

6 – Inovacije pri regulatorni oceni tveganja

6.2 – Celokupna izpostavljenost in ocena
tveganja

6.2.3 – Ocene tveganja za vsakdanje zmesi*

*ang. "Real-Life mixtures"

Remškar Anja

Ahačič Manca

Kirinčič Stanka

Perharič Lucija

Srečanje nacionalnega vozlišča

15.12.2023

PARC

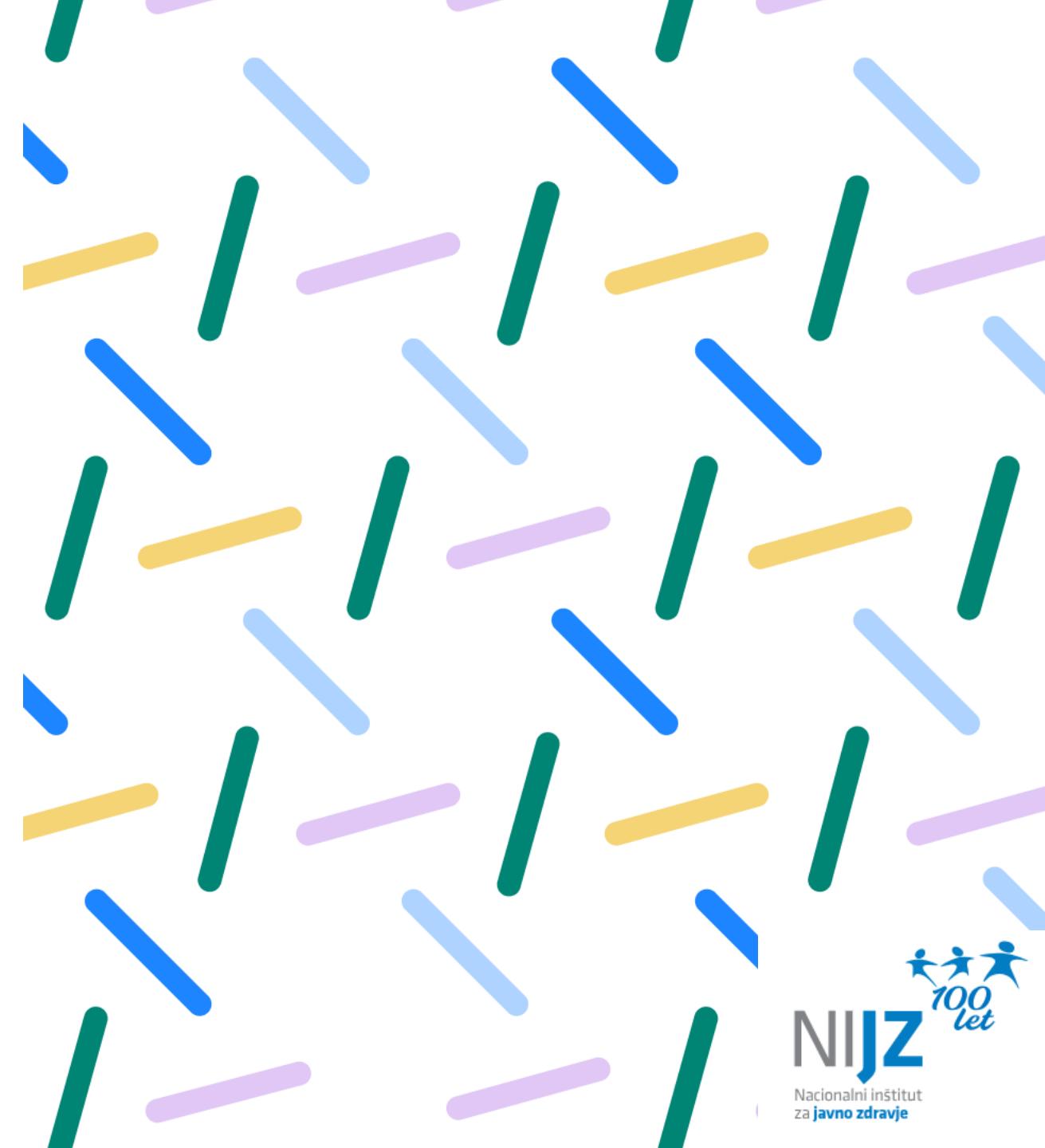


Table 1 List (non-exhaustive) of countries with Human biomonitoring (HBM) datasets in Europe

Razvoj naslednje generacije ocen tveganja za vsakdanje zmesi na podlagi podatkov humanega biomonitoringa (HBM)

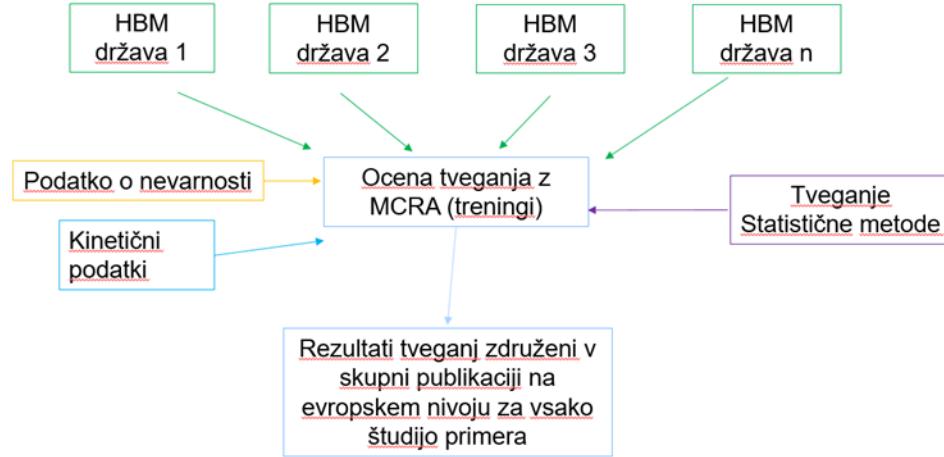
Sodeluje:
- 35 inštitucij
- 18 evropskih držav

Country	Institute(s)	Type	Name of the study
France	Santé Publique France/ Anses ; INSERM	General population	ESTEBAN, EDEN and SI
Belgium	VITO	General population & hotspots	FLEHS1- 4 and 3xG
Spain	IISPV, ISCIII, FINBA- IDAEA-CSIC -UGR	General population (Pregnant women)	EXHES-Spain, SPECIMEn-Control HBM4EU-mom and B INMA-Asturias and INI
The Netherlands	RIVM, UU-IRAS	General population	Specimen, Doetinchen
Greece	AUTH	General population	EXHES-Greece and CRI
Czech Republic	RECETOX/MU	General population	CELSPEC
Slovenia	JSI, NIJZ	General population	SLO-CROME, DEMOCOPHES HBM-I and SLO-CRP
Norway	NIPH	General population	NEB II (The Norwegian Biobank), EuroMix
Denmark-Greenland	Public Health, Aarhus University (AU-PH)	General population	ABC / FETOTOX and BiGRL, ACCEPT, ACCEPT-
Germany	UBA	General population	GerES V, GerES V- Aligned Studies), GERES DEMOCOPHES
Finland	TTL	General population	FIOH LIMS bio welder data
Finland and 7-8 other countries ⁹	all HBM4EU e-waste and chromate study	Occupational exposure	HBM4EU e-waste/chromate study

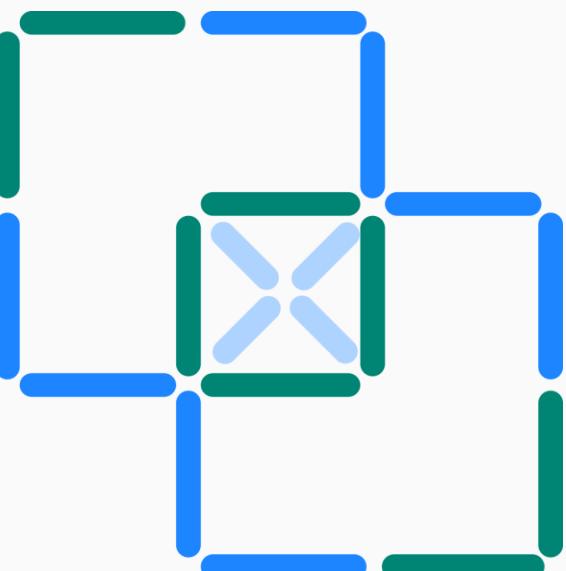
⁹ HBM4EU e-waste/chromate study involves multiple countries for e-waste study including Finland: TTL; Portugal: ESTeSL, INSA; United Kingdom: HSL; Belgium: KU Leuven, UA; Luxembourg: LNS; Poland: NIOM; Latvia: RSU; The Netherlands: RUMC; Denmark: IPASUM

Chromate study: Finland: TTL; Italy: DPH, ISS; Portugal: ESTeSL, INSA; PL: HSL, IOM; France: INRS; Denmark: IPASUM; Belgium: KU Leuven, Luxembourg: LNS; Poland: NIOM; The Netherlands: RUMC

		partners are co-controllers of the data	
Italy	UNIPD	General population, occupational exposure	ETU levels in urine in subjects living near vineyards; Anaesthetic gases level in urine in health care workers
Luxembourg	LNS		HBM4EU Lux aligned study / Oriscav-Lux2
Croatia, Czech Republic, Denmark, France, Italy, Netherlands, Spain, Slovenia, Switzerland, Portugal and Argentina	WUR + (coordinators)	RUMC	SPRINT (still ongoing)



Ocenjuje tveganja bo vsaka država naredila s svojimi HBM podatki s programom MCRA.
Zbrali bomo rezultate in jih primerjali med državami.



Kaj je bilo narejeno do sedaj?

Oblikovanje strategije za izvajanje ocene tveganja za zmesi z uporabo HBM podatkov

➤ Določitev prednostnih zmesi in učinkov



➤ Zbiranje in harmonizacija HBM podatkov



➤ Priprava podatkov o nevarnostih kemikalij in podatkov o farmako(toksiko)kinetiki



- Določitev smernih in toksikoliških vrednosti (HBM-GV, HBM-TV in RPF-ji) za študije primerov
- Zbiranje PBPK modelov

➤ Razvoj in uporaba kinetičnih modelov, statističnih analiz in ocene tveganja s programom Monte Carlo Risk Assessment (MCRA)



- Testiranje modelov PBPK in nastavitev parametrov v MCRA
- Določitev prednostnih "vsakdanjih zmesi" iz HBM podatkov: statistične metode v MCRA, treningi za uporabo MCRA
- Povezava izpostavljenosti zmesi z zdravstvenimi izzidi
- Prilagoditev MCRA programa za naše HBM podatke in študije primerov

➤ Začetek študij primerov

- Za prednostne kemijske zmesi in učinke



Izpostavljenost

Nevarnost

Farmako(toksik)o/kinetika

WG 1

WG 2

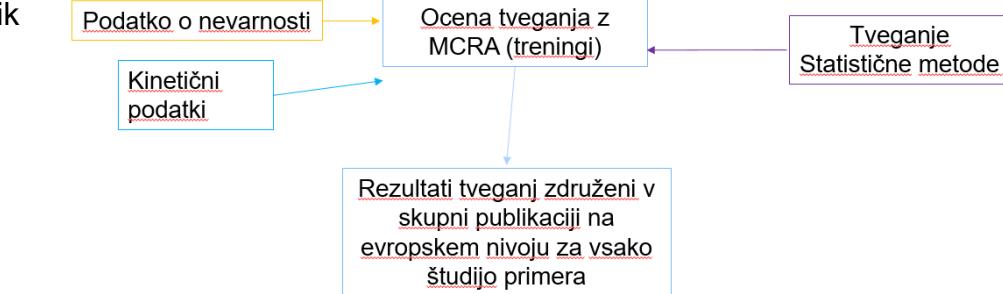
WG 3

HBM država 1

HBM država 2

HBM država 3

HBM država n



Ocene tveganja bo vsaka država naredila s svojimi HBM podatki s programom MCRA.
Zbrali bomo rezultate in jih primerjali med državami.

HBM-GV = health-based guidance value

= na HBM temelječa smerna vrednost (kritični učinek)

HBM-TV = internal toxicological value

= na HBM temelječa toksična vrednost (za skupen učinek)

RPF = na HBM temelječi relativni faktor moči.

PBPK model = na fiziologiji temelječi farmakokinetičen model

Razlaga pojmov: <https://nijz.si/publikacije/navodila-za-izdelavo-ocene-tveganja-za-zdravje-ljudi-zaradi-izpostavljenosti-kemijskim-in-mikrobioloskim-dejavnikom-iz-okolja-izbranimi-poglavji-in-prakticnimi-primeri-i-del/>

Prednostne zmesi

Podatki o nevarnosti

Ocene tveganja za zmesi

1/ Prednostne zmesi-učinki
 Pesticidi-nevrotoksičnost, PFAS-imunotoksičnost,
 Kovine-Ledvice in RNT,
 (Mikotoksini-Imunotoksičnost/hematologija)

WG 1
 Podrobni seznam snovi +
 Inventar raziskav HBM (ali so snovi analizirane / zaznane?)

3/ Dodaj kemikalije, ki imajo podoben učinek (biblio, QSAR, ...)

2/ Vsakdanje zmesi iz kombinirane HBM izpostavljenosti

Uporaba statističnih metod za prepoznavanje zmesi glede na verjetnost sočasne izpostavljenosti

Preveriti skupen učinek vsake snovi
 Zbrati HBM-GV in oblikovati HBM-TV za skupen učinek
 Razvoj splošnih in specifičnih PBK modelov

Izraz "notarnji" se nanaša na podatke iz HBM študij

Izraz "zunanji" se nanaša na meritve iz segmentov okolja, živil in predmetov splošne rabe

HBM-GV = *health-based guidance value* = na HBM temelječa smerna vrednost (za kritični učinek)

HBM-TV = *internal toxicological value* = na HBM temelječa toksična vrednost (za skupni učinek)



3/ Dodaj kemikalije, ki imajo podoben učinek (biblio, QSAR, ...)

WG 1



WG 1



Povezava med izpostavljenostjo zmesem in učinki na zdravje

① Prednostne zmesi-učinki

Pesticidi-nevrotoks., PFAS-imunotok., Kovine-Ledvice in RNT, Mikotoksini-iminotoks.&hematologija



Določanje prednosti in združevanje v skupine(1-3)

Skupen MOA/AOP
Skupen toksikološki učinek
Skupen tarčni organ / sistem

3/ Dodaj kemikalije, ki imajo podoben učinek (biblio, QSAR, ...)



2/ Vsakdanje zmesi iz kombinirane HBM izpostavljenosti



Uporabi HBM-GV ali oblikuj HBM-GVspe



MOA = način delovanja

AOP = pot do škodljivega izida

HBM-GV = na HBM temelječa smerna vrednost (za kritični učinek)

HBM-RP = na HBM temelječa referenčna vrednost

HBM-TV = na HBM temelječa toksična vrednost (za skupen učinek)

HBGV = Health-Based Guidance Values = zunana smerna vrednost (kritični učinek)

RP = zunanji referenčni odmerek (NOAEL, BMDL, etc.)

RPF = relativni faktor moči

FUE = fraction of urinary excretion = delež izločen z urinom

UF = faktor negotovosti

HBM-EL= exposure level = raven izpostavljenosti

PBPK model = na fiziologiji temelječ farmakokinetičen model

mRPI = modified reference point index; HI = hazard index = indeks nevarnosti

Ali je HBM-GV na voljo ?

Da

Ali kritičen učinek HBM-GV sovpada s skupnim učinkom ?

Ne

Ali je HBM-RP ali HBGV na voljo ?

Ne

Ali učinek HBM-RP ali HBGV sovpada s skupnim učinkom ?

Da

Uporabi HBM-GV

Da

Oblikuj HBM-TV z uporabo UF ali FUE/PBPK modeli



HBM-TV

Oblikuj HBM-TV iz RP z uporabo FUE/PBPK models in UF skupnega učinka ključnega dogodka

Ni RP & ni RPF-jev

Uporabi pristop navzkrižnega branja ali uporabi kritični učinek HBM-GV



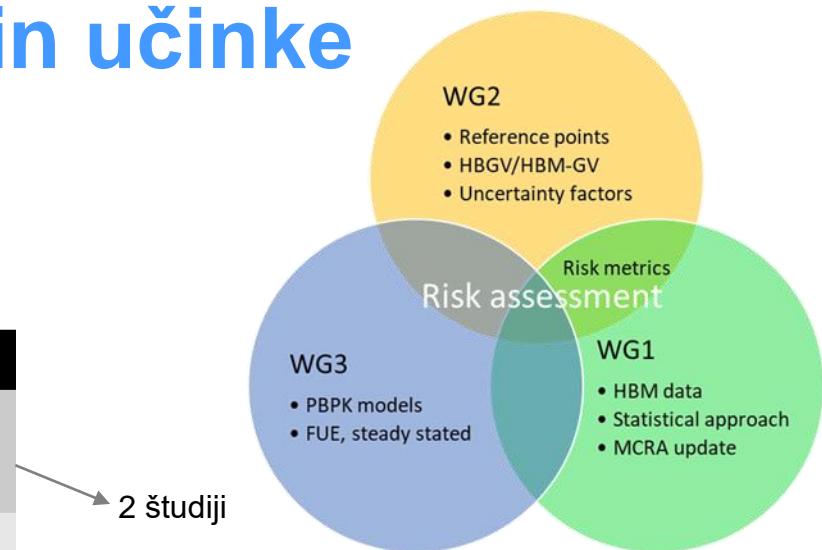
Ocena tveganja

$$mRPI = \sum HBM-EL / HBM-TV \quad \text{ali} \quad \sum HI = \sum HBM-EL / HBM-GV$$

Ocene tveganja za prednostne kemikalije in učinke

4 skupine za oceno tveganja za mešanice so bile ustanovljene aprila 2023

Študije primerov	Vodje skupin za oceno tveganja	Partnerji
Pesticidi – Nevrotoksičnost (NAN/NAM) Otroci	Kiki (BPI) Philippe /Amélie (Anses)	ANSES, ASST-FBF-SACCO, BPI, IDAEA-CSIC , INERIS, MU/RECETOX, RIVM, RUMC, UNIPD, WFSR, WR-BIOM,
Kovine – Nefrotoksičnost Odrasli	Marcel /Nanette (RIVM) Philippe /Amélie (Anses)	ANSES, AU-PH, AUTH, BPI, EA, EFSA, FHI, IISPV, IJS, INSERM, ISCIII, IVL, LNS, MOH, MU, NIJZ, NIPH, RECETOX, RIVM, TTL, UBA, UG, VITO, WR-BIOM
PFAS – Vpliv na imunski sistem Ženske v rodni dobi Otroci – malčki	Wieneke(RIVM) Madeline/Amélie (Anses)	RIVM, ANSES, DTU, AU-PH, FIOH/TTL, IISPV, ISCIII, NIPH, RECETOX, SLU, VITO, WFSR, WR-BIOM
Kovine – razvojna nevrotoksičnost Dojenčki, malčki, otroci, ženske v rodni dobi	Antonio (UGR) Emily (RIVM) Madeline/Amélie (Anses)	UGR, ANSES, AU-PH, AUTH, BPI, DTU, EHESP, JRC, NIJZ, RIVM, UNIPD, VITO, WR-BIOM



2 študiji

	PFAS-Imunotoksičnost 9 or 13 PFAS	Pesticidi- Nevrotoksičnost (10 pest.)	Kovine – Nefrotoksičnost Pb, Cd, As, Hg	Kovine-DNT Pb, i-As, MeHg	
Populacija	Otroci, odrasli, delavci Ženske v rodni dobi	Otroci (6-10 let)	Odrasli, delavci	Dojenčki, malčki, otroci, ženske v rodni dobi	HBM-GV = na HBM temelječa smerna vrednost (za kritičen učinek)
Pristop	Tveganje z oceno izpostavljenosti na podlagi HBM z RPF	Povratna dozimetirja Tveganje z oceno izpostavljenosti na podlagi meritev v segmentih okolja, HBM_E→EDI	Tveganje z oceno izpostavljenosti na podlagi s HBM-TV	Tveganje z oceno izpostavljenosti na podlagi s HBM-TV	HBM-TV = na HBM temelječa toksična vrednost (za skupen učinek)
Mejne vrednosti	HBM-GV: 'EFSA-4' PFAS PFOA kot referenca	EFSA-NOAELs (specifičen za učinek)	HBM-TV iz HBM-RP za Cd: HBM-TV = HBM-GV Za Pb in As predlagan razpon	Izguba IQ HBM-GV za Pb in MeHg HBM-TV iz HBM-RP za iAs	HBM-RP = na HBM temelječa referenčna vrednost
Farma(toksiko)ki netika	RPF-ji izračunani na podlagi podatkov pridobljenih na ljudeh in živalih – navzkrižno branje	Delež izločen z urinom (FUE), izločanje kreatinina (CE), molekulska masa (MW)	Pretvorba med biološkimi mediji	PBPK modeli	NOAEL = odmerek brez opaženega škodljivega učinka
Izpostavljenost	Kumulativna izpostavljenost temelječa na HBM $\text{CumEL} = \sum_{s=1}^S \text{HBM_EL}_s \times \text{RPF}_s$	Vzvratni izračun izpostavljenosti iz okolja na podlagi HBM podatkov $s = \frac{\text{HBM_EL}_m \times \text{CE} \times \left[\frac{\text{MW}_s}{\text{MW}_m} \right]}{\text{BW} \times \text{FUE}_m}$	HBM-izpostavljenost za vsako sestavino	HBM-izpostavljenost za vsako sestavino	RPF = relativni faktor moči
Standardi za OT	Procent osebkov s CumEL > HBM-GV	Meja skupne izpostavljenosti: $\text{MOET} = 1 / \sum_{s=1}^S \frac{\text{EDI}_s}{\text{NOAEL}_s}$	Spremenjena referenčna točka $\text{IndexmRPI} = \sum_{s=1}^S \frac{\text{HBM_EL}_s}{\text{HBM_TV}_s}$	Spremenjena referenčna točka $\text{IndexmRPI} = \sum_{s=1}^S \frac{\text{HBM_EL}_s}{\text{HBM_TV}_s}$	PBPK model = na fiziologiji temelječ farmakokinetičen model
Ni tveganja, če?	CumEL > HBM-GV	MOET > 100	mRPI < 1	mRPI < 1	MOET = skupni količnik izpostavljenosti
Podrobnosti	Krivulja HBM-GV s starostjo 9→ 13 PFAS z navzkrižnim branjem	Specifičen FUE % od metabolitov rastline	Na HBM temelječi RPF v krvi za oceno hitrosti glomerulne filtracije	Združeni podatki pridobljeni pri ljudeh, živalih in <i>in vitro</i>	mRPI = modificirani indeks referenčne vrednosti

CILJI

- izdelati skupno strategijo za oceno tveganja za zmesi
- razvoj orodja, s katerim bi lahko končni porabniki usklajeno in učinkovito obravnavali zmesi (EFSA, ECHA, industrija...)
- omogočiti primerno ukrepanje v primerih, ko nivo izpostavitve zmesem presega sprejemljive mere
- prepoznati skrb vzbujajoče zmesi na podlagi HBM podatkov
- razvoj informacij o nevarnostih in farmakokinetiki prednostnih zmesi

PLANI ZA NAPREJ

- razširiti študije primerov, dodati kemikalije k že obravnavanim zmesem (istovrstne kemikalije, kemikalije iz drugih skupin, ki imajo podoben učinek na zdravje)
- izvajati inovativne ocene tveganja za zmesi; modeli naj bi se optimizirali, vključevali naj bi glavne vire in poti izpostavitve, vključno s poklicno izpostavljenostjo