

Toksikovigilanca PFAS – per in polialkil fluorirane snovi

prim. dr. Lucija Perharič, dr.med., spec. int. med., FRCP(UK), MScTox, ERT

Center za zdravstveno ekologijo

SEMINAR IZ KAKOVOSTI IN VARNOSTI V ZDRAVSTVU SOCIALNE MEDICINE, HIGIENE,
EPIDEMIOLOGIJE IN ZDRAVSTVENE EKONOMIKE ZA PRIPRAVNIKE ZDRAVNIKE IN ZOBOZDRAVNIKE

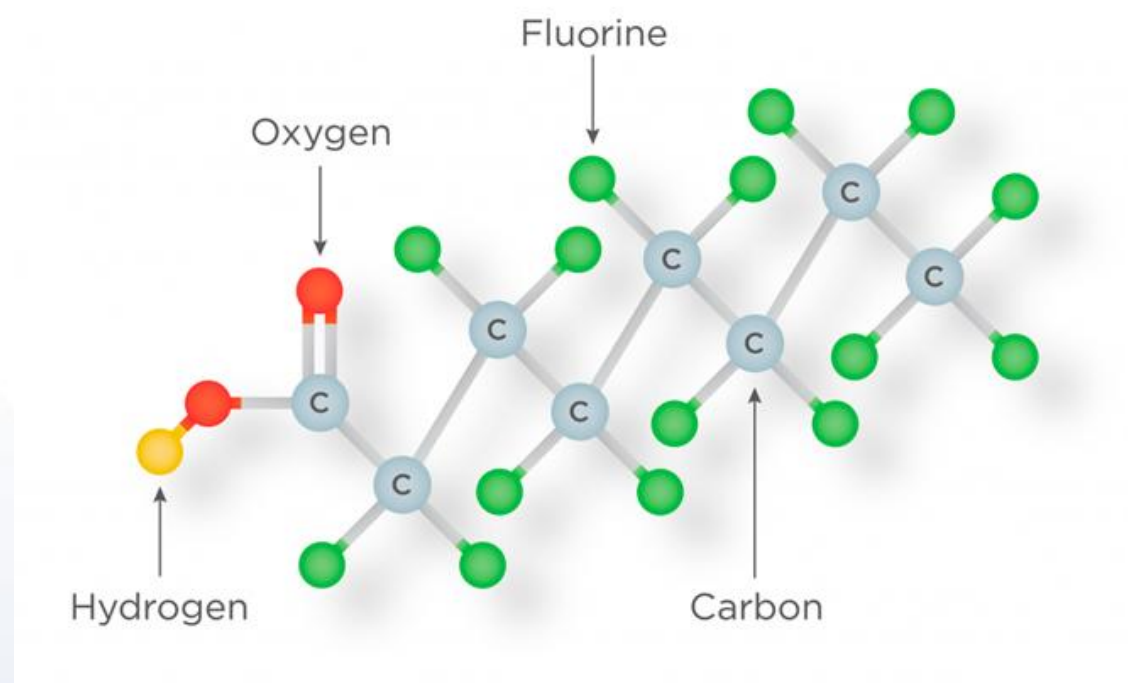
Toksikovigilanca

- zbiranje in analiza informacij o učinkih kemičnih snovi
 - pri akcidentalnih in namernih zastrupitvah,
 - pri poklicni izpostavljenosti,
 - pri izpostavljenosti iz okolja (zrak, voda, tla, hišni prah),
 - pri izpostavljenosti preko hrane in predmetov splošne rabe;
- ocena tveganja (presoja varnosti) kemičnih snovi;
- posredovanje informacij strokovni in laični javnosti;
- pripravo predlogov za aktivnosti, ki izboljšajo kemijsko varnost
- spremljanje učinkovitosti tovrstnih aktivnosti.

Namen

varovanje zdravja in preprečevanje bolezni, stanj in zastrupitev, ki lahko nastanejo kot posledica izpostavljenosti naravnim in umetnim kemikalijam iz različnih segmentov okolja (zrak, voda, tla, hišni prah) vključno z živili in predmeti splošne rabe

PFAS – per in polialkil fluorirane snovi C4-C13 karboksilne in sulfonske kisline



<https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/literature-review-assessment-of-available>

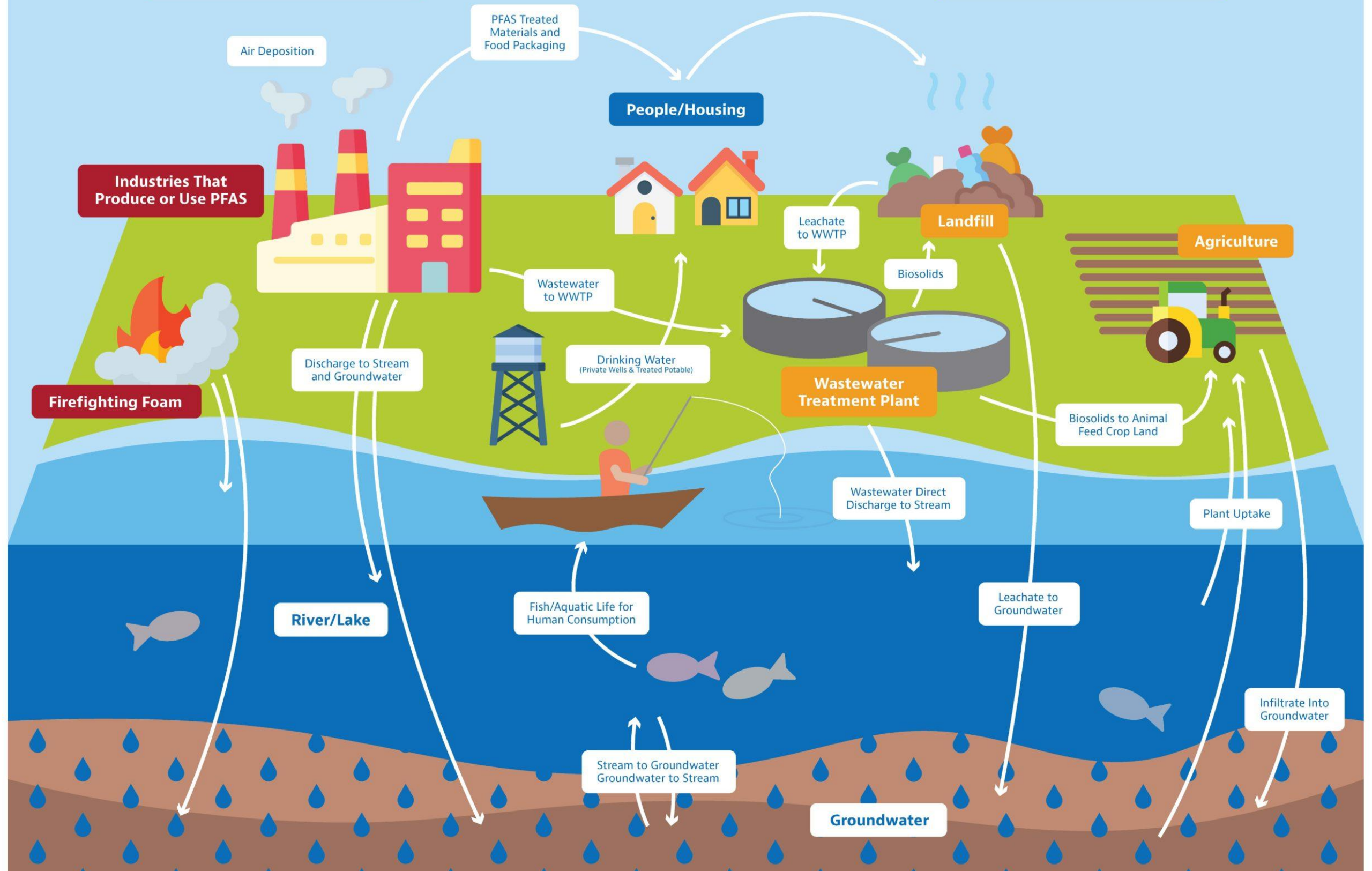
<https://www.efsa.europa.eu/en/topics/per-and-polyfluoroalkyl-substances-pfas>



PFAS Cycle

Primary

Secondary



PFAS

- C- F vezi razlog za odpornost materialov
 - visokih temp.
 - pH
 - oksidaciji (nevnetljive),
 - praskam
- niso razgradljive
- razvrščene kot PBT
 - **P**ersistent - obstojne
 - **B**ioaccumulative
 - bioakumulativne
 - **T**oxic - strupene

Škodljivi učinki

- Povišan serumski holesterol
- Imunotoksičnost
 - manjši odziv na cepiva
- Kemični motilci endokrinega sistema
 - moteno delovanje ščitnice
 - manjša plodnost
- Med nosečnostjo povišana AKT in tveganje za preekplampsijo
- Manjša porodna teža

Varni odmerek za skupino najpogostejših PFAS - PFOA, PFNA, PFHxs in PFOS

TWI (tolerable weekly intake)

4.4 ng/kg tm/teden

HBGV (health based guidance value)

6.9 µg/L krvi

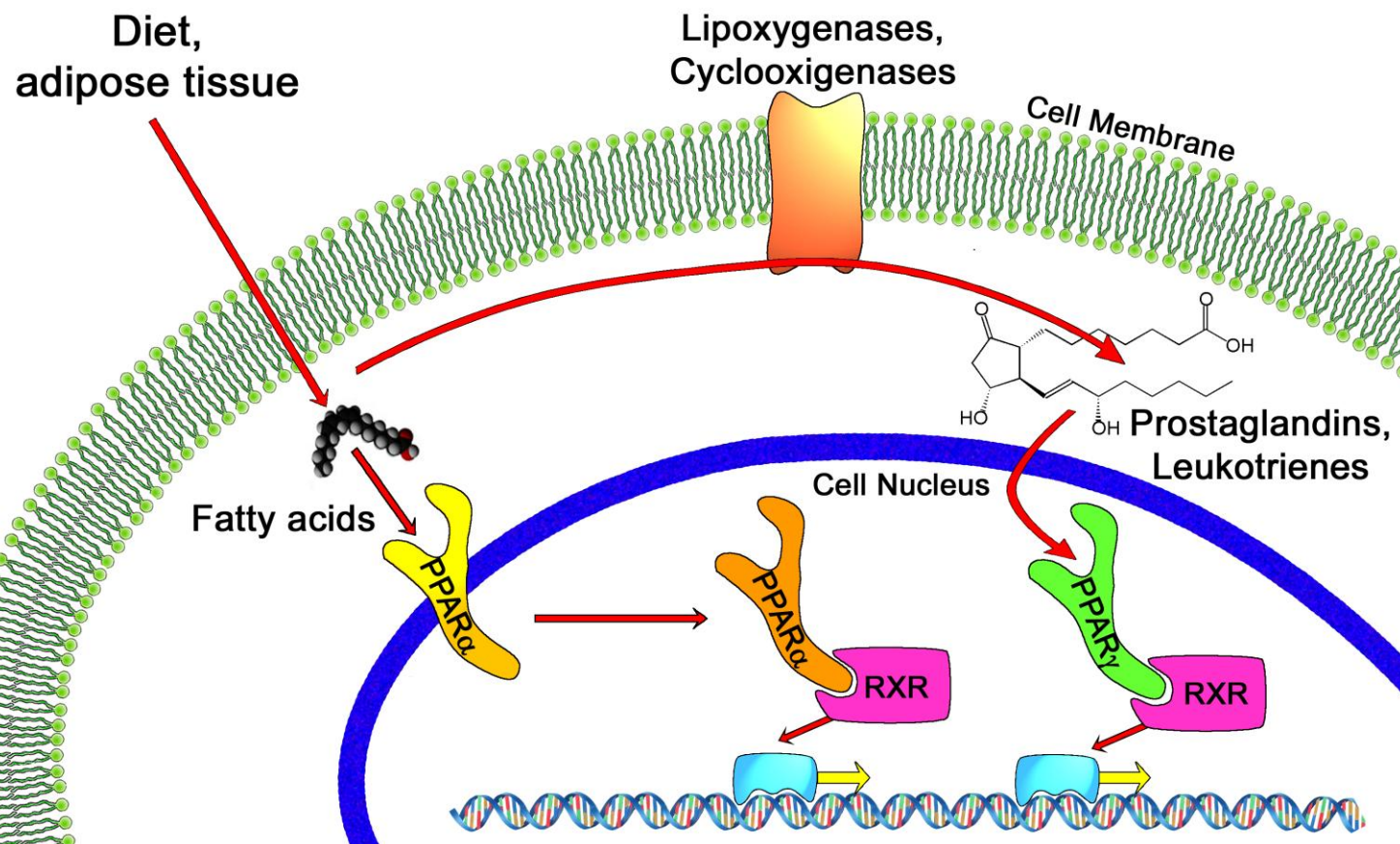
temelji na študijah odziva na cepljenje pri ljudeh

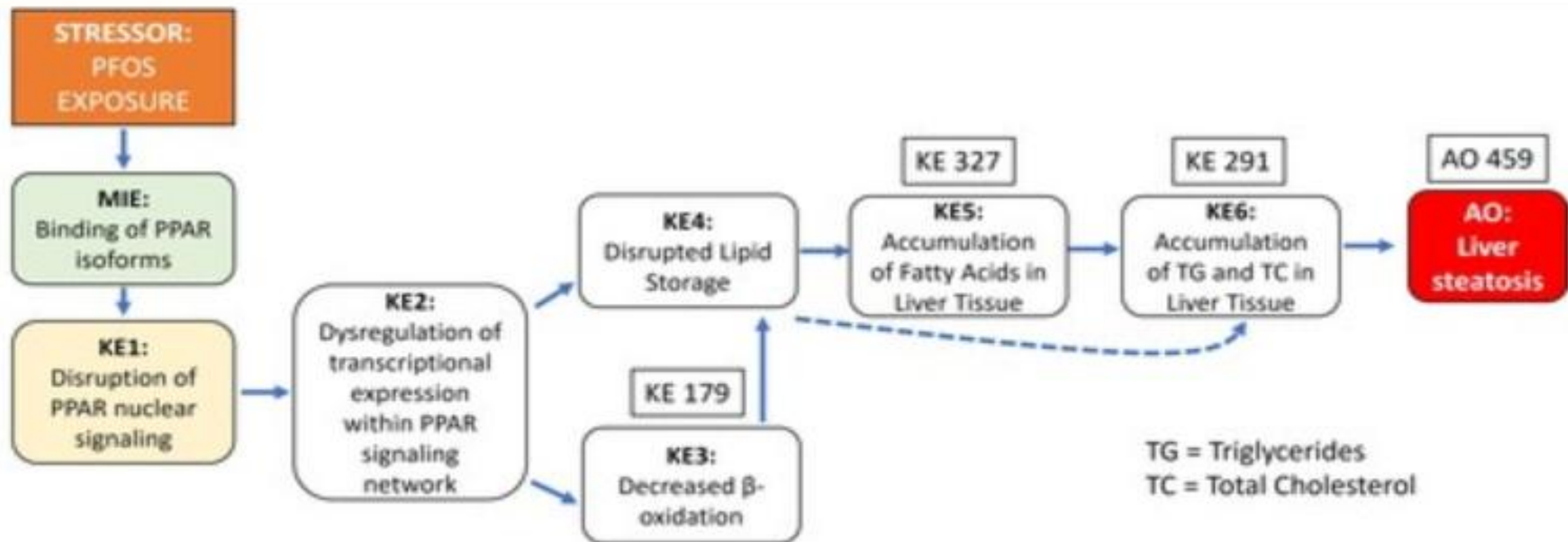
<https://www.efsa.europa.eu/en/news/pfas-food-efsa-assesses-risks-and-sets-tolerable-intake>

Načini delovanja PFAS

PPARs (peroxisome proliferator activated receptors) receptorji aktivirani s proliferatorjem peroksisomov
skupina jedrnih proteinov s funkcijo transkripcijskih faktorjev
Regulirajo izražanje genov
vpletenih v celično diferenciacijo
razvoj
metabolizem ogljikovih hidratov in lipidov
tumorigenezo

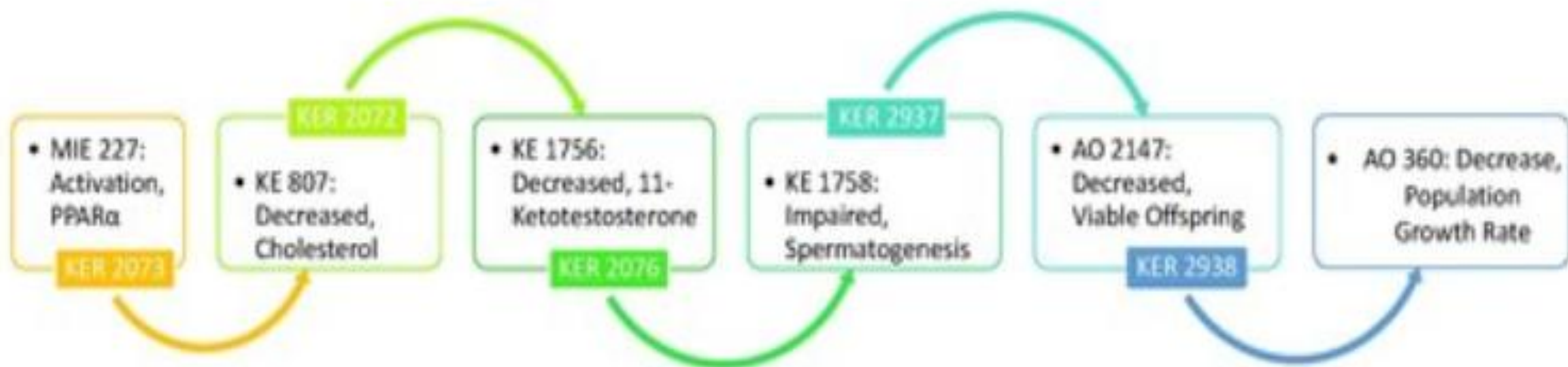
Michalik et al. Pharmacol. Rev. 2006; 58 (4): 726–41





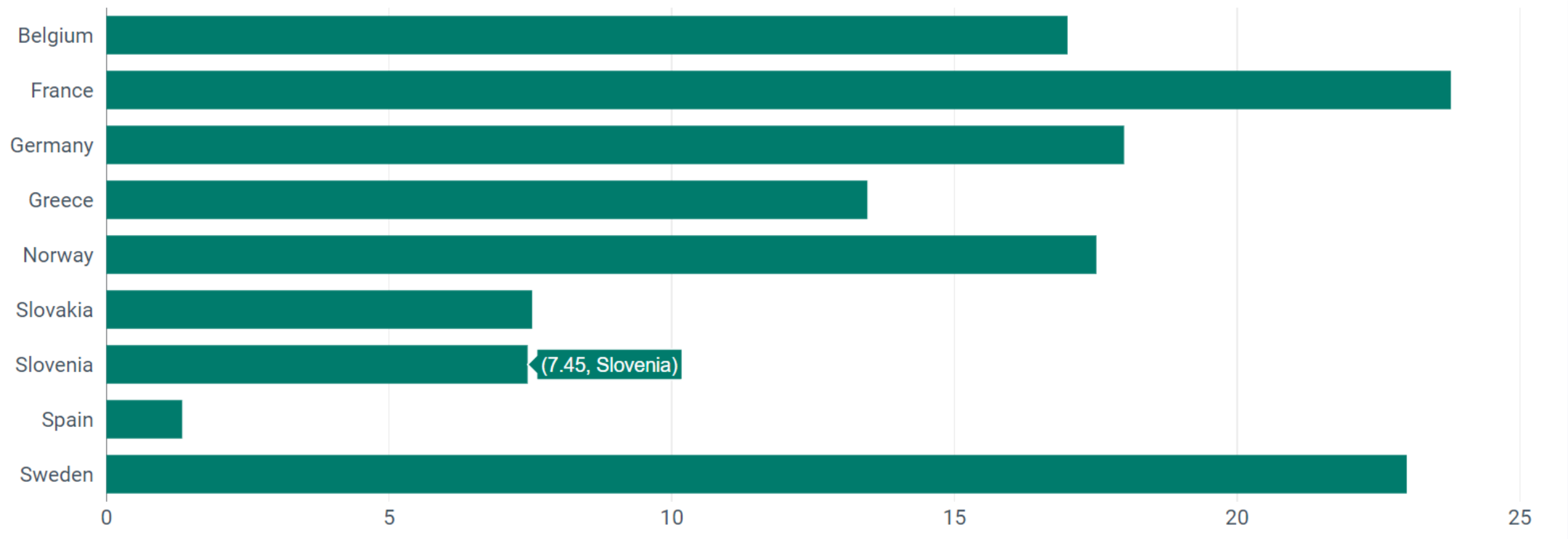
PFOS = perfluorooctanesulfonic acid
PPAR = peroxisome proliferator-activated receptor

<https://aopwiki.org/aops/529>



<https://aopwiki.org/aops/323>

Odstotek preseženih na zdravju temelječih smernih vrednosti (EFSA HBGV = 6.9 µg/L krvi) PFOA, PFNA, PFHxs in PFOS pri najstnikih v EU, 2014-2021



<https://www.eea.europa.eu/en/european-zero-pollution-dashboards/indicators/risk-of-pfas-in-humans>

Višja izpostavljenost v S in Z Evropi, pri  v gospodinjstvih z višjo izpobrazbo povezava z vnosom mesa, rib, jajc, drobovine in lokalne hrane

Zakonske omejitve na ravni EU:

<https://echa.europa.eu/hot-topics/perfluoroalkyl-chemicals-pfas>

Projekt PARC (2022 - 2029)

Partnerstvo za oceno tveganja kemikalij



EUROTOX 2023
LJUBLJANA – SLOVENIA
10–13 SEPTEMBER 2023



57th CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETIES OF TOXICOLOGY
www.eurotox2023.com

TOXICOLOGY — MULTIDISCIPLINARY SCIENCE LEADING TO SAFER AND SUSTAINABLE LIFE



Co-funded by the European Union



EVOLVEMENT OF THE SLOVENIAN NATIONAL HUB WITHIN THE PARTNERSHIP FOR THE ASSESSMENT OF RISKS FROM CHEMICALS

<https://www.eu-parc.eu/>

Lucija Perharic, Urška Kolar
National Institute of Public Health, Ljubljana, Slovenia

<https://nijz.si/projekti/parc/>
lucija.perharic@nijz.si

<https://www.eu-parc.eu/>

<https://nijz.si/projekti/parc/>

Primer za debato

- 30 letna, sicer zdrava ženska po prepiru s fantom zaužije 8 tablet Lekadola (4000 mg paracetamola).
- Brska po internetu in prebere, da je paracetamol lahko smrtno nevaren.
- Tri ure kasneje se zaskrbljena zglesi v NMP.



Obravnava

- odvzem vzorca seruma za določitev konc. paracetamola
- premestitev v intenzivno enoto na podlagi previdnostnega principa.
- čakajoč izvid priprava infuzije antidota
- obvestilo ekipi za presaditev jete

KAJ MENITE O PREDLAGANI OBRAVNAVI?

Ocena tveganja

Ocena nevarnosti
(škodljivosti/strupenosti)

Namen: Ugotovitev in
kvantifikacija nevarnosti
Določitev varnih odmerkov
(mg/kg tm/dan)

Ocena izpostavljenosti

Namen:

Kvantifikacija izpostavljenosti
(mg/kg tm/dan oz. pri HBM mg/
enoto telesne tekočine ali tkiva)

Karakterizacija tveganja

Namen: *Ali je pri predvideni uporabi kemikalija oz. zmes kemikalij
varna za ljudi, druge organizme in okolje ?*

Učinki s pragom: Izpostavljenost < varnih odmerkov (mg/kg tm/dan)

Učinki brez praga: Izpostavljenost < od odmerka s tveganjem 10^{-4} - 10^{-6}
ali $\text{MOE} \geq 10\ 000$

Nevarnost $\neq$ Tveganje



Hazard is the potential capacity of producing harm.



Risk is proportional to both the hazard and the extent of exposure.

Ocena nevarnosti – *Dosis facit venenum.*

*„Alle Dinge sind Gift und nichts ist ohne Gift.
Allein die Dosis macht dass ein Ding kein Gift
ist.“*

„Vse snovi so strupi; nobene ni, ki ni strup. Le
odmerek loči strup od zdravila.“



Dejavniki učinka

ODMEREK



ORGANIZEM

Genetska občutljivost

Velikost

Starost, spol

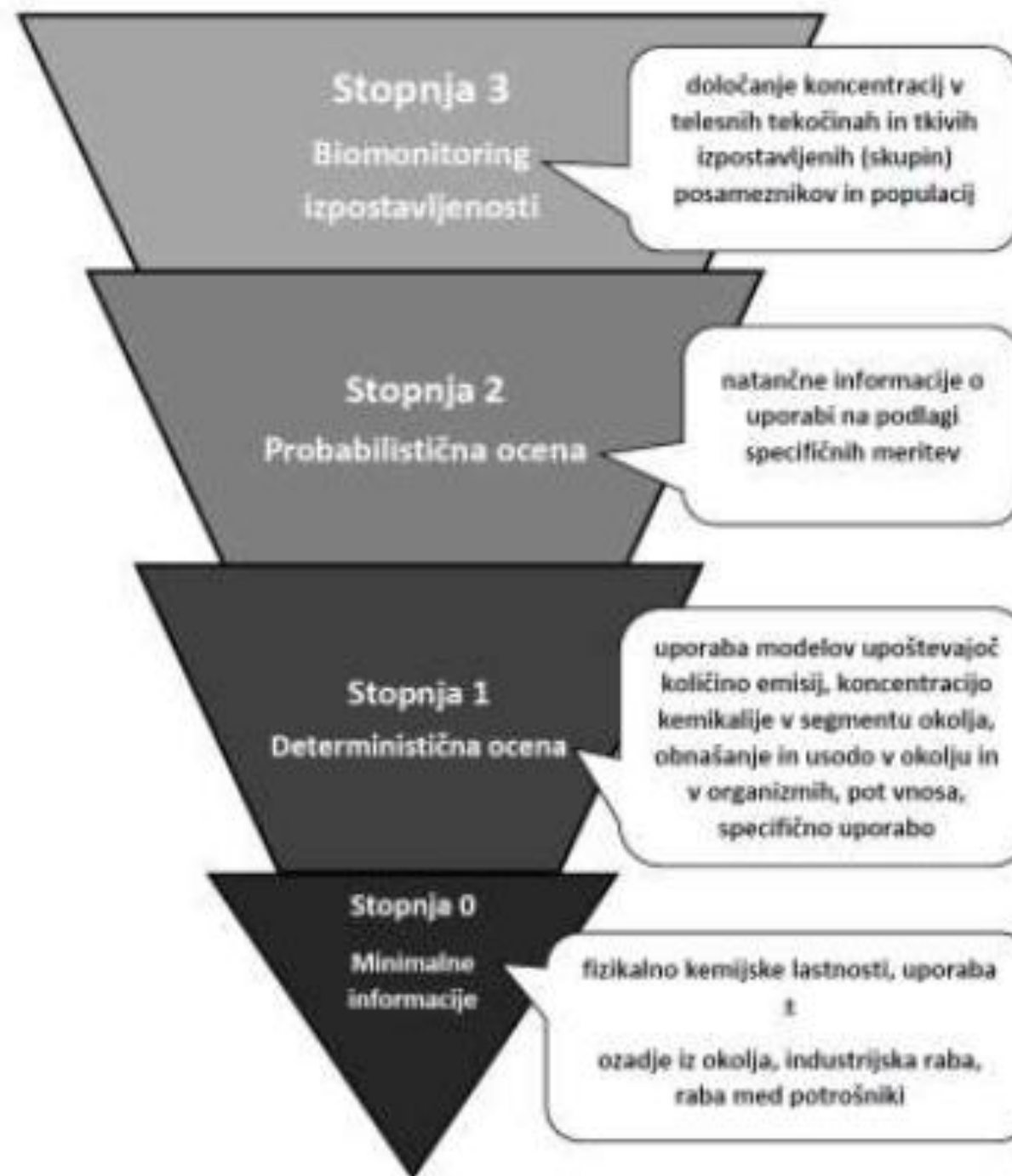
Prehrana

Bolezni, zdravila

Poklic

Razvade, hobiji

Stopenjski pristop k oceni izpostavljenosti



Teža dokazov – Klimischevi kriteriji

A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data¹

H.-J. KLIMISCH,² M. ANDREAE, AND U. TILLMANN

- ▶ **Zanesljivost** – kvaliteta podatkov glede na standardizirano metodologijo, jasnost in verodostojnost prikaza rezultatov
- ▶ **Bistvenost (tehtnost)** – obseg prikladnosti podatkov in testov za določeno identifikacijo nevarnosti ali karakterizacijo tveganja
- ▶ **Primernost (zadostnost)** – uporabnost za oceno tveganja; več nizov podatkov za vsak učinek **večja teža** se pripiše najbolj zanesljivim in najbolj bistvenim podatkom

Informacije pridobljene iz podatkov pri ljudeh

- Spremljanje učinkov pri delavcih v proizvodnji
- Spremljanje zdravstvenega stanja uporabnikov
- Namerne in naključne zastrupitve
- Epidemiološke študije
- Študije na prostovoljcih

Verjetnost povezave med izpostavljenostjo in posledicami za zdravje pri posameznih primerih

Podatke o posledicah izpostavljenosti kemikalijam pridobimo z rutinskim spremljanjem zdravstvenega stanja poklicno izpostavljenih oseb in obravnavo naključnih ali namernih zastrupljencev.

Presojamo z uveljavljenimi farmokoepidemiološkimi algoritmi (Jones, 2006).

Časovna povezanost med simptomi in znaki in izpostavljenostjo?

Ali S in Z lahko povežemo s kakšnim drugim vzrokom ?

Ali se zdravstveno stanje izboljša, ko izpostavljenost preneha?

Ali se simptomi in znaki ponovijo pri ponovni izpostavljenosti?

Analitska potrditev izpostavljenosti?

Ali obstaja biološka verjetnost za povezavo?

Epidemiološke študije

Statistična povezanost ni nujno vzročna povezanost

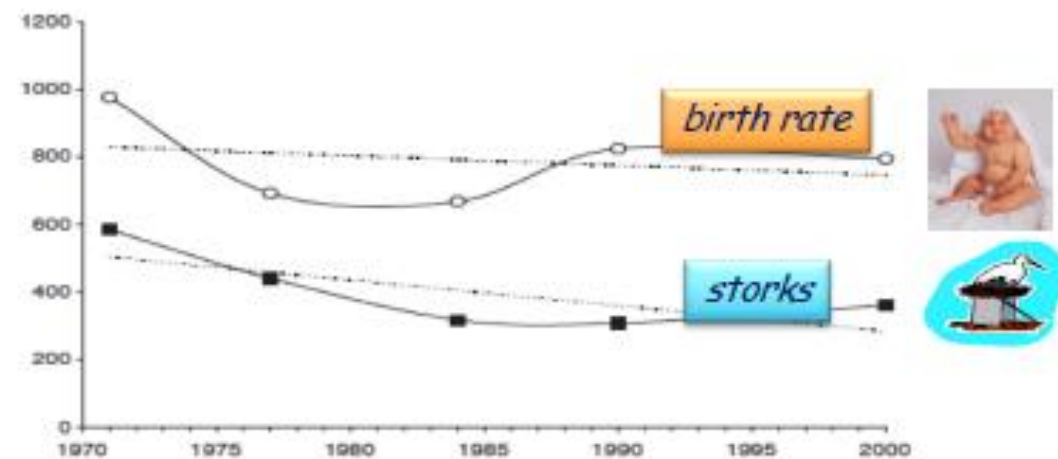
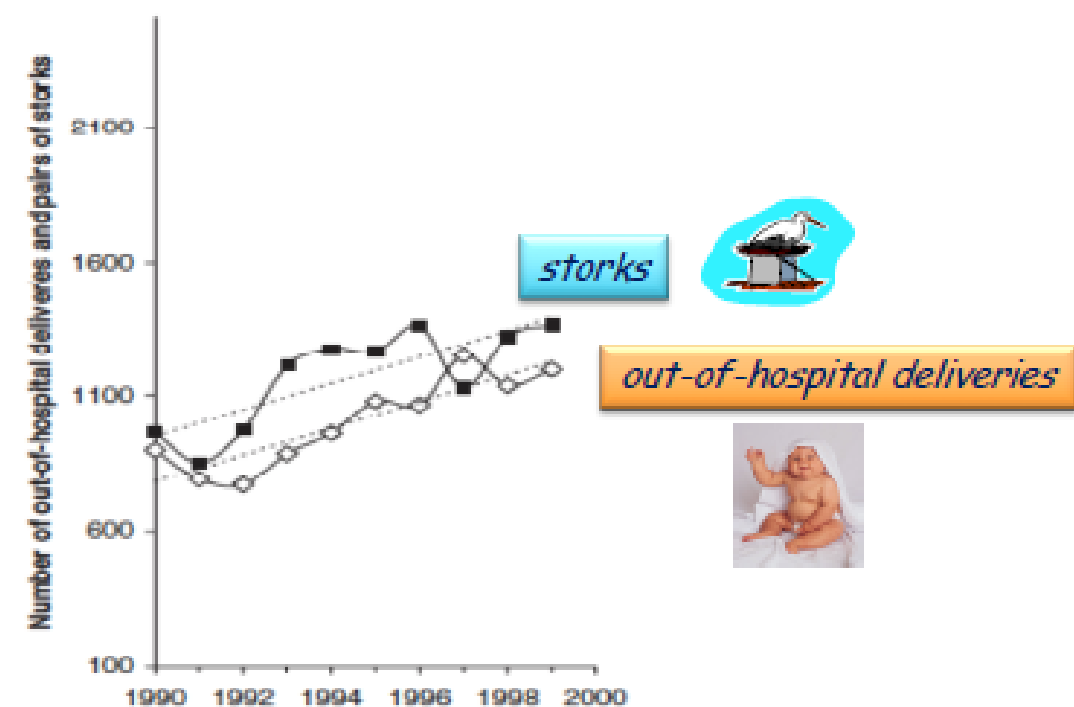
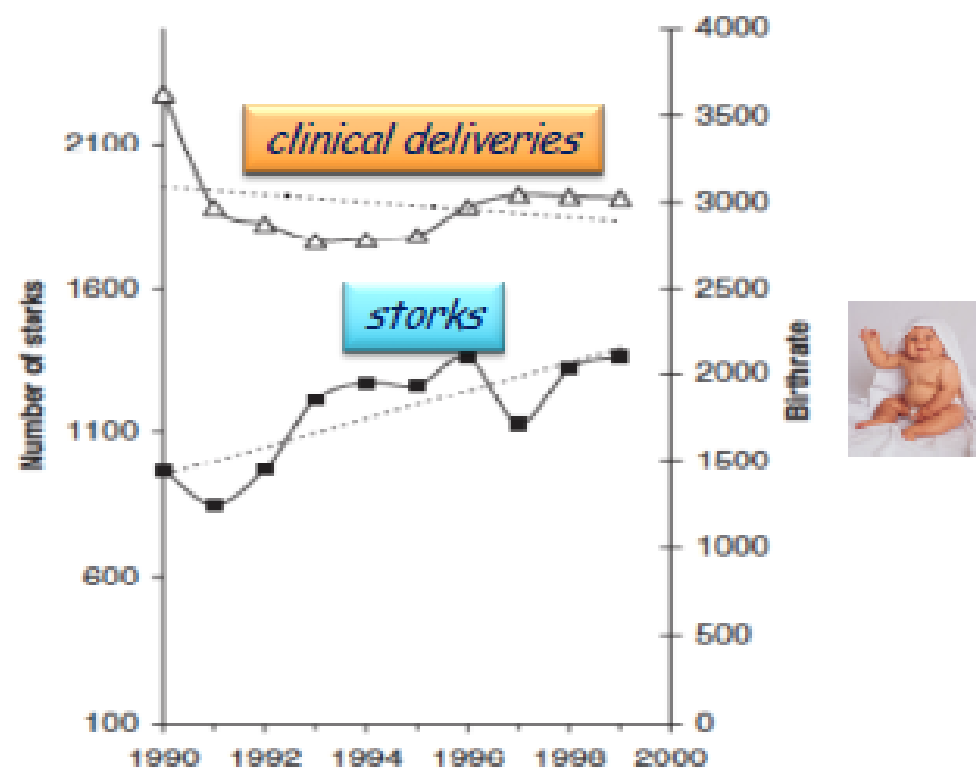


Figure 1. Storks and the birth rate in Lower Saxony, Germany (1971–2000). Open circles show yearly birthrates in hundreds in Lower Saxony. Full squares show numbers pairs of storks in Lower Saxony. Dotted lines represent linear regression trend ($y = mx + b$).

Paediatric and Perinatal Epidemiology 2004, 18, 88–92



Paediatric and Perinatal Epidemiology 2004, 18, 88–92

Vzročnost v epidemioloških študijah – Bradford Hillovi kriteriji

- i. Skladnost in nepristranost ugotovitev: različni raziskovalci v različnih populacijah ljudi potrdijo učinek.
- ii. Povezanost: pogostost odkritja dejavnika pri obolelih in pogostost, s katero se pojavlja v populaciji zdravih osebkov.
- iii. Časovno zaporedje: izpostavljenost nekemu dejavniku se mora pojaviti pred pojavom bolezni. Obstajati mora povezava med izpostavljenostjo povzročitelju in pogostostjo bolezni.
- iv. Razmerje med odmerkom in odzivom: dokazano mora biti kvantitativno razmerje med obsežnostjo izpostavljenosti dejavniku in pogostostjo ali stopnjo bolezni (blaga, zmerna, huda, zelo huda).
- v. Specifičnost: dejavnik mora biti ločen od drugih dejavnikov; biti mora potrjeno, da prav njegova prisotnost povzroča spremembe pri pojavu bolezni.
- vi. Koherenca (soodvisnost): dokazi morajo biti znanstveno potrjeni.
- vii. Biološka verodostojnost: predlagana povezava mora biti v skladu z biološkim znanjem.
- viii. Podobne okoliščine: okoliščine morajo biti primerljive z drugimi.
- ix. Eksperimentalni dokazi: ali odstranitev povzročitelja vodi do izboljšanja bolezni

Hill AB. The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med. 1965; 58:295–300.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4589117/>

[Emerg Themes Epidemiol.](#) 2015; 12: 14.

PMCID: PMC4589117

Published online 2015 Sep 30. doi: [10.1186/s12982-015-0037-4](https://doi.org/10.1186/s12982-015-0037-4)

PMID: [26425136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26425136/)

Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology

[Kristen M. Fedak](#), [Autumn Bernal](#), [Zachary A. Capshaw](#), and [Sherilyn Gross](#)

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2017.5007>

efsa JOURNAL

OPEN ACCESS

Scientific Opinion | [Open Access](#) |   

Scientific Opinion of the PPR Panel on the follow-up of the findings of the External Scientific Report ‘Literature review of epidemiological studies linking exposure to pesticides and health effects’

EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR), Colin Ockleford, Paulien Adriaanse, Philippe Berny, Theodorus Brock, Sabine Duquesne, Sandro Grilli ... [See all authors](#) ▾

First published: 31 October 2017 | <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.5007> | Citations: 17

DOI: 10.2903/j.efsa.2024.8866

SCIENTIFIC OPINION

efsa JOURNAL

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2024.8866>

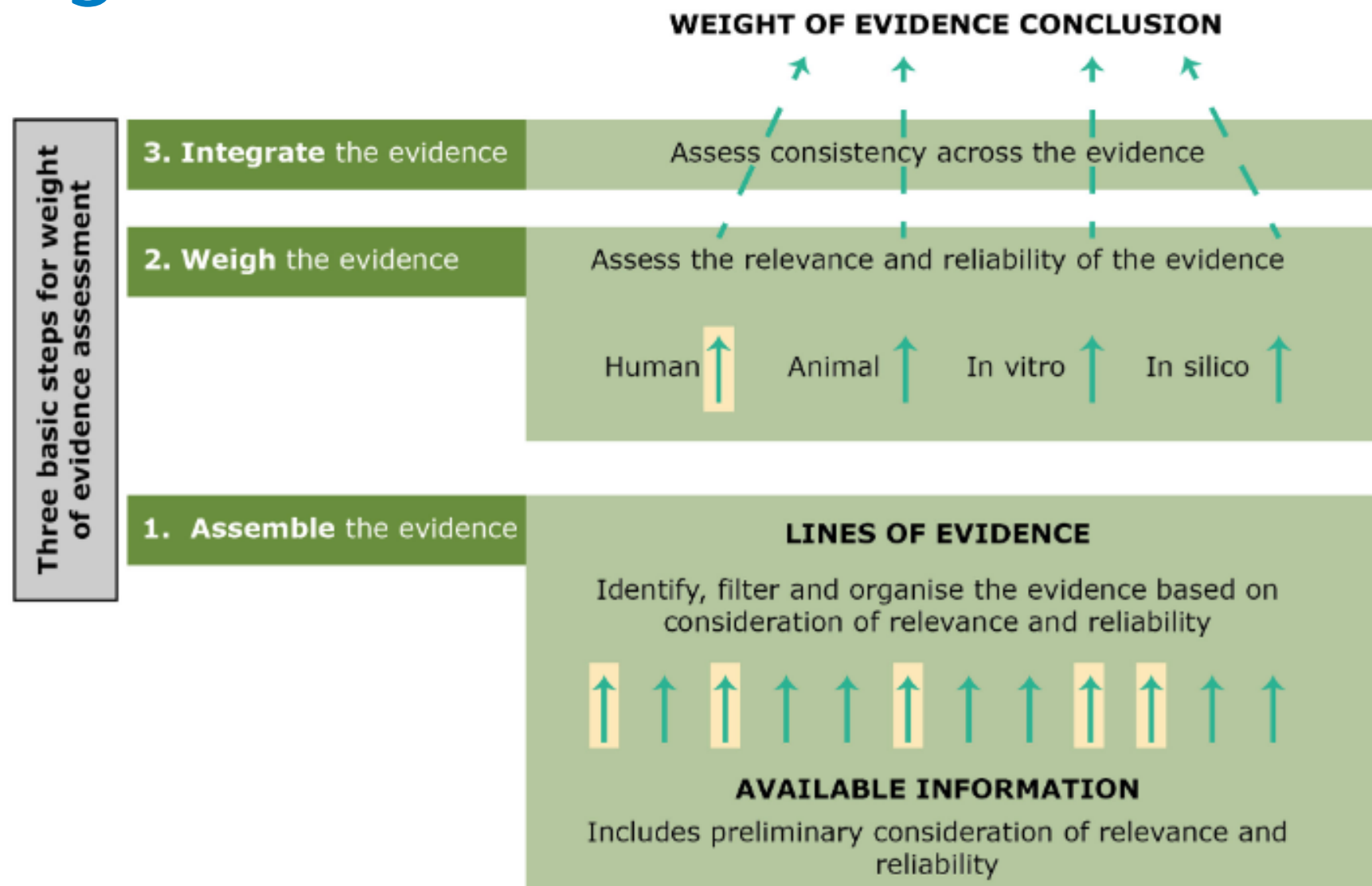
Scientific Committee guidance on appraising and integrating evidence from epidemiological studies for use in EFSA's scientific assessments

Novejša orodja za presojo zanesljivosti in relevantnosti strokovne literature

SciRAP consists of several tools for evaluating the reliability and relevance of ecotoxicity, in vitro toxicity, in vivo toxicity and epidemiological studies for scientific assessments. SciRAP also provides reporting checklists to help researchers report studies in a structured and transparent way.

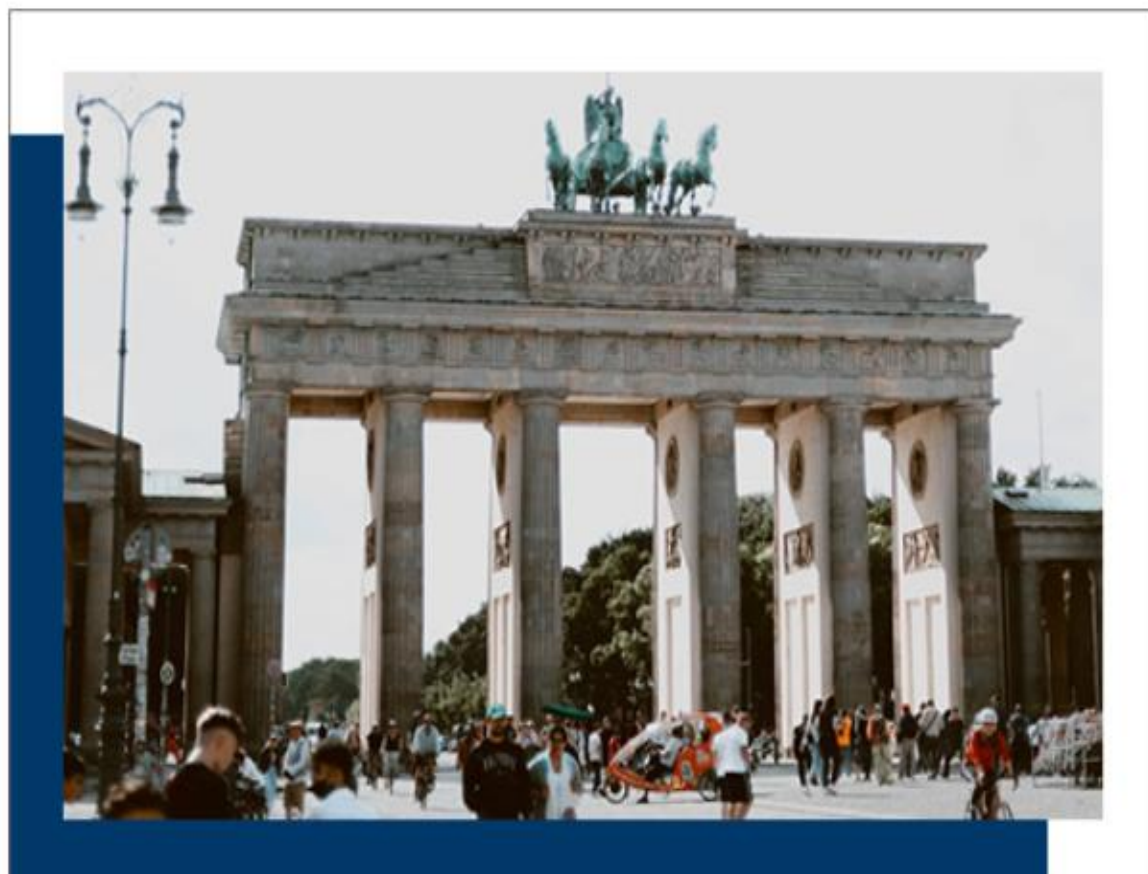
<https://ki.se/en/imm/scirap-science-in-risk-assessment-and-policy/scirap-tools>

Pristop na podlagi teže dokazov



- Dokazi pridobljeni v epi študijah naj bodo integrirani z ugotovitvami drugih študij.
- upoštevati obstoječe poti od škodljivega odziva (AOP), predlagati nov AOP
- presoditi način delovanja

Epidemiološke študije in ocena tveganja



© Chantal Lenting/pexels

09.–10.11.2023

International Conference on Using Epidemiological Studies in Health Risk Assessments: Relevance, Reliability and Causality

The International Conference on Using Epidemiological Studies in Health Risk Assessments will take place November 9–10, 2023 in Berlin, Germany.

Programme

You can find the presentations and livestream recordings further down on this website.

<https://www.bfr-akademie.de/english/archive/2023/epistud2023.html>

**NAVODILA ZA IZDELAVO OCENE TVEGANJA
ZA ZDRAVJE LJUDI ZARADI IZPOSTAVLJENOSTI
KEMIJSKIM IN MIKROBIOLOŠKIM DEJAVNIKOM
IZ OKOLJA Z IZBRANIMI POGLAVJI
IN PRAKTIČNIMI PRIMERI**

I.del



Ljubljana, 2017

HVALA ZA POZORNOST !

[https://www.nijz.si/sl/publikacije/
navodila-za-izdelavo-ocene-
tveganja-za-zdravje-ljudi-zaradi-
izpostavljenosti-kemijskim](https://www.nijz.si/sl/publikacije/navodila-za-izdelavo-ocene-tveganja-za-zdravje-ljudi-zaradi-izpostavljenosti-kemijskim)

lucija.perharic@nijz.si