gesundheitliche Bedeutung zukommt.



HBM-Kommission D:

Human Biomonitoring (HBM)-Werte

Ableitung von HBM-Werten

Ableitung auf Grundlage von toxikologischen und epidemiologischen Untersuchungen

1. üblicherweise auf Basis von Studien, in denen ein Zusammenhang zwischen der Konzentration eines Stoffes oder seiner Metaboliten in menschlichen Körperflüssigkeiten und dem Auftreten adverser Wirkungen nachgewiesen wurde.

Die Stellungnahmen der HBM-Kommission werden unter „Bekanntmachungen des Umweltbundesamtes“ in der Zeitschrift „*Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*“ publiziert. Der Springer Science and Business Media Verlag hat der Veröffentlichung auf den Internetseiten des Umweltbundesamtes zugestimmt.



HBM-Kommission D: Human Biomonitoring (HBM)-Werte

Gesundheitliche Beeinträchtigung

Handlungsbedarf

möglich

- umweltmedizinische Betreuung
- akuter Handlungsbedarf zur Reduktion der Belastung

HBM-II

nicht ausreichend sicher
ausgeschlossen

- Kontrolle der Werte (Analytik, zeitlicher Verlauf)
- Suche nach spezifischen Belastungsquellen
- ggf. Verminderung der Belastung unter vertretbarem Aufwand

HBM-I

nach derzeitiger Bewertung
unbedenklich

- kein Handlungsbedarf

**Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte
für Cd, Hg, PCP und DEHP-Metabolite in Urin und/oder Blut**

Analyt und Probenmaterial	Personengruppen	HBM-I-Wert	HBM-II-Wert
Blei im Vollblut [1996, 2002, 2009]	Kinder bis einschl. 12 Jahre und Frauen im gebärfähigen Alter	ausgesetzt	ausgesetzt
	Übrige Personen		
Cadmium im Morgenurin [1998]	Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene < 25 Jahre	1 µg/g Crea.	3 µg/g Crea.
	Erwachsene > 25 Jahre	2 µg/g Crea.	5 µg/g Crea.
Quecksilber im Morgenurin [1999]	Kinder und Erwachsene	5 µg/g Crea.	20 µg/g Crea.
		7 µg/l	25 µg/l
Quecksilber im Vollblut [1999]	Kinder und Erwachsene* *abgeleitet für Frauen im gebärfähigen Alter. Die Anwendung wird auch auf die anderen Gruppen empfohlen	5 µg/l	15 µg/l
Pentachlorphenol im Serum [1997]	Allgemeinbevölkerung	40 µg/l	70 µg/l
Pentachlorphenol im Morgenurin [1997]	Allgemeinbevölkerung	20 µg/g Crea. 25 µg/l	30 µg/g Crea. 40 µg/l
Summe der DEHP-Metaboliten: 5oxo- und 5OH-MEHP im Urin [2007]	Kinder 6 bis 13 Jahre	500 µg/l	/
	Frauen im gebärfähigen Alter	300 µg/l	/
	Männer ab 14 Jahre und restliche Allgemeinbevölkerung	750 µg/l	/
Anmerkungen: [Jahresangabe] siehe Publikationen: http://www.umweltbundesamt.de/gesundheit/publikationen/index.htm#khh letzte Aktualisierung: 10.06.2009			

HBM Kommission D

10.06.2009

zusätzlicher Ableitungsweg

HBM-Kommission D:

Human Biomonitoring (HBM)-Werte

Ableitung von HBM-Werten

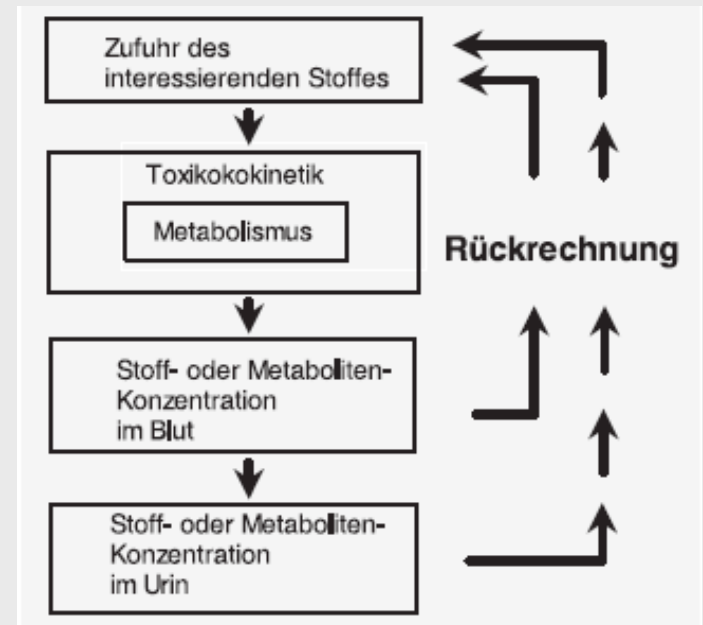
Ableitung auf Grundlage von toxikologischen und epidemiologischen Untersuchungen

1. üblicherweise auf Basis von Studien, in denen ein Zusammenhang zwischen der Konzentration eines Stoffes oder seiner Metaboliten in menschlichen Körperflüssigkeiten und dem Auftreten adverser Wirkungen nachgewiesen wurde.

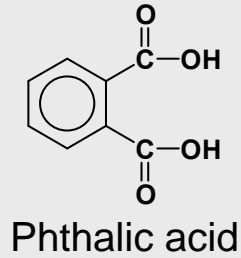
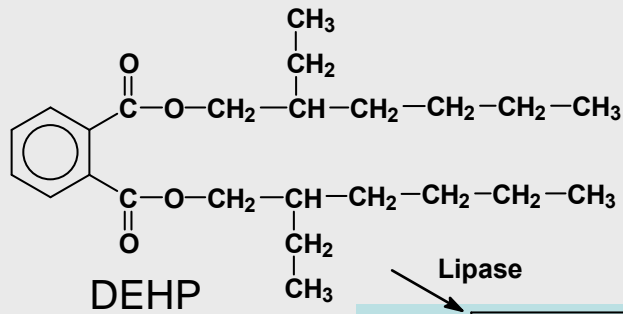
2. Für zahlreiche Substanzen fehlen Studien über den Zusammenhang zwischen Stoffkonzentration (Metabolite) im Körpermedium und relevanten biologischen Wirkungen am Menschen

→ **HBM-Wert auf Basis toxikologisch begründeter tolerabler Aufnahmemengen**

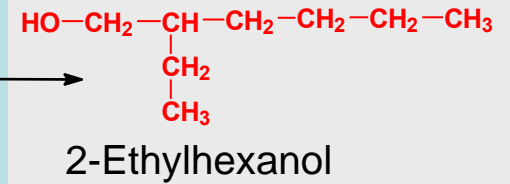
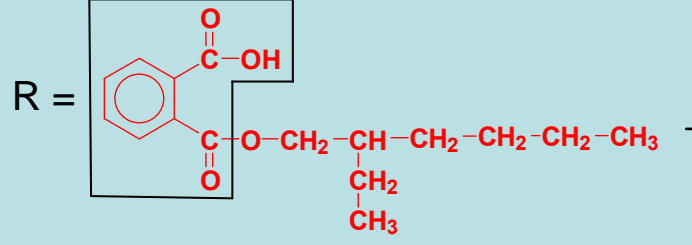
Nach diesem Ableitungsweg hat die Kommission zur Bewertung einer Belastung mit Diethylhexylphthalat (DEHP) erstmalig HBM-I-Werte für die Summe der DEHP-Metaboliten 5oxo- und 5OH-MEHP im Morgenurin abgeleitet.



HBM-Wert Ableitung: Beispiel DEHP

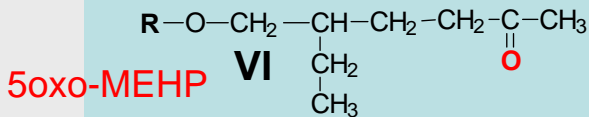
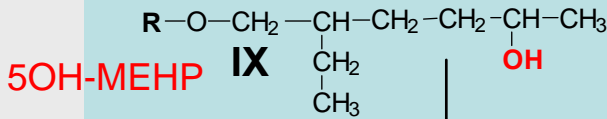


Lipase

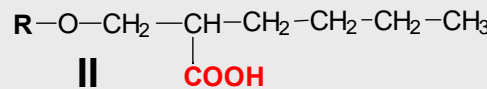
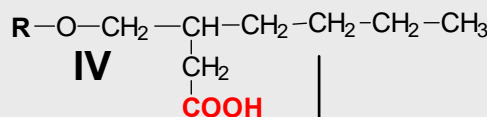
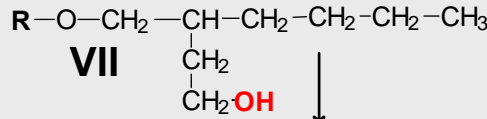


MEHP

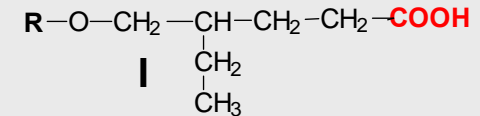
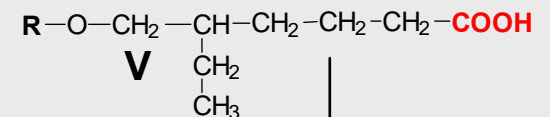
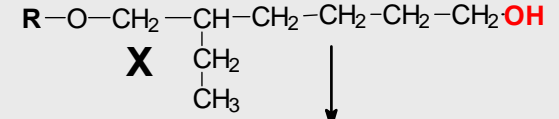
(ω-1)-oxidation



ω-oxidation: ethyl chain



ω-oxidation: hexyl chain





HBM-Wert Ableitung: Beispiel DEHP

1. National/international anerkannter TDI-Wert liegt vor

20 µg/kg: 0-3 Monate, Frauen im gebärfähigen Alter;

25 µg/kg: >3 – 12 Monate

48 µg/kg: Allgemeinbevölkerung

2. Erforderliche etablierte Analytik für eine leicht zugängliche humanbiologische Matrix liegt vor

3. Toxikokinetische Basisdaten beim Menschen liegen vor (z. B. 5oxo-MEHP, 5OH-MEHP- Konzentrationen im Urin der Allgemeinbevölkerung). Das Verhältnis zwischen Aufnahme und Ausscheidung im Urin ist bekannt.

Ableitung HBM-I für Summe der DEHP-Metabolite 5oxo- und 5OH-MEHP:

**TDI x Anteil im Urin (f = 0,4) x Verhältnis der Molekulargewichte (0,75) /
Urinvolumen (ml/kg KG)**

HBM-Wert Ableitung: Beispiel DEHP

Vergleich der HBM-I-Werte mit der Summe der aktuellen Referenzwerte für die DEHP-Metaboliten 5oxo- und 5OH-MEHP

Population	HBM-I-Wert ($\mu\text{g/l}$)	Referenzwert ($\mu\text{g/l}$) [8]
Kinder 6–13 Jahre	500	5oxo-MEHP: 150
Frauen im gebärfähigen Alter	300	5OH-MEHP: 220
Männer ab 14 Jahre und restliche Allgem einbevölkerung	750	Σ : 370



Nochmals zu betonen:

Referenzwert:

Beurteilung ob Belastung über normales Maß hinausgeht

HBM-Werte:

Beurteilung ob gesundheitliche Beeinträchtigung möglich

Referenz- und HBM-Werte:

Prüfung auf Aktualität, ggf. Revidierung



HBM: Ein Instrument der Risikoabschätzung

Regulatory Toxicology and Pharmacology 51 (2008) 54–515



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Regulatory Toxicology and Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yrtph



Guidelines for the derivation of Biomonitoring Equivalents: Report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop

Sean M. Hays^{a,*}, Lesa L. Aylward^b, Judy S. LaKind^c, Michael J. Bartels^d, Hugh A. Barton^e, Peter J. Boogaard^f, Conrad Brunk^g, Stephen DiZio^h, Michael Doursonⁱ, Daniel A. Goldstein^j, John Lipscomb^k, Michael E. Kilpatrick^l, Daniel Krewski^m, Kannan Krishnanⁿ, Monica Nordberg^o, Miles Okino^p, Yu-Mei Tan^q, Claude Viau^r, Janice W. Yager^r

Biomonitoring Equivalents (BEs) are defined as the concentration of a chemical (or metabolite) in a biological medium (blood, urine, human milk, etc.) consistent with defined exposure guidance values or toxicity criteria including reference doses and reference concentrations (RfD and RfCs), minimal risk levels (MRLs), or tolerable daily intakes (TDIs).



HBM: Projektdesign. Quo vadis Österreich?

Groß angelegte Surveys unabhängig von spezifischer Fragestellung

→ Design eines HBM-Projekts: Information über Schadstoffbelastung der Allgemeinbevölkerung als Grundlage für Forschung und Politik

Diese Art von Forschungsprojekten umfassen üblicherweise u.a. :

- ausgedehnte geographische Areale
- zeitliche Trends der Schadstoffbelastung
- eine Vielzahl von Biomarkern

Beispiele:

- *German Environmental Survey (GerES)*
- *USA's Center for Disease Control (CDC) program on HBM*
- *the Flemish Human Biomonitoring program.*

HBM-Surveys oft mit Untersuchung der physischen und geistigen Gesundheit verknüpft, z.B. NHANES Studie in den USA oder KiGGS in Deutschland.



HBM: Projektdesign. Quo vadis Österreich?

Spezifische wissenschaftliche Fragestellung

→ Design eines HBM-Projekts: Auswahl Population / Endpunkte begrenzt auf optimale Beantwortung der spezifischen Frage

Diese Art von Forschungsprojekten umfassen üblicherweise u.a. :

- begrenztes geographisches Areal
- definierte Zielgruppe (z.B. ArbeitnehmerInnen, Kinder)
- begrenzt auf für Zielgruppe/Fragestellung relevante Biomarker
(Interpretation!)
- relativ limitierte Zahl von TeilnehmerInnen

Beispiele:

1. Auswirkung

- *von Fischverzehr oder Amalgamfüllungen auf Quecksilberbelastung*
- *des Verbots von Blei als Antiklopfmittel in Benzin*
- *von Rauchverboten auf Kotinin-Spiegel im Blut*

2. Zusammenhang zwischen Konzentration eines Stoffes im Körper und Schädigung → gesundheits-bezogene Grenzwerte:

- *Methylquecksilber und neurologische Verhaltensstörungen,*
- *Blei und geistige Entwicklung von Kindern*
- *Cadmium und Nierenschädigung*

Nach: Smolders et al.,
Env. Health 7
(Suppl 1), S2, 2007