

Biomonitoring unter REACH: Grundlagen und Verhältnis zu DNEL/DMEL

Biomonitoring

“Biological monitoring – systematic collection of human or other biological specimens for which analysis for pollutant concentrations, metabolites and biotransformation products, is of immediate application;”

1977 Definition von „Biological Monitoring“ - Commission of European Communities – World Health Organisation – US Environmental Protection Agency.
Symposium on The Use of Biological Specimens for the Assessment of Human Exposure to Environmental Pollutants.- Luxemburg 1977

Biomonitoring - Historie

- **1912 - C.G. Douglas** – Zusammenhang zwischen CO-Einwirkung und Carboxyhämoglobinspiegel im Blut
- **1934 - J. Teisinger et al.**, Bleiexposition und Blutblei
- **1938 - A. Stock**, Quecksilber
- **1972 - DFG** Arbeitskreis “Analysen im biologischen Material”
- **1975 - DFG** Methodenentwicklung Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe
- **1979 - erster BAT-Wert**
- **1977 - erste Definition „Biological Monitoring“**
- **1977 - European Commission Directive „Biological Screening of the Population for Lead“**

Biomonitoring - Definition

Biomonitoring (ICOH):

„Repeated controlled measurement of chemical or biochemical markers in fluids, tissues or other accessible samples from subjects exposed in the past or to be exposed to chemical, physical or biological risk factors in the workplace and/or the general environment.“

International Commission on Occupational Health (ICOH) - Toxicology Letters 192(2010)3-16

Biomonitoring - Ziele

- 1. Individuelle und kollektive Expositionsabschätzung**
- 2. Gesundheitsschutz**
- 3. Bewertung des (beruflichen) Gesundheitsrisikos**

International Commission on Occupational Health (ICOH) Toxicology Letters 192(2010)3-16

Biomonitoring

Angerer/NRC 2006

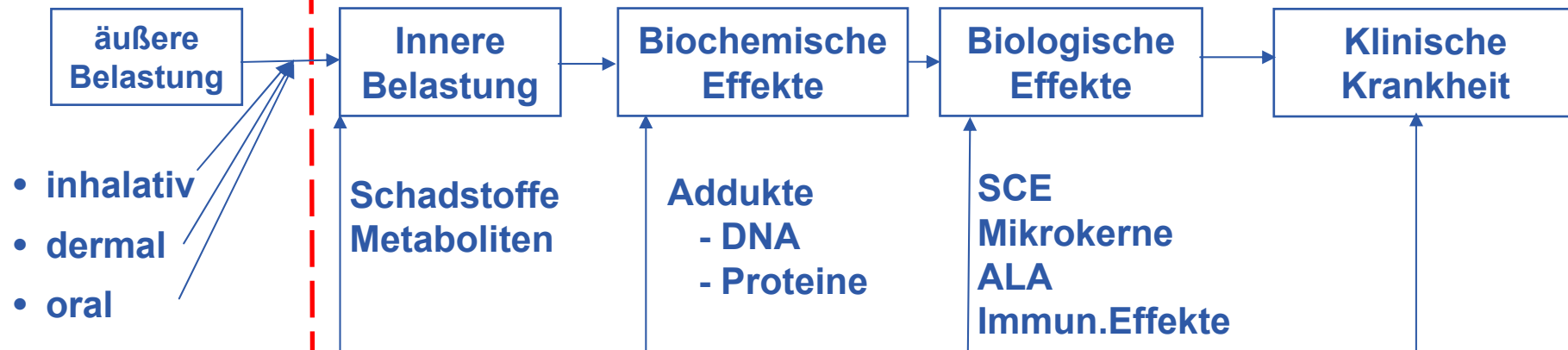
Umgebungs-
monitoring

B i o m o n i t o r i n g

Diagnostik

Expositions-Marker

Effektmarker



Blei

Blei im Blut
ALAD

EPP
(Erythrozytenprotoporphyrin)

bas. get. Ery
Hb↓

Anämie

Biomonitoring - Anforderungen

Anforderungen an den Biomarker:

- spezifisch und sensitiv für die Exposition
- spezifisch und sensitiv für den Endpunkt

Anforderungen an das Probenmaterial:

- Biomarker muss ausreichend enthalten sein
- leicht und schnell zu gewinnen
- haltbar und lagerfähig

Anforderungen an die Analytik:

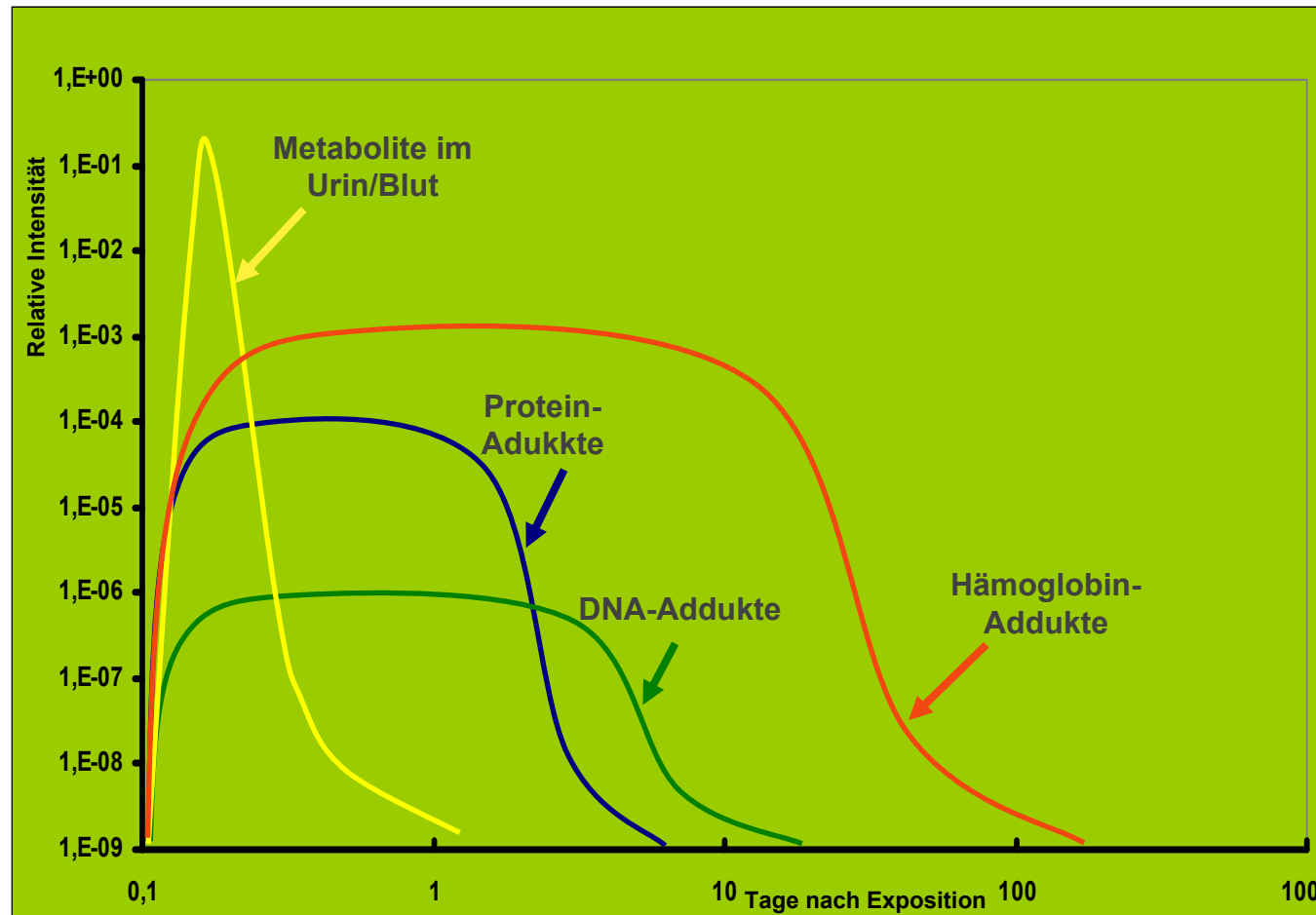
- valides sensitives Analysenverfahren
- Qualitätssicherung

Probenmaterial

Probenmaterial:

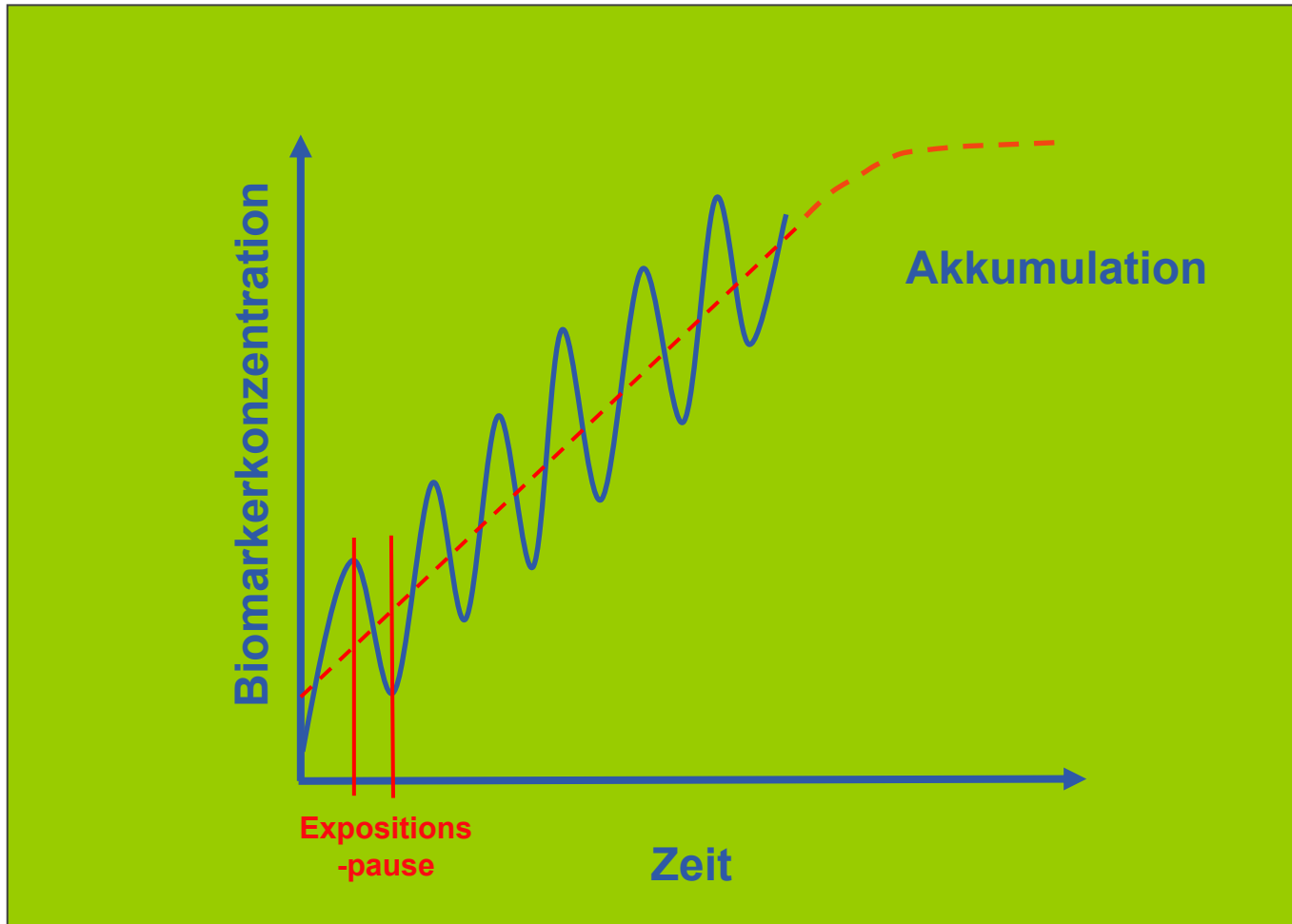
- **Urin**
- **Blut**
- **Ausatemluft**
- **Speichel**
- **Haare**
- **Fingernägel**
- **Atemkondensat**
- **Bronchiallavage**
- **Gewebe**
- **Nabelschnurblut**
- **Muttermilch**

Biomonitoring – Kinetik der Metabolisierung

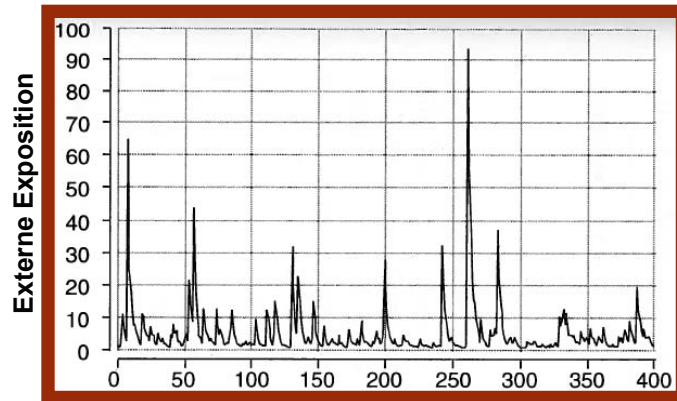


Henderson et al. 1989

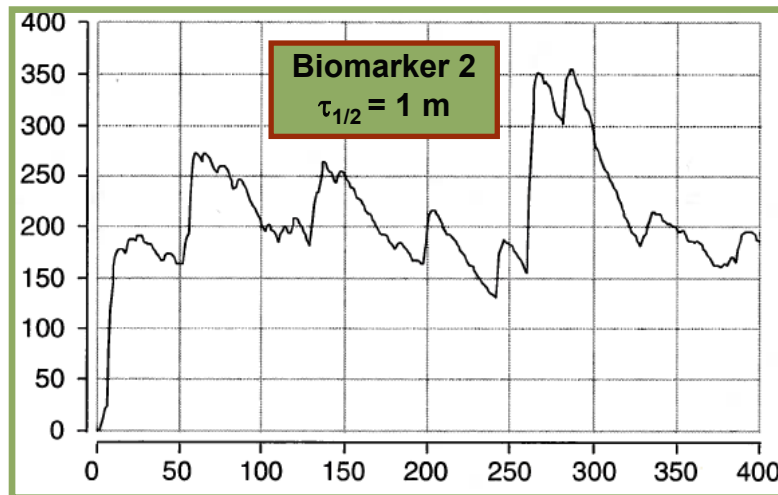
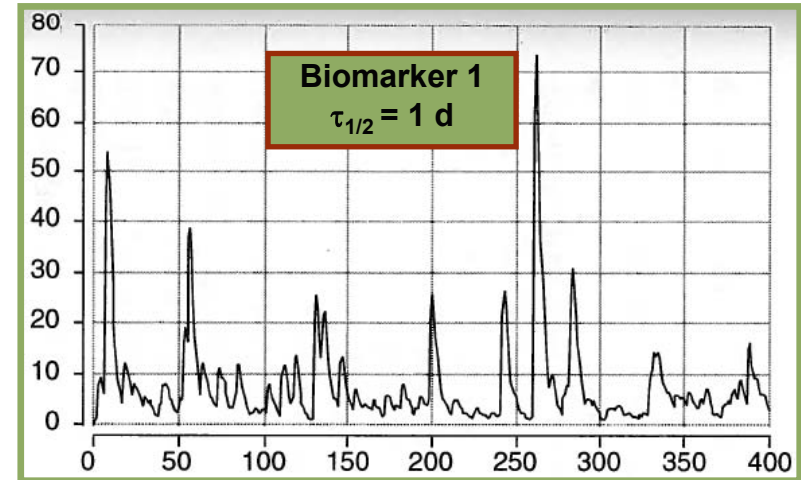
Bioakkumulation



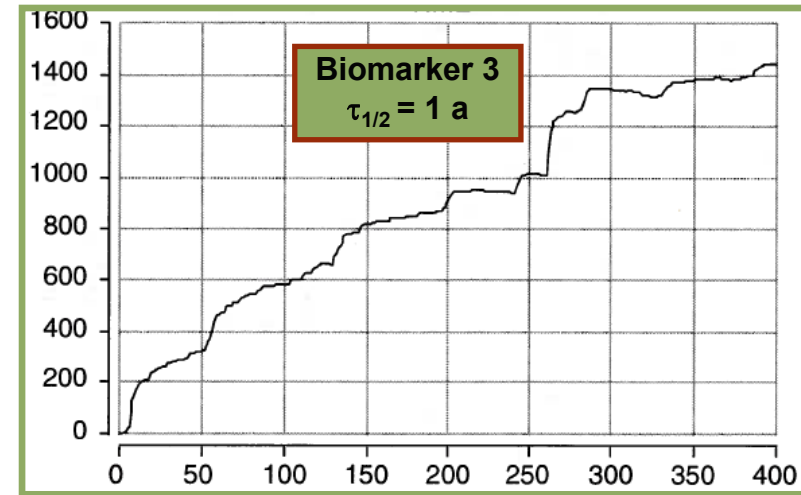
Biolog. Halbwertszeit und Biomarkerkonzentration



Zeit [Tage]



Zeit [Tage]



Zeit [Tage]

NRC 2006

Biomonitoring - Beurteilungswerte

Toxikologisch abgeleitete Werte	Nicht toxikologisch abgeleitete Werte
BGW – Biologischer Grenzwert	Referenzwert – statistisch abgeleitet aus einer Stichprobe (UBA, NHANES, benchmark values)
BAT – Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert	BAR – Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert
BEI – Biological Exposure Index	BGV – Biological Guidance Value (SCOEL)
BLV - Biological Limit Value (SCOEL)	BLW – Biologischer Leitwert
HBM – Human-Biomonitoring-Wert I u. II	EKA - Expositionsäquivalent

ERB - Expositions-Risiko-Beziehungen

REACH

Guidance on information requirements and chemical safety assessment

Chapter R.14:

Occupational exposure estimation

-Seite 13 bis 14: Biological Monitoring

Chapter R. 8:

Characterisation of dose [concentration] –response regarding human health

-Appendix R.8-5: Derivation of DNELs using biomonitoring data

REACH

- **Biomonitoring ist äquivalent mit anderen Expositionsdaten z.B. Luftmessdaten**
- **Bewertung des Biomonitorings mit einem DNEL für den relevanten Biomarker oder einem externen DNEL (Korrelation zwischen Biomarkerkonzentration und externer Dosis muss bekannt sein)**

REACH

Toxikologisch abgeleitete Biomonitoring-Grenzwerte stellen sicher, dass unterhalb dieser Konzentrationen im biologischen Material keine Beeinträchtigungen der menschlichen Gesundheit zu befürchten sind.



Ableitung von DNEL

REACH*:

„.....the use of DNEL derived from biomonitoring data can be straightforward and preferable to avoid additional uncertainty by the need of using assessment and conversion factors. Moreover, it has been shown that biomarker data have less variance than air measurements, particular in environmental settings.“

*Guidance on information requirements and chemical safety assessment; Chapter R 8

Biomarker - DNEL

Biomarker DNELs können auf die gleiche Weise abgeleitet werden wie gesundheitsbasierte biologische Grenzwerte auf der Basis von Dosis-Wirkungsbeziehungen.



Der NOAEL von Humandaten kann direkt für die Ableitung des DNEL benutzt werden.
Faktoren für Interspeziesextrapolation und route-to-route Extrapolation sind nicht erforderlich, ggf. Intraspezies-Variation!

Biomarker DMEL

Biomarker DMELs können analog den Biomarker DNELs abgeleitet werden auf der Basis von Exposition- Risiko- Beziehungen.



Das Kriterium für die Festlegung eines DMEL ist ein vertretbares Risiko.

REACH

Unterscheidung zweier Fälle:

Fall A:

Klare Dosis-Wirkungs[Risiko]-Beziehung zwischen Biomarker und Effekt/Risiko im Menschen oder Tier.



Der NOAEL von Humandaten kann direkt für die Ableitung des DNEL benutzt werden bzw. das Level mit einem akzeptierten Risiko.

DNEL/DMEL

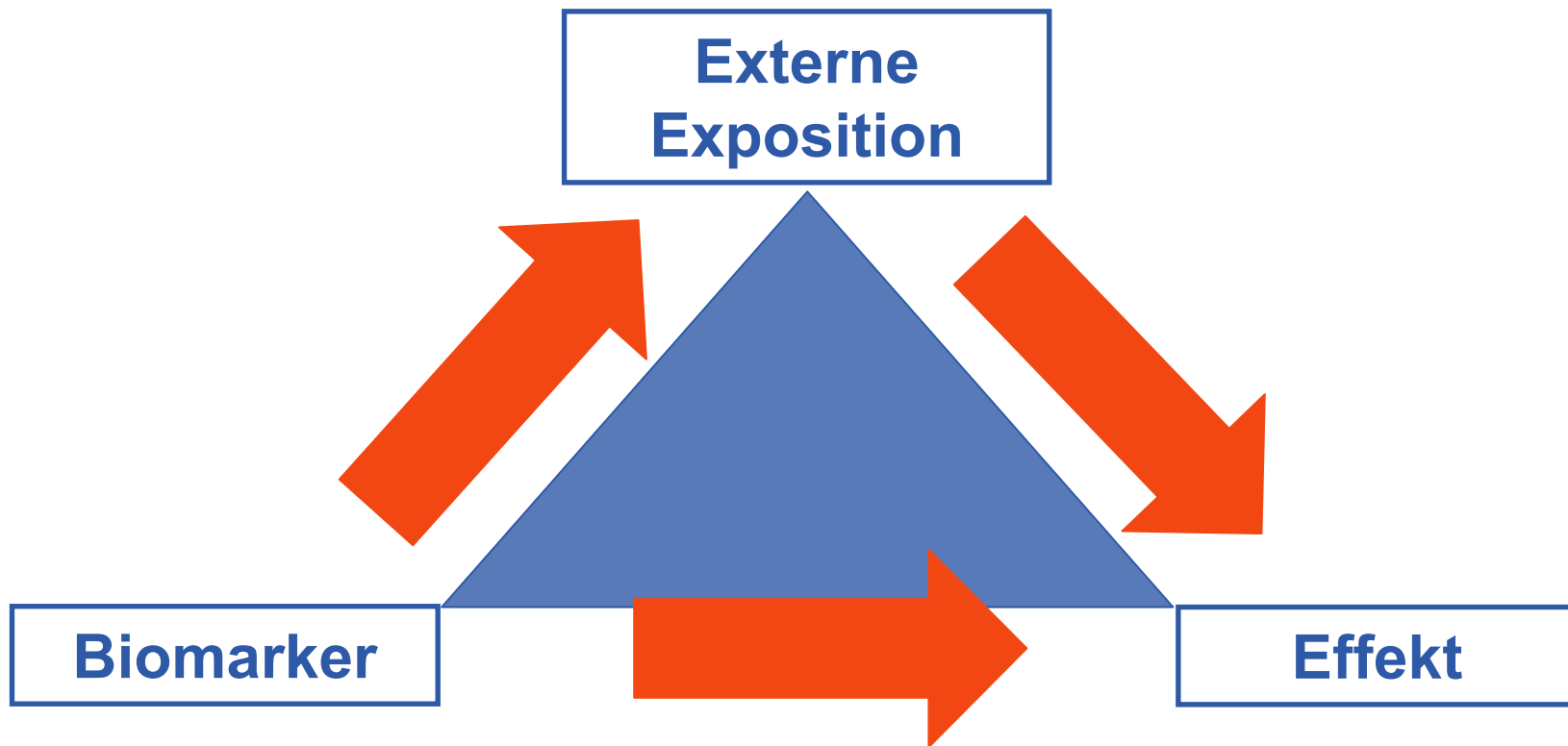
Fall B:

Klare Beziehung zwischen externer Exposition, die mit dem Effekt/Risiko korreliert, und dem Biomarker der gleichen Spezies besteht.

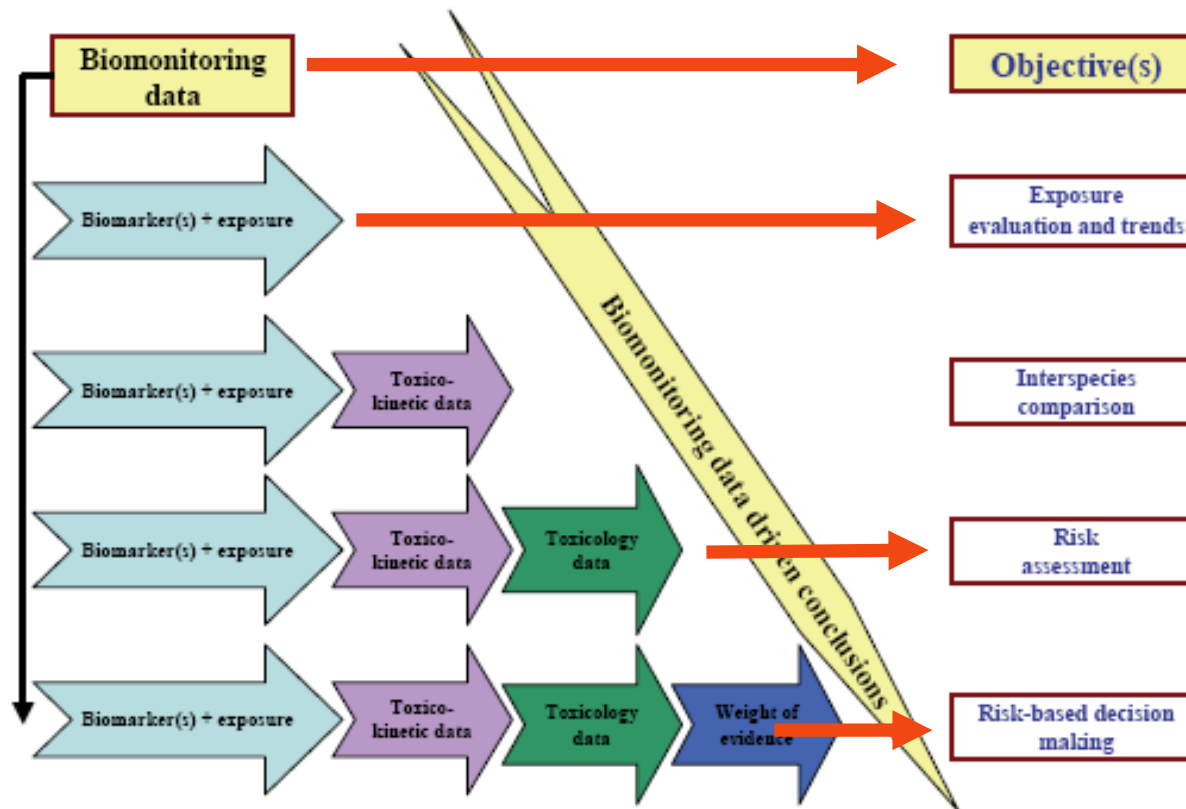


Ableitung eines Biomarker-DNEL/DMEL ist nur indirekt möglich.

REACH



Entscheidungsfindung mit Biomonitoring-Daten



ECETOC Document No.44: Guidance for the Interpretation of Biomonitoring Data, Brussels 2005

Gruppierung von Biomarkern

NRC 2006

Biomarker-Eigenschaft		Biomarkergruppe					
valide Untersuchungsmethode		X	X	X	X	X	X
Korrelation externe Dosis - Biomarker Tier			X				
Korrelation externe Dosis - Biomarker Mensch				X		X	X
Korrelation Biomarker - biol. Effekte Tier						(X)	
Korrelation Biomarker - biol. Effekte Mensch					X		X
Korrelation externe Dosis - Effekt Tier						(X)	
Korrelation externe Dosis - Effekt Mensch						(X)	
Aussagen zu:	interne Dosis	√	√	√	√	√	√
	externe Dosis		√	√		√	√
	biologischer Effekt				√	√	√
X - notw endig		(X) - optional, mindestens eine Information					

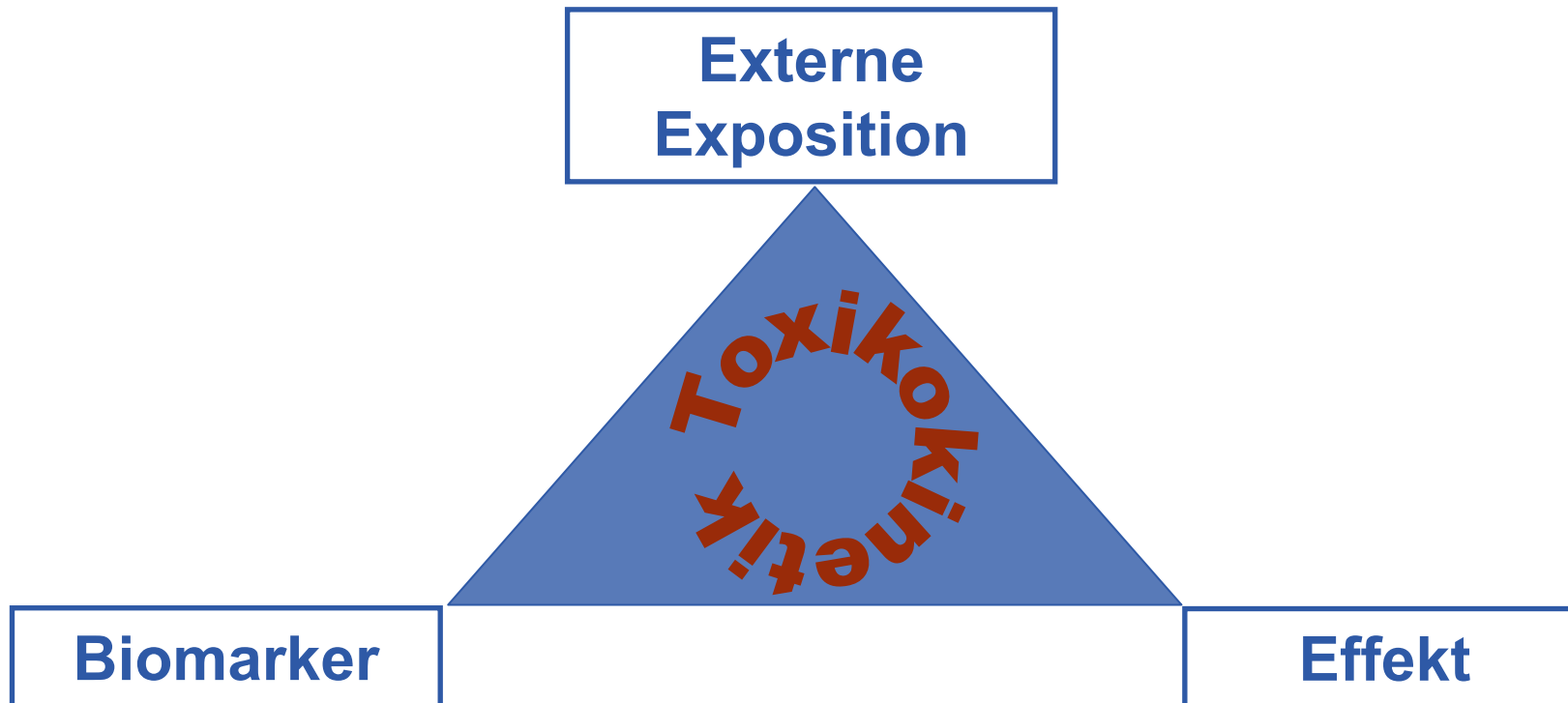
Potential für
Risk
Assessment

Ideal: epidemiolo-
gische Datenbasis
z.B. Blei

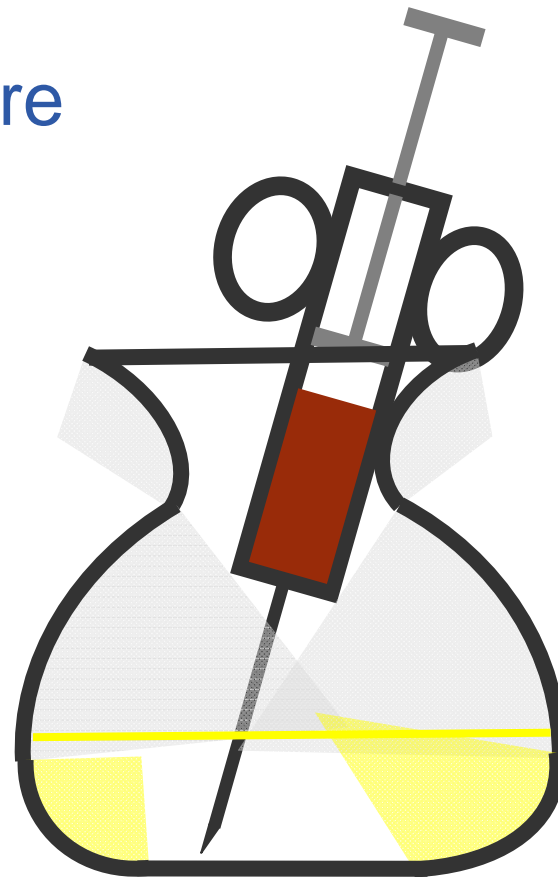
Zusammenfassung

- Biomonitoring ist die einzige Methode mit der andere Verfahren für die Expositions- und Risikobewertung validiert werden können.
- Ableitung von DNEL/DMEL ohne/mit wenigen Konversionsfaktoren möglich
- Erfassung der wirksamen Dosis nahe am Wirkungsort
- Biomonitoring kann Effekte der Exposition nachweisen und Gesundheitsbeeinträchtigungen frühzeitig erkennen
- Die interne Exposition wird unabhängig vom Aufnahmeweg erfasst.
- Bei guter Kenntnis der Toxikokinetik ist die Unterscheidung der Aufnahmewege möglich.
- Biomonitoringverfahren liefern besonders bei geringer Exposition weniger streuende Daten als andere Verfahren
- Bei geringer oder stark schwankender Exposition ist Biomonitoring oft die einzige Möglichkeit die Belastung zu erfassen.
- Biomonitoring neigt deutlich weniger zur Überschätzung der Exposition als andere Verfahren.
- Überprüfung der Wirksamkeit von Schutzmaßnahmen
- Beurteilung zurückliegender und aktueller Exposition (Halbwertszeit).
- Erfassung der internen Belastung auch bei Mischexposition mit mehreren Gefahrstoffen
- Biomonitoring erfasst individuelle Faktoren (individuelle Disposition und Verhalten, Suszeptibilität)
- Einfluss körperlicher Aktivität (Arbeitsintensität)

Zusammenfassung



Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit !



23.11.2011 – 6. Workshop Biomonitorng in der Praxis, BAuA Berlin