

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"*

NIJZ: Remškar Anja, Perharič Lucija, Ahačič Manca

IJS: Janja Snoj Tratnik, Adna Alilović

Srečanje nacionalnega vozlišča

5.12.2024

PARC

NIJZ

Nacionalni inštitut  
za javno zdravje

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

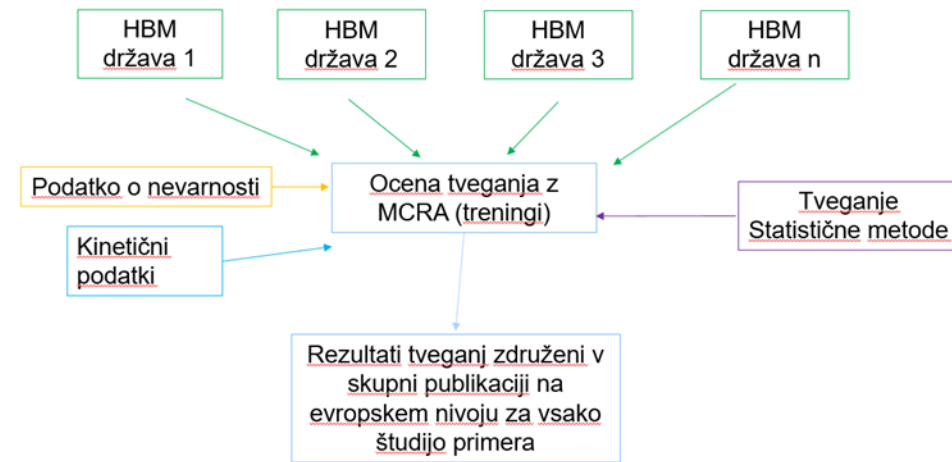
- Sodeluje:
- 35 inštitucij
  - 18 evropskih držav

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

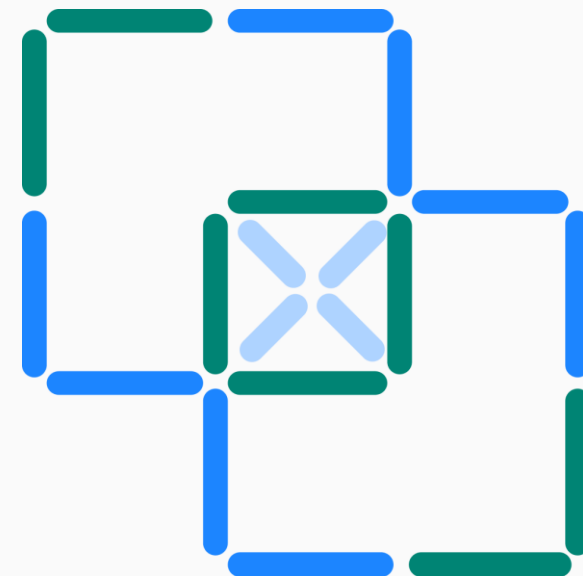
Country	Institute(s)	Type	Name of the study
France	Santé Publique France/ Anses ; INSERM	General population	ESTEBAN, EDEN and Si
Belgium	VITO	General population & hotspots	FLEHS1- 4 and 3xG
Spain	IISPV, ISCIII, FINBA- IDAEA-CSIC -UGR	General population (Pregnant women)	EXHES-Spain, SPECIMEn-Control HBM4EU-mom and B INMA-Asturias and INI
The Netherlands	RIVM, UU-IRAS	General population	Specimen, Doetinchen
Greece	AUTH	General population	EXHES-Greece and CR
Czech Republic	RECETOX/MU	General population	CELSPAC
Slovenia	JSI, NIJZ	General population	SLO-CROME, DEMO 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 Bi GRL, ACCEPT, ACCEPT-
Germany	UBA	General population	GerES V, GerES V- Aligned Studies), G DEMOCOPHES
Finland	TTL	General population	FIOH LIMS bio welder data
Finland and 7-8 other countries <sup>9</sup>	all HBM4EU e-waste and chromate study	Occupational exposure	HBM4EU e-waste/chromate study

<sup>9</sup> HBM4EU e-waste/chromate study involves multiple countries for e-waste study including Finland: TTL; Portugal: ESTsSL, 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

Country	Institute(s)	Type	Name of the study
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 + RUMC (coordinators)		SPRINT (still ongoing)



Oceno 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

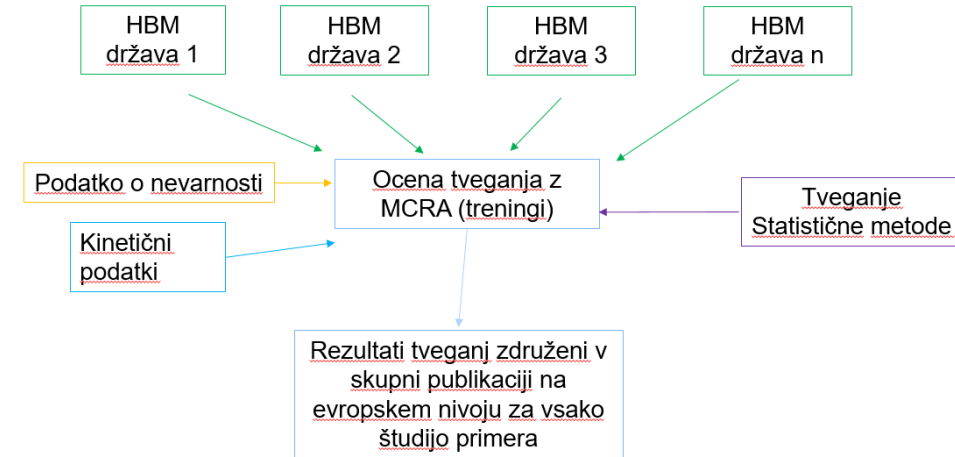
- Določitev prednostnih zmesi in učinkov
- Zbiranje in harmonizacija HBM podatkov
- Priprava **podatkov o nevarnostih kemikalij** in podatkov o farmako(toksiko)kinetiki
  - Določitev smernih in toksikoloških vrednosti (HBM-GV, HBM-TV in RPF-ji) za študije primerov
  - Zbiranje PBPK modelov
- Razvoj in uporaba kinetičnih modelov, statističnih analiz in ocene tveganje s programom Monte Carlo Risk Assessment (MCRA)
  - Testiranje modelov PBPK in nastavitve parametrov v MCRA
  - Določitev prednostnih "vsakdanjih zmesi" iz HBM podatkov: statistične metode v MCRA, treningi za uporabo MCRA
  - Prilagoditev MCRA programa za naše HBM podatke in študije primerov
- Začetek študij primerov
  - Za prednostne kemijske zmesi in učinke
  - Povezava izpostavljenosti zmesi z zdravstvenimi izzidi

Izpostavljenost

Nevarnost

Farmako(toksiko)kinetika

Analize in ocene tveganja



Oceno 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-z-izbranimi-poglavji-in-prakticnimi-primeri-i-del/>

# Kaj je bilo narejeno do sedaj

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

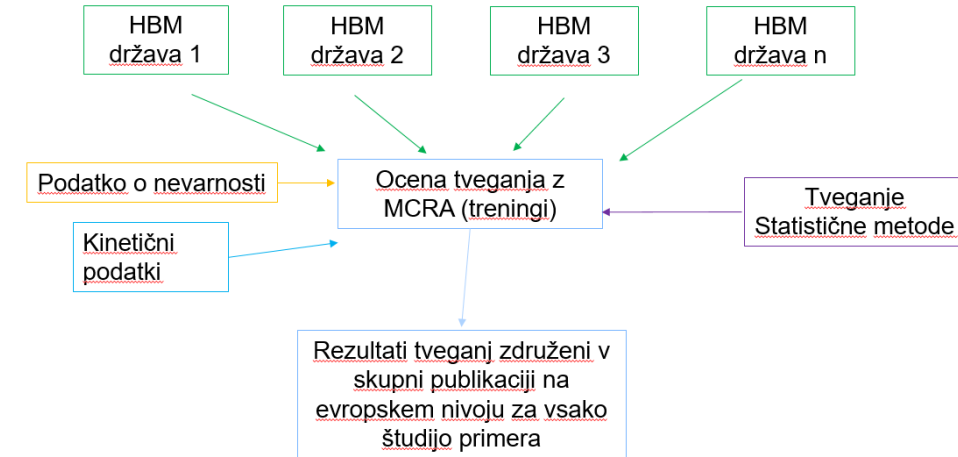
- Določitev prednostnih zmesi in učinkov
- Zbiranje in harmonizacija HBM podatkov
- Priprava **podatkov o nevarnostih kemikalij** in podatkov o farmako(toksiko)kinetiki
  - Določitev smernih in toksikoloških vrednosti (HBM-GV, HBM-TV in RPF-ji) za študije primerov
  - Zbiranje PBPK modelov
- Razvoj in uporaba kinetičnih modelov, statističnih analiz in ocene tveganje s programom **Monte Carlo Risk Assessment (MCRA)**
  - Testiranje modelov PBPK in nastavitve parametrov v MCRA
  - Določitev prednostnih "vsakdanjih zmesi" iz HBM podatkov: statistične metode v MCRA, treningi za uporabo MCRA
  - Prilagoditev MCRA programa za naše HBM podatke in študije primerov
- Začetek študij primerov
  - Za prednostne kemijske zmesi in učinke
  - Povezava izpostavljenosti zmesi z zdravstvenimi izidi

Izpostavljenost

Nevarnost

Farmako(toksiko)kinetika

Analize in ocene tveganja



Oceno 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-z-izbranimi-poglavji-in-prakticnimi-primeri-i-del/>

## Študije primerov

	Kovine-Razvojna nevrotoksičnost (DNT) (Pb, TRA, MeHg)	Kovine — Nefrotoksičnost (Pb, Cd, TRA, Hg)	PFAS-Imunotoksičnost	PESTICIDI — Nevrotoksičnost (CAG-NAM)
Baza podatkov	SLO HBM I	SLO HBM I	SLO CRP	SLO CRP
Populacija	Odrasle ženske, <del>Otroci, najstniki</del>	Odrasli	Otroci ≤17, <del>odrasli, ženske v rodni dobi</del>	Otroci (7-10 let), <del>mladostniki, odrasli, nosečnice</del>
Substance-matriksi iz naših HBM podatkov, ki smo jih prispevali	Kri: Pb Urin: TRA Lasje: Celokupen Hg	Kri: Pb Urin: Cd, T-As, Hg	Kri: <del>PFBA, PFHxA, PFNA, PFOA, PFDA, PFDoDA, PFBS, PFHxS, PFOS, HFPODA</del>	Urin: TCPy, 3-PBA, 4-F-3-PBA, <del>drugi metaboliti</del> ...
Ni tveganja, če?	mRPI < 1	mRPI < 1	MOET > 100	CumEL > HBM-GV

TRA = toksikološko relevanten arzen. T-As=celokupen arzen. mRPI = modificirani indeks referenčne vrednosti. MOET = skupni količnik izpostavljenosti. CumEL= kumulativna izpostavljenost. HBM-GV = na HBM temelječa smerna vrednost (za kritičen učinek)

## KOVINE — DNT — KARAKTERIZACIJA TVEGANJA

„dose addition“ = dodajanje odmerkov

$$mRPI = \sum_{i=1}^n \frac{HBM EL_i}{HBM - TV_i} = \frac{EL_{TRA}}{HBM_{TV_{TRA}}} + \frac{EL_{MeHg}}{HBM_{TV_{MeHg}}} + \frac{EL_{Pb}}{HBM_{TV_{Pb}}}$$

mRPI = modificirani indeks referenčne vrednosti

EL = izpostavljenost

HBM — TV = na HBM temelječa toksična vrednost

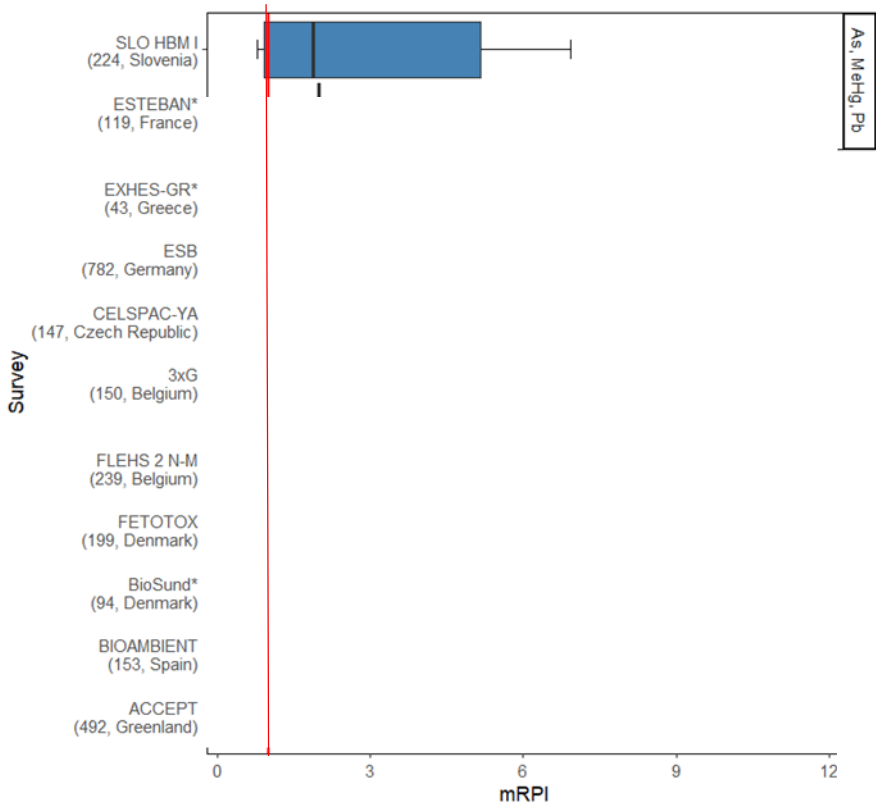
## KOVINE — NEFROTOKSIČNOST — KARAKTERIZACIJA TVEGANJA

„dose addition“ = dodajanje odmerkov

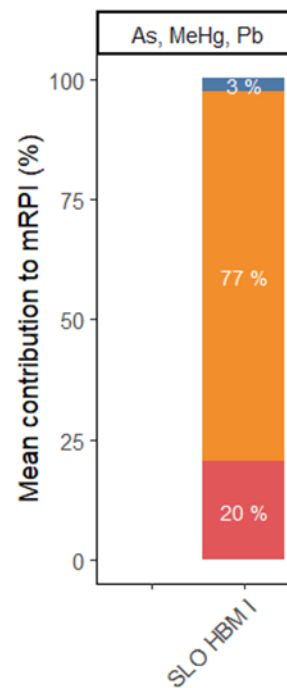
$$mRPI = \sum_{i=1}^n \frac{HBM EL_i}{HBM - TV_i} = \frac{EL_{iAs}}{HBM_{TV_{iAs}}} + \frac{EL_{Cd}}{HBM_{TV_{Cd}}} + \frac{EL_{iHg}}{HBM_{TV_{iHg}}} + \frac{EL_{Pb}}{HBM_{TV_{Pb}}}$$

# KOVINE — DNT — PRELIMIRANI REZULTATI

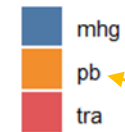
mRPI distribucija - ženske



Prispevek substance k mRPI (%) — ženske — Upper bound



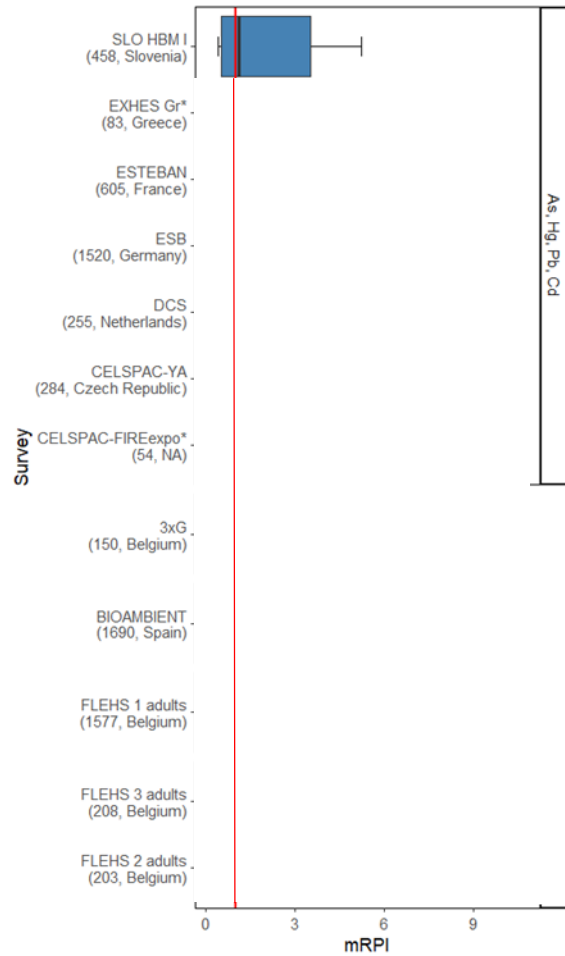
Risk drivers



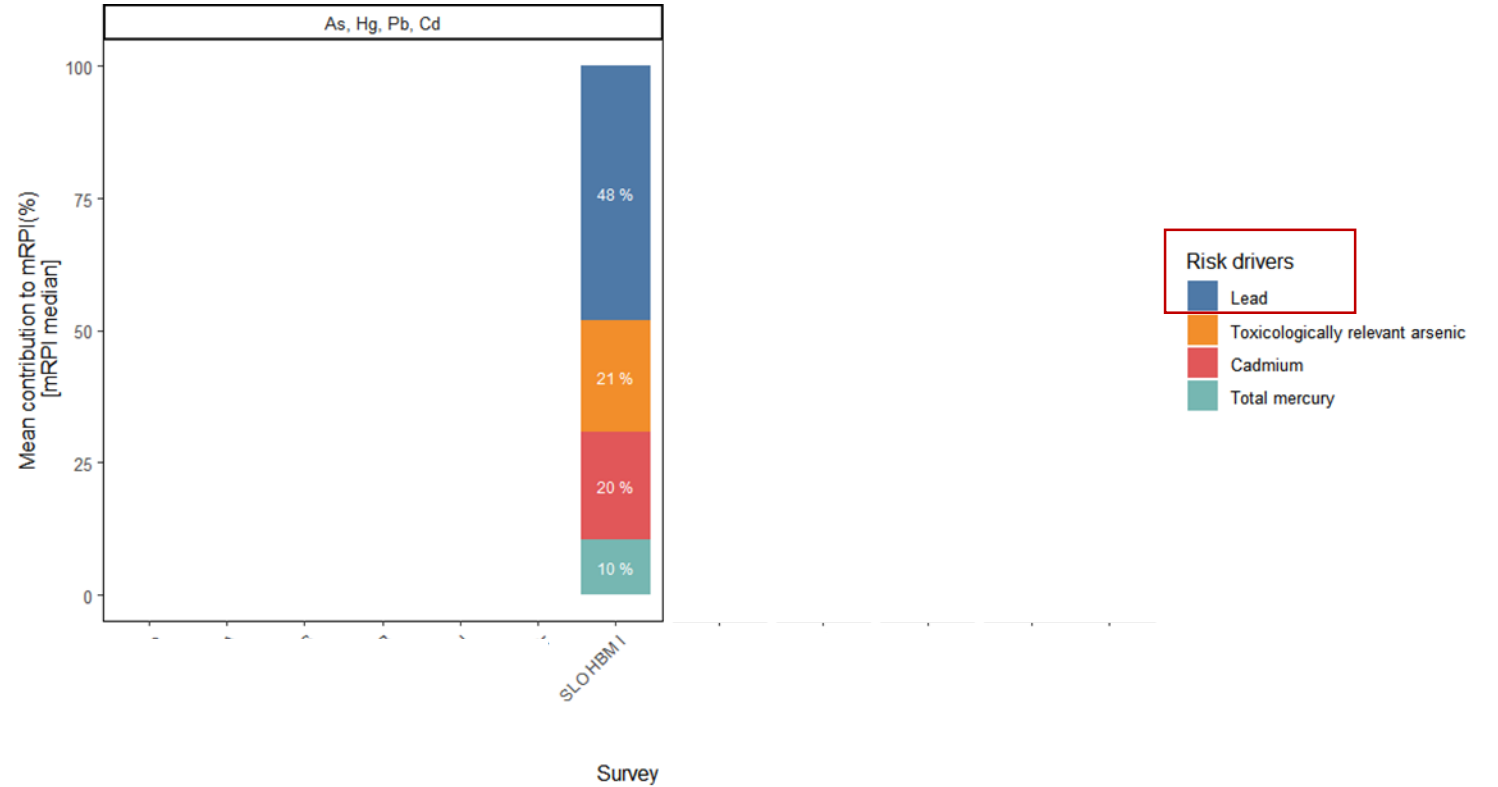
Survey

# KOVINE — NEFROTOKSIČNOST — PRELIMIRANI REZULTATI

mRPI distribucija - odrasli



Prispevek substanc k mRPI Middle Bound



Risk drivers

- Lead
- Toxicologically relevant arsenic
- Cadmium
- Total mercury



# PFAS — IMUNOTOKSIČNOST - PRISTOP K OCENI TVEGANJA

UPORABA RPF = *ang. relative potency factor* = relativni faktor moči

$$1. \quad PEQ = EL_s \times RPF_s$$

ELs = koncentracija vsakega PFAS merjenega v krvi posameznika

RPFs = relativni faktor moči, ki ustreza PFASu

PEQ = ekvivalent PFOA

$$2. \quad \text{sum PEQ} = \sum_{s=1}^S EL_s \times RPF_s$$

---

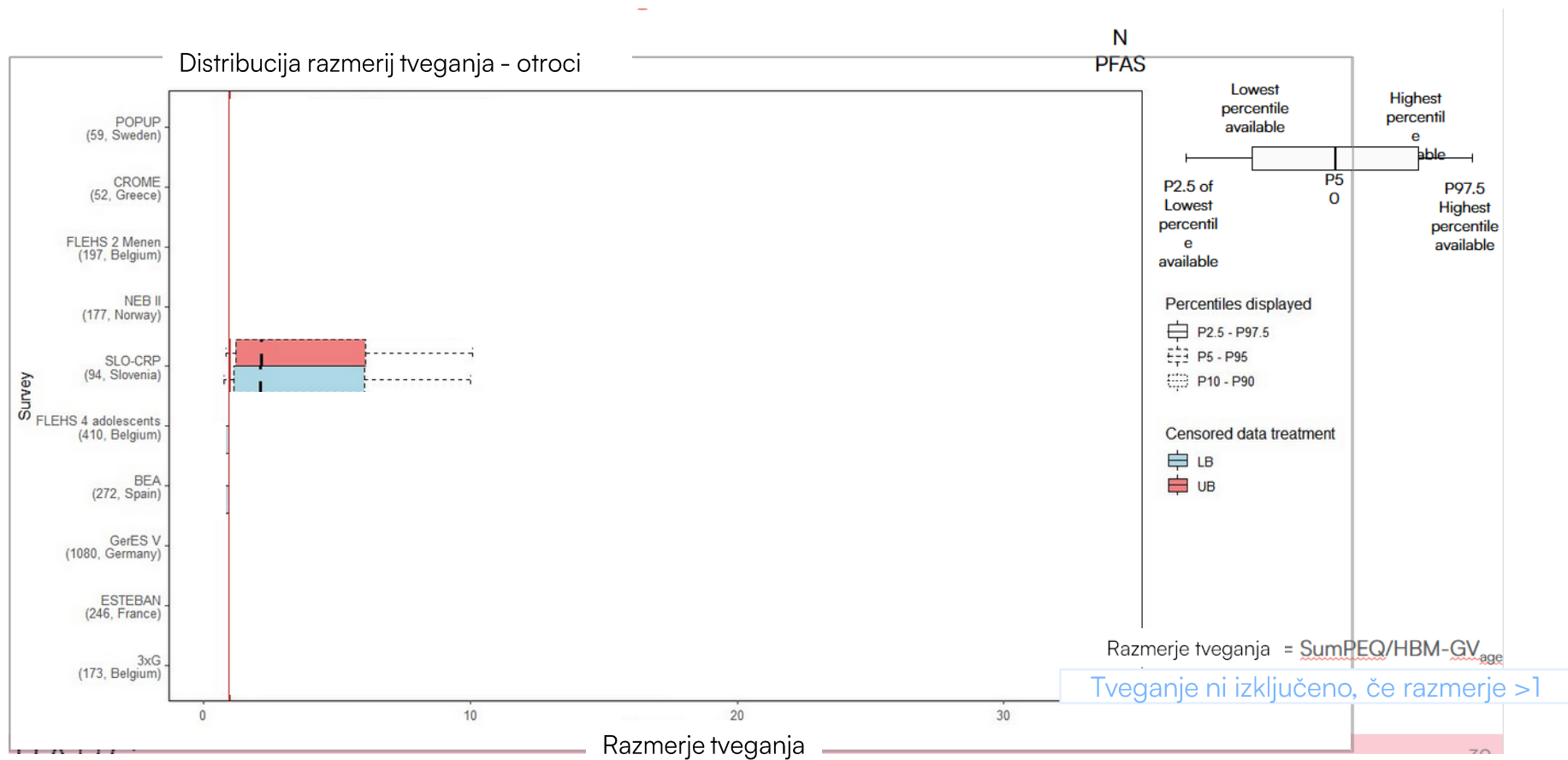
Seštevek posameznih PEQ

3. Distribucija PEQ za posamezne populacije

4. PEQ distribucije se primerja s smernimi vrednostmi

$$\text{sum PEQ} > \text{HBM-GV} ?$$

# PFAS — IMUNOTOKSIČNOST — PRELIMINARNI REZULTATI



# PFAS — IMUNOTOKSIČNOST — PRELIMINARNI REZULTATI

Substance, ki prispevajo k skupni izpostavljenosti (%)



# PRISTOPI K OCENAM TVEGANJA za CAG-NAM - PESTICIDI

REVERZNA DOZIMETRIJA: iz HBM podatkov do zunanje izpostavitve preko prehrane

Margin of exposure by substance

$$MOEs = \frac{NOAEL}{EDI} \longrightarrow \frac{1}{MOET} = \sum \frac{1}{MOEs} = \sum \frac{NOAELs}{EDI}$$

Total margin of exposure

$$MOET = 1 / \sum \frac{EDIs}{NOAELs}$$

Zunanja izpostavljenost: zunanji dnevni vnos = EDI

MOE = rob (količnik) izpostavljenosti

NOAEL = odmerek brez opaženega škodljivega učinka

MOET = skupni količnik izpostavljenosti

$$EDIs = \frac{HBM\_Expom \times Potential\ presences \times CE \times \left[ \frac{MWs}{MWm} \right]}{BW \times FUEm}$$

Možnost prisotnosti ostanka starševske spojine - ostanka pesticida

Izločanje kreatinina (g creat/day)

Molekulska masa aktivne substance / metabolita (g.mol<sup>-1</sup>)

Delež izločen z urinom (na osnovi molarnosti)

BW = telesna masa

Start: HBM izpostavljenost (urin)

Adapted from Šulc et al.2022

# PRISTOPI K OCENAM TVEGANJA

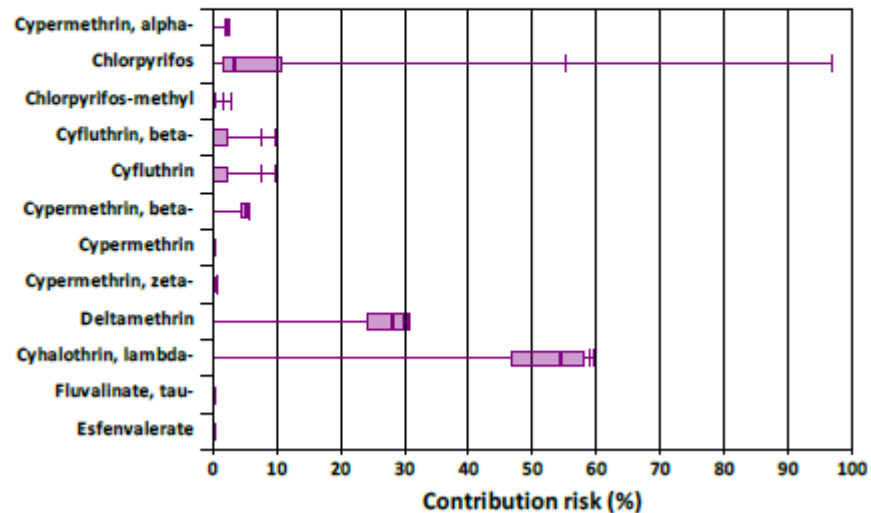
## CAG-NAM — PESTICIDI

### MCRA OUTPUT — TESTNO ZAGNANO, PRELIMIRANI REZULTATI ZA SLO CRP

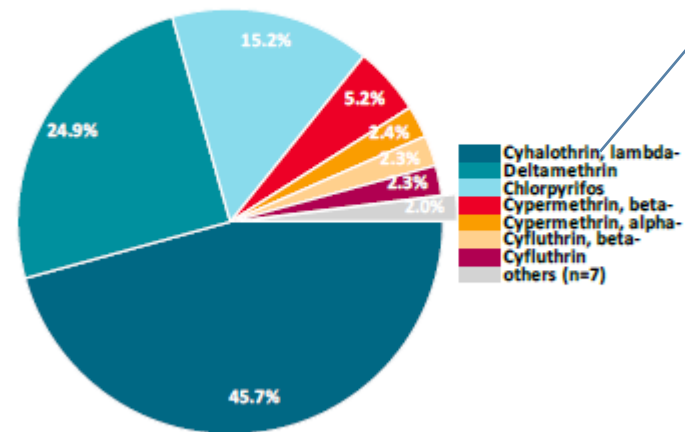
Contributions to risks for individuals

*Boxplots of individual contributions by substance. Lower whiskers: p5, p10;*

*box: p25, p50, p75; upper whiskers: p90, p95.*



Povprečen prispevek k tveganju za posameznika



Cihalotrin lambda (metabolit = 3-PBA)

## PLANI ZA NAPREJ:

- Harmonizirati še druge slovenske HBM podatke
- Nadaljujemo s študijami primerov
  - Dodati nove kemikalije v analize zmesi kemikalij ali preiti na rafinirano ocen tvegana? (Ocenjena tveganja precejena.)
- Optimizacija MCRA
- Povezava z drugimi podprojekti, predvsem s 6.2.1 (agregirana izpostavljenost)

Za vsako študijo primera so v pripravi eden ali več člankov

## 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