

Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM-)Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen – Teil II: Grundlagen und Ableitungsweg

Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes

1 Einleitung

Die Kommission Human-Biomonitoring (HBM) des Umweltbundesamtes hat bisher für 23 Substanzen statistisch abgeleitete Referenzwerte und für 4 Substanzen toxikologisch/epidemiologisch abgeleitete Human-Biomonitoring-Werte erarbeitet [1].

Die HBM-Werte werden üblicherweise auf der Grundlage von Veröffentlichungen über Studien, die relevante biologische Wirkungen am Menschen untersuchen, abgeleitet [2]. Für zahlreiche Substanzen fehlen jedoch geeignete Human-Daten. Gleichwohl besteht oft ein dringender Bedarf an toxikologisch begründeten Maßstäben, anhand derer Ergebnisse des Human-Biomonitorings bewertet werden können.

Als Erweiterung der bisher genutzten Möglichkeiten bietet sich an, als Ausgangspunkt für die Ableitung von HBM-Werten auch von anerkannten Gremien oder Organisationen angegebene Werte für akzeptable oder tolerable Aufnahmemengen, z. B. ADI- oder TDI-Werte (ADI=Acceptable Daily Intake, TDI=Tolerable Daily Intake), zu nehmen. Ein Verfahren für eine Ableitung von HBM-Werten auf dieser Basis wird im folgenden Text beschrieben und erstmals

für Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) angewandt [3].

2 Grundlagen

2.1 Ausgangswerte

ADI und TDI sind in einer Veröffentlichung, die im Rahmen eines WHO/IPCS-Projekts zur Harmonisierung entstand [4], wie folgt definiert:

Acceptable Daily Intake (ADI)

„Estimated maximum amount of an agent, expressed on a body mass basis, to which individuals in a (sub)population may be exposed daily over their lifetimes without appreciable health risk.“

(Die geschätzte höchste Menge eines Agens (eines Stoffes, einer Verbindung), bezogen auf die Körpermasse, gegenüber welcher Individuen in einer Bevölkerung (sgruppe) täglich lebenslang exponiert sein können, ohne dass daraus ein nennenswertes Gesundheitsrisiko¹ erwächst.)

¹ Die oben gewählte Übersetzung des Ausdrucks „without appreciable health risk“ mit „ohne nennenswertes Gesundheitsrisiko“ in der TDI/ADI-Definition lehnt sich an die Wortwahl der MAK-Kommission der Kategorien 4 und 5 für krebserzeugende Arbeitsstoffe [5] an.

Tolerable Daily Intake (TDI)

„Analogous to Acceptable daily intake. The term ‚tolerable‘ is used for agents that are not deliberately added, such as contaminants in food.“

(Analog zum ADI. Der Ausdruck „tolerabel“ wird für Stoffe gebraucht, die nicht absichtlich zugesetzt werden, wie z. B. Verunreinigungen in Lebensmitteln.)

Als „verwandter Ausdruck“² wird in [4] noch „Reference dose“ genannt. Die Definition lautet:

Reference dose:

„An estimate of the daily exposure dose that is likely to be without deleterious effect even if continued exposure occurs over a lifetime.“

(Ein Schätzwert für diejenige tägliche Expositions-dosis, die wahrscheinlich selbst dann ohne schädigende Wirkung bleibt, wenn die Exposition lebenslang stattfindet.)

Die Betrachtungsweise über die täglich zugeführte Dosis kommt aus dem Lebens-

² Die Bezeichnung „verwandter Ausdruck“ deutet darauf hin, dass mit der unterschiedlichen Wortwahl – „without appreciable health risk“ und „without deleterious effect“ – nicht beabsichtigt ist, Unterschiede im Sachverhalt zum Ausdruck zu bringen.

mittelbereich. ADI- und TDI-Werte werden von gemeinsamen Expertengruppen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Nahrungsmittel- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (FAO) abgeleitet. Diese Gruppen sind das Joint FAO/WHO Expert Meeting on Pesticide Residues (JMPR) und das Joint FAO/WHO Expert Committee for Food Additives, Veterinary Drugs and Contaminants (JECFA) [6].

Die abgeleiteten Werte stützen sich üblicherweise auf Fütterungsversuche. Dabei werden die untersuchten Stoffe über den Magen-Darm-Trakt zugeführt. Nach Resorption gelangen sie mit dem Blut über die Pfortader in die Leber, ehe sie durch den Kreislauf im Körper verteilt werden. Die Leberpassage kann zum so genannten „First-pass-Effekt“ führen³. Dadurch kann sich z. B. das Verhältnis zwischen nichtmetabolisierter und metabolisierter Substanz ändern. Da das Human-Biomonitoring über alle Zufuhrpfade integriert, muss bei der Prüfung, ob ein HBM-Wert aus dem ADI/TDI abgeleitet werden kann, auch an die Möglichkeit eines „First-pass-Effektes“ gedacht werden.

Toxikologisch begründete Bezugswerte anderer anerkannter Gremien oder Organisationen können dann ebenfalls als Ausgangspunkt für die Ableitung von Human-Biomonitoring-Werten herangezogen werden, wenn sie in Ableitungsverfahren und Schutzniveau mit den oben Genannten vergleichbar sind.

2.2 Expositionszeitraum

HBM-Werte wurden bisher für Kinder und Erwachsene getrennt ausgewiesen. ADI und TDI heben aber grundsätzlich auf lebenslange Exposition ab. Allerdings wird in der Definition auch von „Individuen in einer Bevölkerung(sgruppe)“ gesprochen. Unterschiedliche ADI- oder TDI-Werte für unterschiedliche Altersgruppen passen bei strenger Auslegung

³ „First pass“ bezieht sich auf die erste Leberpassage. Wenn diese erste Passage zu einer Giftung oder Entgiftung einer Substanz führt, können orale und inhalative Zufuhr unterschiedliche Wirkungen haben, da bei inhalativer Zufuhr ein Teil der Substanz ohne die in der Leber stattfindenden Stoffwechselforgänge im Körper verteilt wird.

nicht in dieses Konzept. Aus diesem Grund wird für Expositionen während kürzerer Zeiträume auch der Begriff „Tolerable intake“ gebraucht und wie folgt definiert [4]:

Tolerable Intake (TI):

„Estimated maximum amount of an agent, expressed on a body mass basis, to which each individual in a (sub)population may be exposed over a specified period without appreciable risk.“

(Geschätzte höchste Menge eines Agens, bezogen auf die Körpermasse, gegenüber welcher jedes Individuum einer Bevölkerung(sgruppe) ohne merkliches Risiko über eine angegebene Periode exponiert sein kann.)

Abweichend von der ADI-/TDI-Definition lässt die Definition des Tolerable Intake auch andere Expositionszeiträume als „lebenslang“ zu.

Der Bezug auf den TI eröffnet die Möglichkeit, Werte z. B. auch für bestimmte Altersgruppen und für zeitlich befristete Expositionsperioden abzuleiten, und erweitert somit die Anwendungsmöglichkeit des hier beschriebenen Ableitungsverfahrens.

2.3 Angestrebtes Schutzniveau

Im „Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin“ wird der HBM-I-Wert wie folgt definiert [2]:

„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.“

Daraus folgt, dass bei den in den Kapiteln „Ausgangswerte“ und „Expositionszeitraum“ bezeichneten tolerablen Aufnahmemengen das Schutzniveau demjenigen bei HBM-I-Werten entspricht, da

unter toxikologischen Gesichtspunkten gleichermaßen kein Handlungsbedarf besteht, wenn diese tolerablen Aufnahmemengen oder die HBM-I-Werte nicht überschritten werden.

2.4 Voraussetzungen für die Ableitung und Anwendung von HBM-Werten auf der Grundlage tolerabler Aufnahmemengen

Die Kommission Human-Biomonitoring hält es für sinnvoll und möglich, einen HBM-Wert auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen für einen bestimmten Stoff oder seine Metaboliten abzuleiten und anzuwenden, wenn die folgenden Voraussetzungen vorhanden sind:

- ein national/international anerkannter Wert für eine tolerable Aufnahmemenge (z. B. ADI, TDI, TI),
- toxikokinetische Basisdaten beim Menschen, z. B. Resorption, Verstoffwechslung, Eliminationsrate, bekanntes Verhältnis zwischen Aufnahme und Ausscheidung des Stoffes oder seiner Metaboliten mit bekannter intra- und interindividueller Varianz (Geschlecht, Alter),
- eine zuverlässige und ausreichend sensitive Analytik für den Stoff oder seine Metaboliten in einer zugänglichen humanbiologischen Matrix (üblicherweise Blut/Serum/Plasma⁴ oder Urin).

Die wesentliche Voraussetzung für den hier beschriebenen Ableitungsweg ist, dass aus der gemessenen Konzentration eines Stoffes A im untersuchten Körpermedium unter angemessener Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufes mit ausreichender Sicherheit ein Rückschluss möglich ist auf diejenige Menge des Stoffes A, die bei regelmäßiger Zufuhr zu dieser gemessenen Konzentration im untersuchten Körpermedium führt. Wenn ein Metabolit oder mehrere Metaboliten des eigentlich interessierenden Stoffes A gemessen werden, muss entsprechend aus der gemessenen Konzentration des oder der Metaboliten der Rückschluss auf die

⁴ Im folgenden Text wird zur Vereinfachung nur noch von „Blut“ gesprochen, wenn Blut oder Serum oder Plasma gemeint ist.

zugeführte Menge des interessierenden Stoffes A möglich sein.

Die Ableitung basiert auf der Annahme, dass sich ein Gleichgewicht zwischen Aufnahme und Konzentration oder Ausscheidung im untersuchten Körpermedium eingestellt hat.

Im vorliegenden Text werden nur die Körpermedien Blut und Urin betrachtet.

3 Ableitungsweg

3.1 Von einer tolerablen Aufnahmemenge zum HBM-Wert

Im Human-Biomonitoring wird die im Blut oder im Urin gemessene Konzentration eines Stoffes oder seiner Metaboliten als Biomarker der Exposition bestimmt. Die **Abb. 1** zeigt mit den kurzen Pfeilen schematisch den Prozess der Aufnahme, Resorption, Verteilung, Verstoffwechslung und Elimination eines Stoffes und mit den langen Pfeilen den Rückschluss von der Konzentration in der biologischen Matrix auf die ursprüngliche Aufnahmemenge.

Für den Fall, dass die regelmäßig zugeführte Dosis dem Wert für die tolerable Aufnahmemenge entspricht, ergibt sich im untersuchten Körpermedium nach Einstellung eines Gleichgewichts eine Konzentration X des Expositionsmarkers in Blut oder Urin, die dieser tolerablen Exposition zugeordnet werden kann.

3.2 Randbedingungen

Grundlage der Ableitung eines HBM-Wertes, die eine tolerable Aufnahmemenge als Ausgangspunkt wählt, ist der Rückschluss von der Konzentration des Expositionsmarkers, d. h. des Ausgangsstoffes oder von Metaboliten des Ausgangsstoffes im Blut oder Urin, auf die Zufuhr.

Unter folgenden Bedingungen ist ein solcher Rückschluss gerechtfertigt:

Proportionalität. Bei der Einstellung eines Gleichgewichts muss im betrachteten Konzentrationsbereich möglichst ein linearer Zusammenhang zwischen Zufuhr und Konzentration des Expositionsmarkers in Blut oder Urin bestehen. Zumindest muss der Zusammenhang stetig sein, also eine höhere Zufuhr muss zu höheren Konzentrationen führen, eine niedrigere

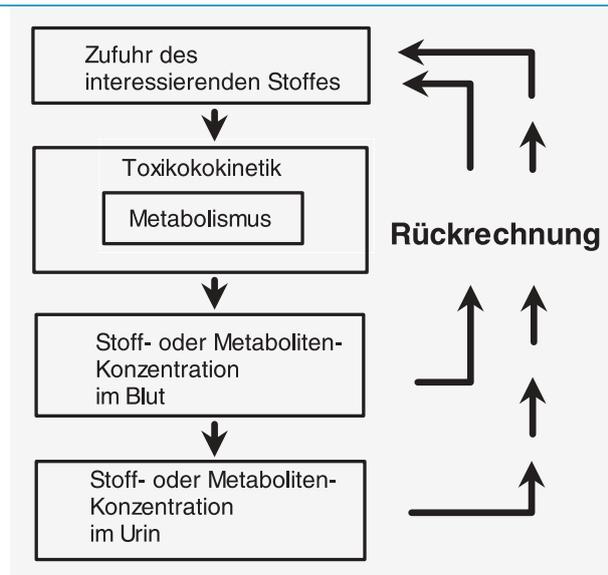


Abb. 1 ◀ Schematische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Zufuhr eines Stoffes und der Konzentration in Blut und Urin nach Verteilung und Metabolisierung und Rückrechnung auf die Zufuhrmenge

Zufuhr zu einer niedrigeren Konzentration. Der Zusammenhang muss für alle Bevölkerungsgruppen gelten, für die die Ableitung des HBM-Wertes gelten soll.

Spezifität. Es dürfen keine Sachverhalte vorliegen, die den quantitativen Rückschluss vom Messwert des Expositionsmarkers im untersuchten Körpermedium auf die Zufuhr unsicher erscheinen lassen. Solche wesentlichen Sachverhalte könnten sein:

- Die (nicht gemessene oder nicht bekannte) Aufnahme anderer Stoffe führt zu wesentlichen Änderungen im Metabolismus oder der Elimination des Expositionsmarkers.
- Der gemessene Expositionsmarker entsteht auch aus der Metabolisierung anderer Substanzen, und der interessierende Stoff stellt nicht die einzige Quelle dar.

3.3 Bezug auf das Körpergewicht

Bei regelmäßiger Zufuhr eines Stoffes stellt sich ein Gleichgewicht zwischen der Dosis und der Konzentration im Blut ein:

Täglich resorbierte Dosis/Clearance= Blut-Konzentration im Gleichgewicht.

Unter der Bedingung, dass die Clearance bzw. Eliminationsrate und das Verteilungsvolumen für die betreffende Substanz unter Gleichgewichtsbedingungen konstant sind, kann direkt auf die Dosis zurückgerechnet werden. Die Konzentration im Blut ist dann proportional der zugeführten Dosis/kg Körpergewicht.

Demgegenüber ist das Urinvolumen wesentlich variabler. Der Bezug des HBM-Wertes im Urin auf 24-Stunden-Urin wäre deshalb günstig und – wenn die Ableitung von der täglichen Aufnahmemenge ausgeht – auch sinnvoll, das Sammeln von 24-Stunden-Urinproben ist aber nicht praktikabel. Bei Untersuchung von Spontan-/Morgen-Urinproben, die deshalb in der Praxis bevorzugt werden, ist die Variabilität des Urinvolumens zu berücksichtigen. Der Bezug auf den Kreatiningehalt der Urinproben ist ein verbreiteter Normierungsversuch, er erreicht aber keinen vollständigen Ausgleich für unterschiedliche Ausscheidungsvolumina pro Zeit [7].

Da bei den ADI-, TDI- oder TI-Werten die Zufuhr auf das Körpergewicht⁵ bezogen angegeben wird und eine Beziehung zwischen Urinausscheidung und dem Körpergewicht besteht [8], kann die Ableitung von HBM-Werten im Urin mit dem Bezug auf das ausgeschiedene Urinvolumen pro kg Körpergewicht vereinfacht werden. Hierfür sind keine Zusatzannahmen erforderlich, und es ist auch bei einer altersgruppenspezifischen oder geschlechtsspezifischen Ableitung ein einfaches Vorgehen. Für die Urinmenge kann angesetzt werden:

Kinder 30 ml/Tag/kg KG

Erwachsene 20 ml/Tag/kg KG.

⁵ Da üblicherweise von „Körpergewicht“ gesprochen wird, auch wenn die Maßeinheit kg eigentlich die Körpermasse bezeichnet, wird hier die übliche Bezeichnung verwendet.

Durch den Bezug der täglichen Urinausscheidung auf das Körpergewicht entfällt auch die Entscheidung, welches Körpergewicht für Kinder, Männer oder Frauen bei der Ableitung angesetzt werden soll.

3.4 Berücksichtigte und bei der Ableitung gegebenenfalls noch zu berücksichtigende Extrapolationsfaktoren

Bei der Ableitung tolerabler Aufnahmemengen sind Faktoren für die Extrapolation vom Tier zum Menschen und für Unterschiede zwischen Individuen bereits berücksichtigt. Eine unterschiedliche Toxizität eines Stoffes bei Männern und Frauen oder Kindern und Erwachsenen sollte bei der Ableitung der tolerablen Aufnahmemengen berücksichtigt sein. Sollte dies nicht der Fall sein, wäre die Einführung weiterer Faktoren bei der Ableitung der HBM-Werte im Einzelfall zu prüfen. Normalerweise sind aber keine zusätzlichen Extrapolationsfaktoren vorzusehen.

4 Schlussfolgerungen

Wenn die genannten Randbedingungen beachtet werden, erweitert das hier geschilderte Verfahren die Möglichkeiten der Ableitung von HBM-Werten. Nach der Definition der HBM-Werte [2] ist ein wie oben beschrieben abgeleiteter Wert ein HBM-I-Wert. HBM-II-Werte lassen sich auf diesem Weg nicht unmittelbar ableiten.

Bei ausreichender Datenlage sind HBM-Werte jedoch weiterhin auf der Grundlage eines nachgewiesenen Zusammenhangs zwischen der Konzentration eines Stoffes oder dessen Metaboliten in menschlichen Körperflüssigkeiten und dem Auftreten adverser Wirkungen abzuleiten.

Literatur

1. Schulz C, Angerer J, Ewers U, Kolossa-Gehring M (2007) The German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health* 210 (in press). Internet: <http://www.umweltbundesamt.de/uba-info-daten/daten/monitor/index.htm>
2. Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes (1996) Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin. *Bundesgesundheitsblatt* 39: 221–224

3. Kommission Human-Biomonitoring (2007) Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM)-Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen – Teil III: HBM-Werte für Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP). *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50
4. International Programme on Chemical Safety (IPCS) (2004) IPCS project on the Harmonization of the Approaches to the Assessment of Risk from Exposure to Chemicals. World Health Organization, Geneva, 2004. <http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/ipcsterminologyparts1and2.pdf>, <http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/en/>
5. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (2005) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. MAK- und BAT-Werte-Liste 2005. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
6. Herrman J.L., Younes M (1999) Background to the ADI/TDI/PTWI. In: *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, Volume 30, Number 2, October 1999, pp 109–113. Internet: <http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/en/>, <http://www.who.int/ipcs/food/jmpr/en/>
7. Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes (2005) Normierung von Stoffgehalten im Urin – Kreatinin. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 48: 616–618
8. *Wissenschaftliche Tabellen* (1977) Teilband Körperflüssigkeiten, 8. Aufl. Geigy, Basel