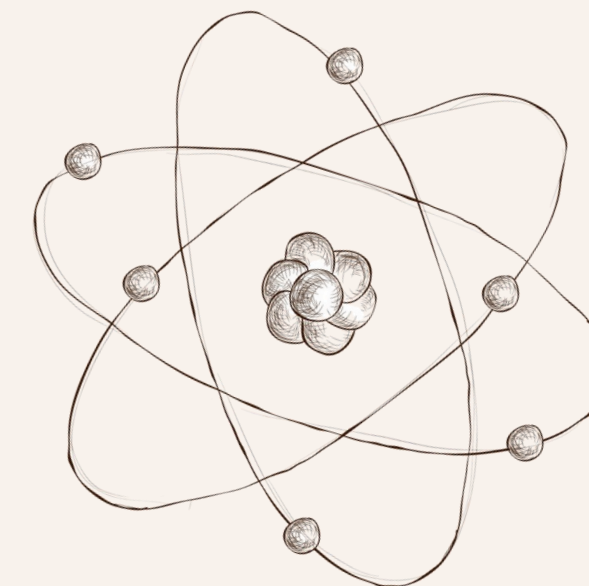
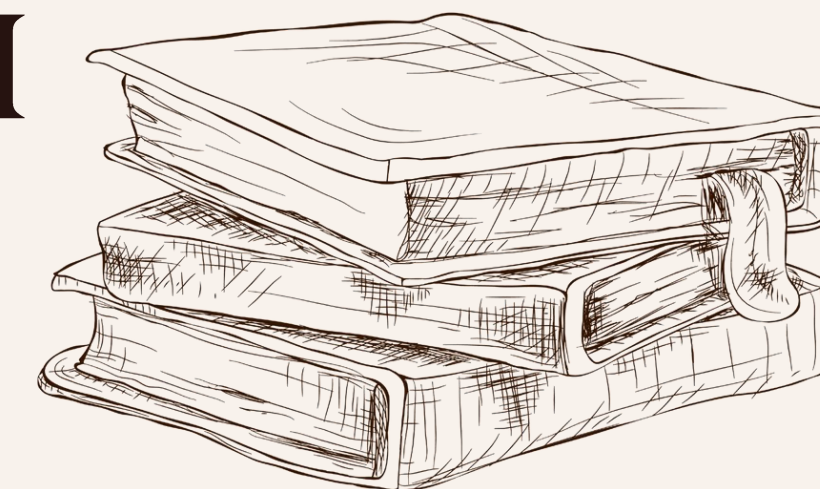
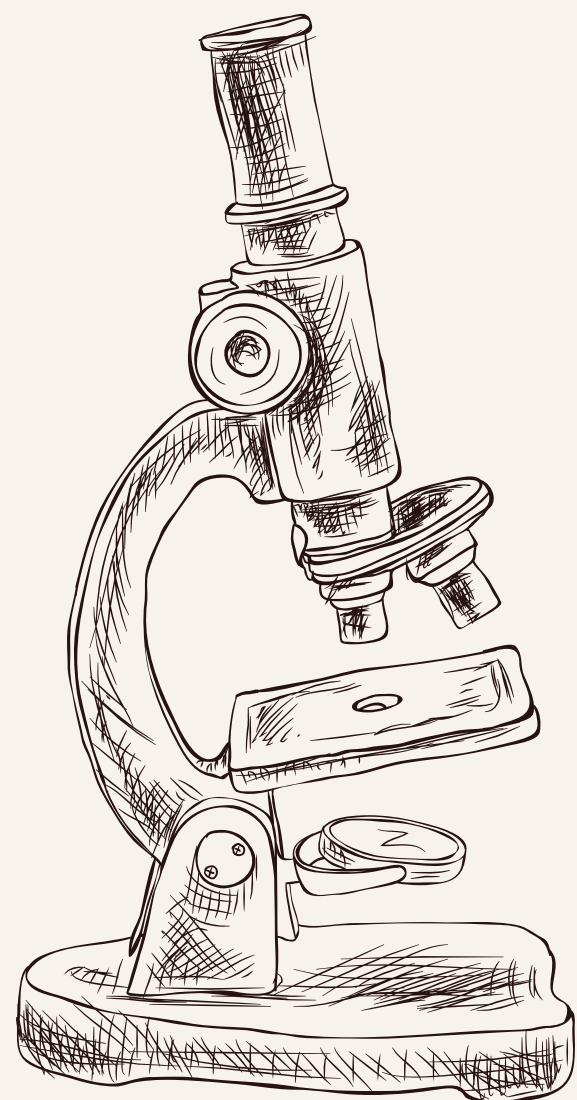


PARC Partnership
FOR THE
Assessment
OF
Risks
FROM
Chemicals



IZPELJAVA NA HBM TEMELJEČIH SMERNIH VREDNOSTI



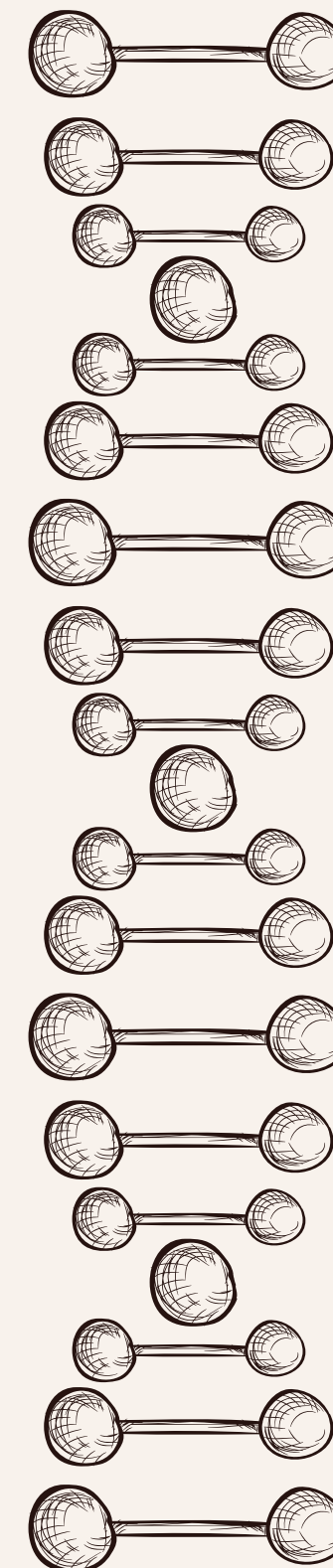
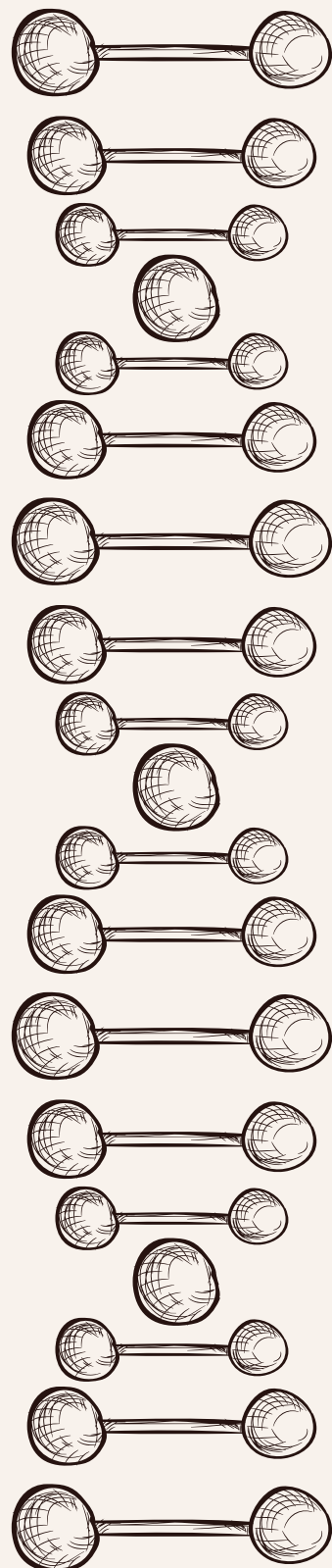
Manca Ahačič

NIJZ Nacionalni inštitut
za javno zdravje

5. december 2024

Projekt 4.1.3.1a – Izpeljava HBM-GV

- HBM-GV za splošno populacijo in poklicno izpostavljene odrasle osebe: koncentracija kemikalije ali njenih presnovkov v človeških tekočinah ali tkivih, pri kateri glede na trenutno znanje ni tveganja za pojav negativnih učinkov za zdravje:
 - splošna populacija → dolgoročna izpostavljenost,
 - delavci → izpostavljenost preko celotne delovne dobe
- kemikalije brez praga učinka (genotoksične rakotvorne snovi) → HBM ekvivalenti izpostavljenosti za tveganje raka (angl. "HBM Exposure Equivalents for Cancer Risk"; HBM-EECR)



Poenostavljen postopek določanja HBM-GV



*Apel P, Rousselle C, Lange R, Sissoko F, Kolossa-Gehring M, Ougier E (2020) Human biomonitoring initiative (HBM4EU) - Strategy to derive human biomonitoring guidance values (HBM-GVs) for health risk assessment. International Journal of Hygiene and Environmental Health 230, 113622

*NOAEL: odmerek brez opaznega škodljivega učinka, BMD: mejni odmerek

Primer: DEHTP

Dietilheksil tereftalat

Tereftalati se vse pogosteje uporabljajo kot **mehčalci plastike** (plastifikatorji) za povečanje prožnosti materialov, predvsem PVC. Pogosto se uporabljajo kot **varnejša alternativa** ftalatom, ki imajo slabše toksikološke lastnosti.

UPORABA

- **izdelki iz plastike:** material v stiku z živili, cevi, talne in stenske obloge,
- **potrošniški izdelki:** igrače, medicinski pripomočki (npr. cevke), pohištvo, barve, dišave, čistilna sredstva, vodoodbojna oblačila, podplati čevljev, lepila,
- **gradbeništvo:** tesnila, izolacijski materiali,...

IZPELJAVA HBM-GV

01

IZPOSTAVLJENOST: stik s kožo in **zaužitje***



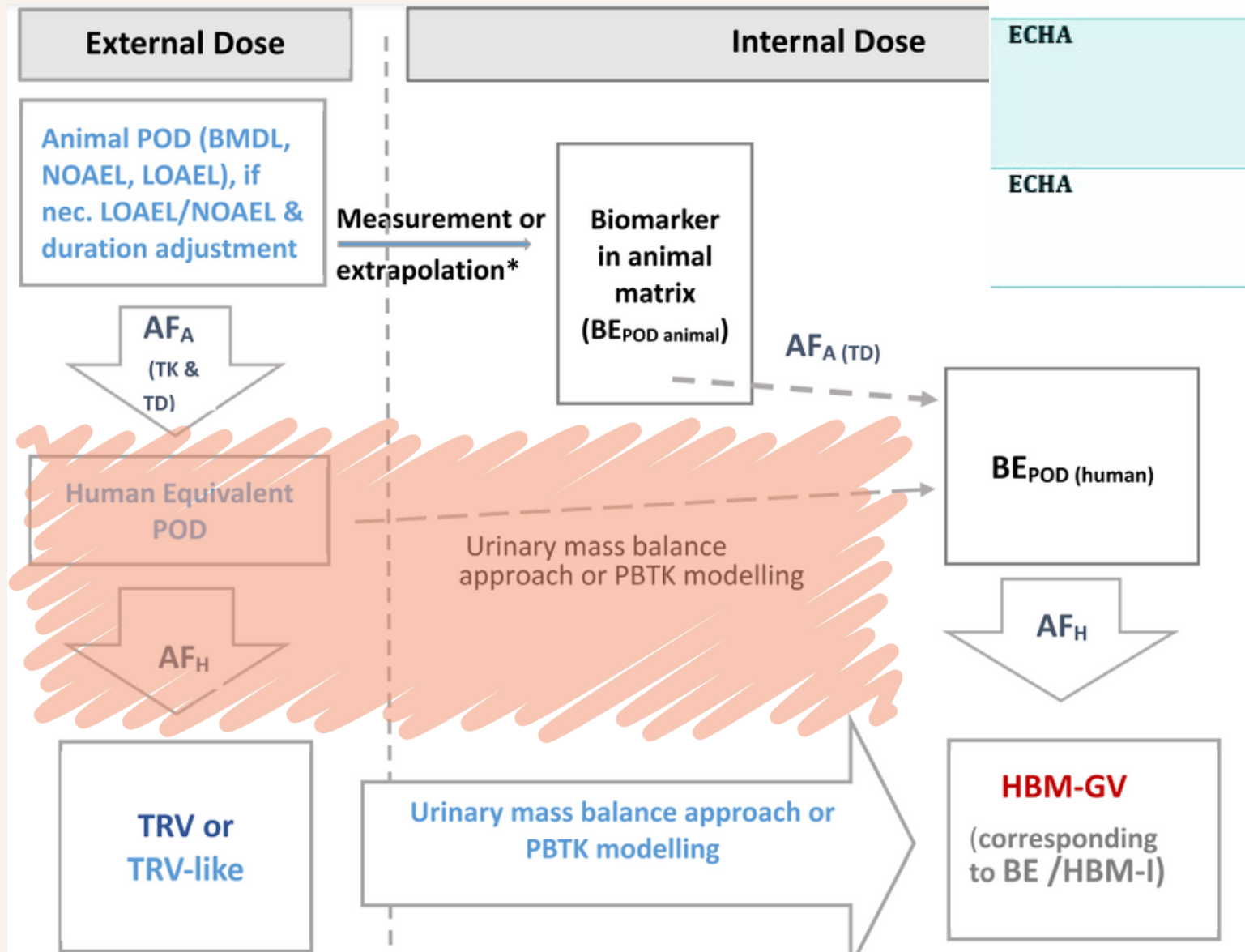
*BfR (Nemški zvezni inštitut za oceno tveganja): DEHP (bis (2-etilheksil) ftalat) kot predstavnik vseh ftalatov

Primer: DEHTP

02

KRITIČNI UČINEK IN POD:

Agency	Type of value	Value	Key study	Exposure route	Critical effect	POD
EFSA	TDI	1 mg/kg bw/d	Unpublished data, (Deyo 2008) assumed	Oral (diet)	effects on the retina and the nasal turbinates	NOAEL = 79 mg/kg bw/d (males)
ECHA	DNEL (general population)	3.95 mg/kg/d	Chase 2005 as cited in the registration dossier, cited as (Deyo, 2008) in this report	Dermal (systemic, long term), key study oral	low weight gains and food conversion efficiencies	NOAEL = 79 mg/kg bw/d (males)
ECHA	DNEL (general population)	6.86 mg/m ³	Chase 2005 as cited in the registration dossier, cited as (Deyo, 2008) in this report	Inhalation (systemic, long term), key study oral	low weight gains and food conversion efficiencies	NOAEL = 79 mg/kg bw/d (males), NOELinh,corr = 34.3 mg/m ³
ECHA	DNEL (general population)	3.95 mg/kg/d	Chase 2005 as cited in the registration dossier, cited as (Deyo, 2008) in this report	Oral (systemic, long term), key study oral	low weight gains and food conversion efficiencies	NOAEL = 79 mg/kg bw/d (males)



*Apel P, Rousselle C, Lange R, Sissoko F, Kolossa-Gehring M, Ougier E (2020) Human biomonitoring initiative (HBM4EU) - Strategy to derive human biomonitoring guidance values (HBM-GVs) for health risk assessment. International Journal of Hygiene and Environmental Health 230, 113622

Primer: DEHTP

03

OPREDELITEV HBM-GV:

Izpeljava temelji na pristopu **masnega ravnotežja v urinu** (angl. "Urinary Mass Balance Approach"):

- **TRV** ("Toxicological reference value"): toksikološka referenčna vrednost: $TDI^* = 1 \mu\text{g}/\text{kg tm}/\text{dan}$
- **Fue** ("Urinary excretion fraction"): delež izločanja kemikalije s sečem: **13%** 5cx-MEPTP, **1,8%** 5OH-MEHTP**
- **Daily urinary flow rate adjusted to the bw**: diureza v 24 urah/kg tm

glede na nova priporočila nemške komisije za humani biomonitoring, pod okriljem UBA***, je vrednost dnevne diureze enaka za odrasle in otroke = **30 mL/kg tm/dan**

SPLOŠNA POPULACIJA:

HBM-GV za 5cx-MEPTP = 3,42 mg/L,

HBM-GV za 5OH-MEHTP = 0,45 mg/L

HBM-GV za oba metabolita = 3,87 mg/L



$$HBM - GV = TRV \times \frac{\left(\frac{MW(\text{Metabolite}) \times Fue(\text{Metabolite})}{MW(\text{Substance})} \right)}{\text{Daily urinary flow rate}}$$

*TDI: dopustni dnevni vnos,

**5cx-MEPTP: mono-2-etil-6-karboheksil tereftalat, 5OH-MEHTP: 5-hidroksi-2-etilheksil tereftalat

***UBA: Nemška zvezna agencija za okolje

****MW: molekulska masa

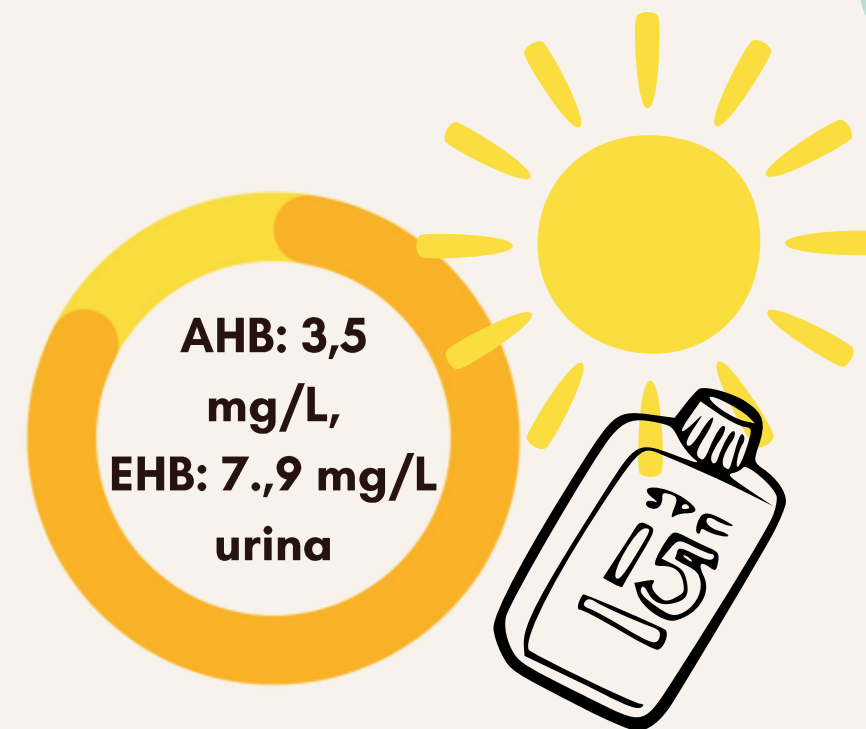
HBM-GV

Napredek dela (M1 - M36)



Cihalotrin:

- kritični učinek in PoD za splošno populacijo = **NOAEL** za zmanjšano pridobivanje **telesne teže** pri podganah = **ADI** 0,0012 mg/kg tm/d za γ-cihalotrin (EFSA 2014)



Uvinul A Plus (DHHB):

- kritični učinek in PoD za splošno populacijo = **NOAEL** za **razvojno toksičnost** pri podganah,
- metabolita AHB in EHB**

Benzofenon 3

- kritični učinek in PoD za splošno populacijo = **NOAEL** za **reprotoksičnost** pri podganah,
- endokrini potencial**,
- TRV = 0,679 mg/kg tm/d

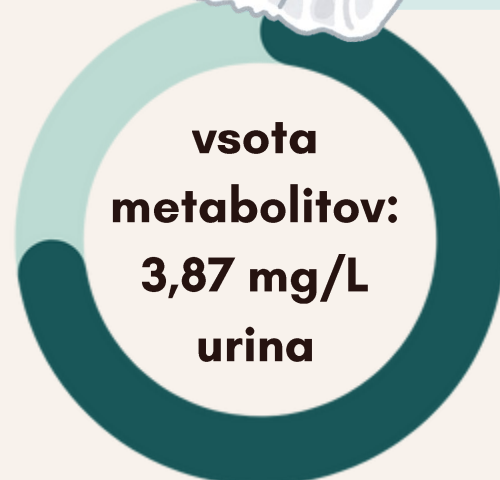
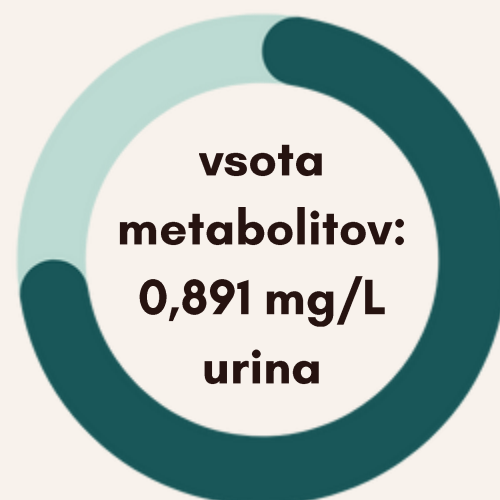


Acetamidrid:

- kritični učinek in PoD za splošno populacijo = **NOAEL** za **razvojno nevrotoksičnost** pri podganah = **ADI** ~~0,15~~ mg/kg tm/d (EFSA 2013)

DINP:

- kritični učinek in PoD za splošno populacijo = **NOAEL** za **nefro- in hepatotoksičnost** pri podganah = **TDI** 0,15 mg/kg tm/d (EFSA 2005),
- metabolita: OH-MINP in MCIOP



DEHTP:

- kritični učinek in PoD za splošno populacijo = **NOAEL** za **spremembe na mrežnici in nosnih školjkah** pri podganah = **TDI** 1 mg/kg tm/d (EFSA 2008),
- metabolita: 5cx-MEPTP in 5OH-MEHTP

*metabolit cihalotrina: Cis-3-(2-kloro-3,3,3-trifluoroprop-1-enil)-2,2-dimetilciklopropankarboksilna kislina,

** 2-(4-amino-2-hidroksibenzoil) benzojska kislina (AHB) in 2-(4-(etilamino)-2-hidroksibenzoil) benzojska kislina (EHB),

*** Ftalati: metabolita DEHTP (di(2-etilheksil) tereftalat): 5cx-MEPTP (mono-2-etil-6-karboheksil tereftalat), 5OH-MEHTP (5-hidroksi-2-etilheksil tereftalat) //

metabolita DINP (diizononil ftalat): OH-MINP (monohidroksi izononil ftalat) in MCIOP (monokarboksi izononil ftalat)

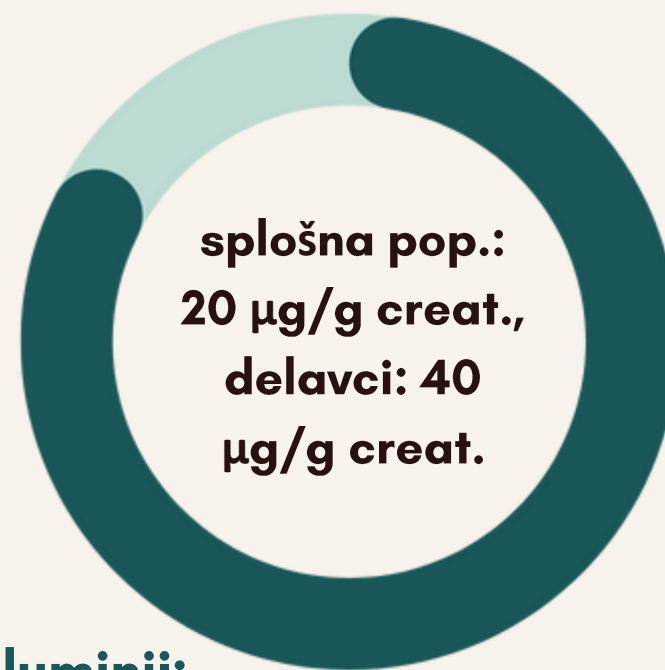
HBM-GV

Napredek dela (M1 - M36)



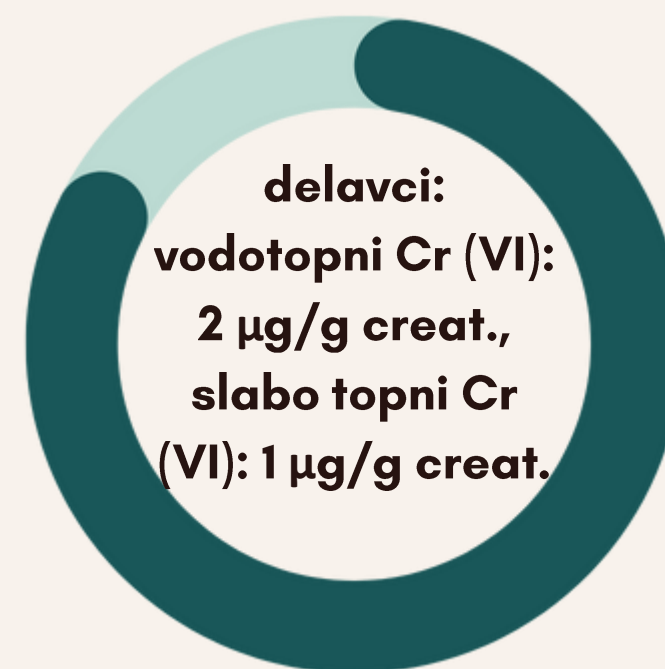
Nikelj:

- kritični učinek in PoD za splošno populacijo = $BMDL_{10}^*$ za reprotoksičnost = TDI 13 µg/kg tm/d (EFSA 2020),
- opredeljen le razpon vrednosti HBM-GV (variabilnosti glede na način vnosa (na tešče/s hrano), obliko Ni (v hrani vezava v organske komplekse - BAV/BAC**),
- kritični učinek za delavce = pojavljanje raka nosnih in obnosnih votlin ob vdihavanju = OEL^* za vodotopne Ni spojine = 0.03 mg/m³ vdihanega prahu, OEL za slabo topne Ni spojine ni bilo možno opredeliti (pod nacionalnimi referenčnimi vrednostmi)



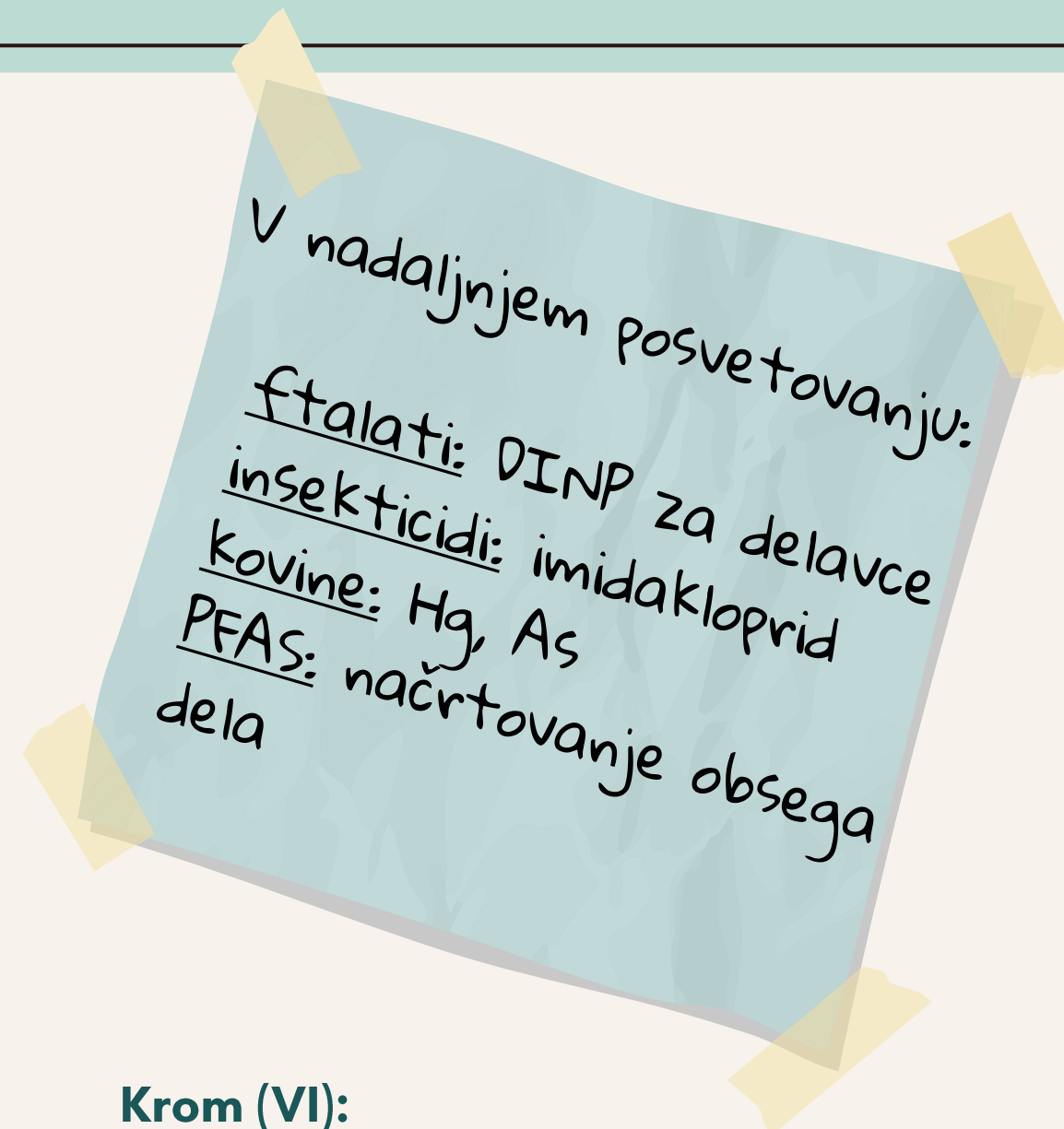
Aluminij:

- kritični učinek in PoD za splošno populacijo in za delavce = $NOAEL$ za kognitivne in motorične učinke



Krom (VI):

- posodobitev trenutne HBM-EECR, ki ni skladna z evropskimi cilji (zaščita pred rakotvornimi učinki),
- kritični učinek za delavce: pojav pljučnega raka,
- delavci v procesih kromiranja izpostavljeni predvsem vodotopnim oblikam, varilci pa slabo topnim oblikam Cr (VI)



*BMDL: referenčni odmerek pri spodnji meji zaupanja,

**BAC/BAV: biodostopnost/biorazpoložljivost,

***OEL: mejna vrednost za poklicno izpostavljenost





**OKTOBER 2024: oddaja
vloge za podaljšanje
projekta do 2029**