

Vztah dávky a účinku (charakterizace nebezpečnosti)

MUDr. Bohumil Havel
KHS Pardubického kraje

Charakterizace kvantitativního vztahu expozice a účinku:

- Referenční dávka nebo referenční koncentrace pro prahový účinek (akutní, subakutní, chronický)
- Vztahy expozice a účinku pro jinou kvantifikaci atributivního rizika (úmrtnost, nemocnost, počet obtěžovaných a rušených osob hlukem)
- Jednotka karcinogenního rizika pro kvantifikaci míry pravděpodobnosti vzniku nádorového onemocnění – bezprahový účinek

Prahové účinky

- dráždivý lokální účinek
- toxický účinek lokální nebo systémový
- reprodukční a vývojová toxicita
- alergická hypersenzitivita
- negenotoxická karcinogenita

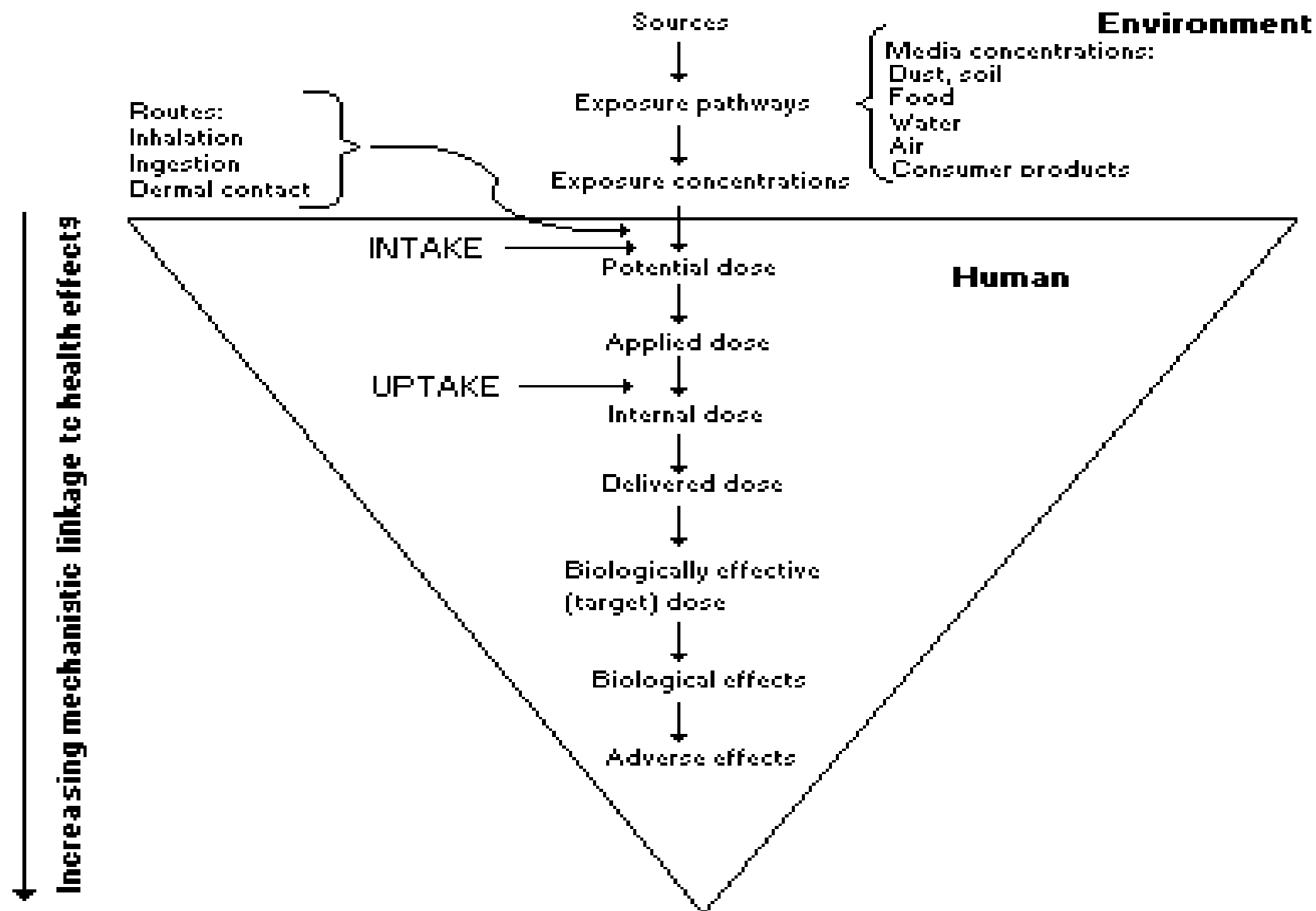
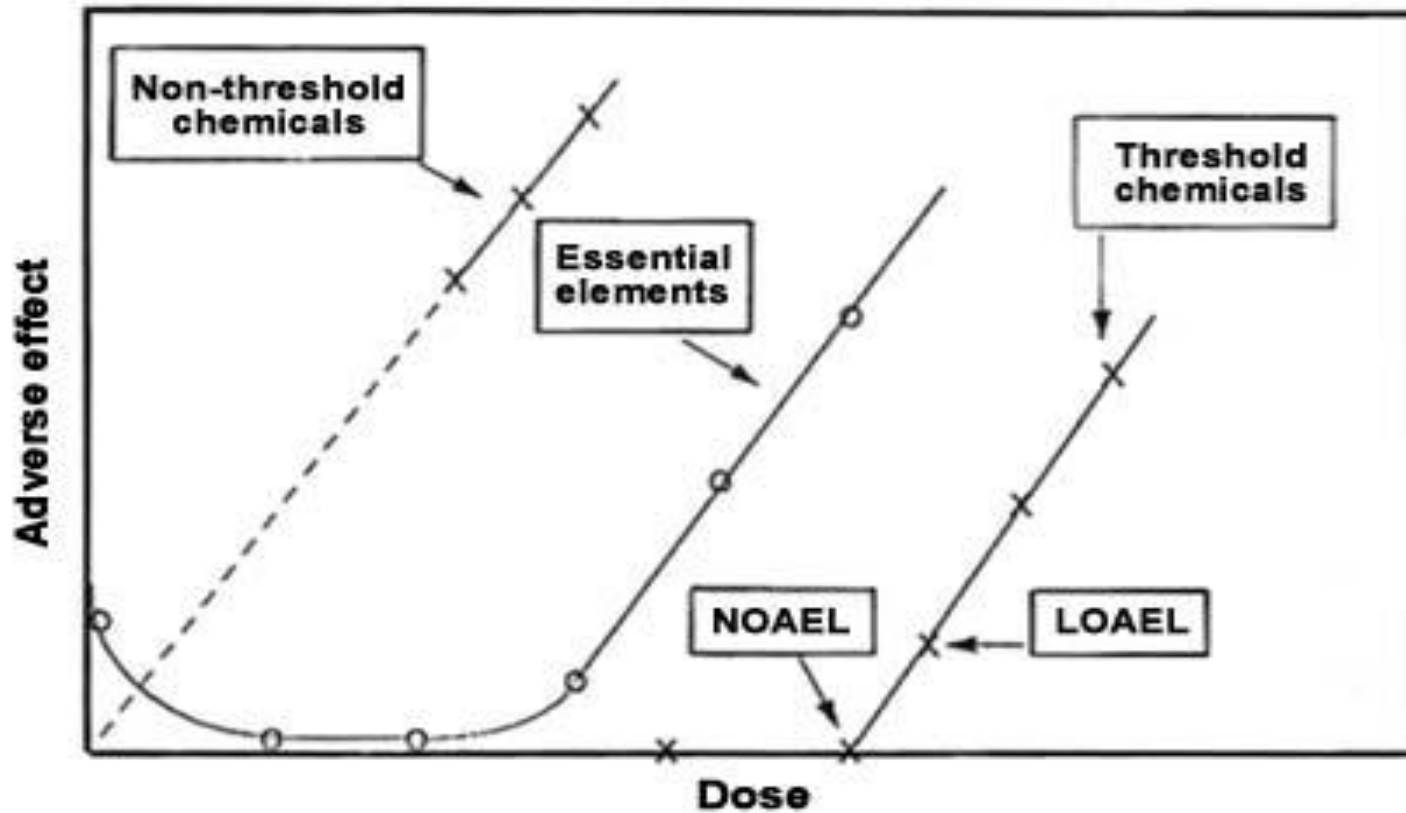


Fig. 2. Environmental health paradigm showing the role of exposure (adapted from Sexton et al. (1995) and IPCS (1993))

Podklady k odvození referenčních hodnot pro prahový účinek

- Základní studie - kritický účinek
- NOAEL (No observed adverse effect level)
- LOAEL (Lowest observed adverse effect level)
- BMD_{1-10} (Benchmark dose), $BMDL_{1-10}$

Vztah dávky a účinku u látek s prahovým a bezprahovým účinkem



Odvození referenční dávky

NOAEL (LOAEL, BMD)

- $RfD = \frac{\text{NOAEL (LOAEL, BMD)}}{UF \times MF}$

- Faktory nejistoty (UF)
- Modifikující faktor (MF) – neúplnost databáze údajů (1-10)

Faktory nejistoty (UF)

- Mezdruhové rozdíly
- Individuální variabilita v citlivosti mezi lidmi
- Kratší trvání expozice v základní studii
- Použití LOAEL místo NOAEL
- Závažnost účinku (negenotoxické karcinogeny, teratogeny)
- Nedostatky ve znalosti nebezpečnosti

Referenční hodnoty pro chronický perorální příjem (mg/kg/den)

- WHO:
 - ADI/TDI (acceptable/tolerable daily intake)
 - PTWI, PTMI (kumulativní látky)
- RIVM – TDI
- US EPA – RfDo
- ATSDR – chronická orální MRL (minimal risk level)

Referenční hodnoty pro kratší perorální expozici

- SZÚ – Havarijní limity v pitné vodě (30 dní)
- US EPA – Health Advisories (1 den, 10 dní)
- ATSDR – akutní MRL (do 14 dní)
- ATSDR - subakutní MRL (14 dní - 1 rok)

Odvození referenční koncentrace (inhalační expozice)

- Základní studie - kritický účinek
- POD (Point of departure)
 - NOAEL (No observed adverse effect level)
 - LOAEL (Lowest observed adverse effect level)
 - BMC (Benchmark concentration)
- Přepočet POD na fyziologické parametry člověka a délku expozice ($\text{NOAEL}_{\text{HEC}}$ nebo $\text{LOAEL}_{\text{HEC}}$)
- Vydělení POD faktory nejistoty

Referenční koncentrace pro chronickou inhalační expozici

- MZ (SZÚ): referenční koncentrace
- WHO: guideline values (ne všechny)
- RIVM: TCA
- US EPA: RfC (mg/m^3), již nepoužívá RfDi ($\text{mg}/\text{kg}/\text{den}$) !
- ATSDR: chronická inhalační MRL
- OEHHA: chronické REL

Referenční koncentrace MZ pro hodnocení a řízení zdravotních rizik

- HEM-323-17.4.03/11300 – 16.5.2003
- SZÚ Praha
- Látky s prah. účinkem - přípustná koncentrace nepoškozující zdraví
- Látky s bezprah. účinkem – ILCR 1×10^{-6}
- 24 látek
- Zdroj : WHO, SZÚ, RIVM, US EPA

Referenční koncentrace pro kratší inhalační expozici

- ATSDR -subakutní inh. MRL (14 dní - 1 rok)
- ATSDR – akutní inh. MRL (<14 dní)
- OEHHA – akutní REL (1 - 4 hod.)
- Havarijní:
 - AIHA – ERPG (1hod., 3 úrovně účinku)
 - NAC/AEGL Committee – AEGL (10 min, 30 min, 1hod, 4 hod, 8 hod), 3 úrovně účinku

Screeningové hodnoty pro rychlou základní orientaci

US EPA: RSL (Regional Screening Levels)

(dříve Risk-Based Concentration Table)

- pro více než 600 látek, pravidelně aktualizovány
- indikují kontaminaci, která by měla být dále zkoumána a hodnocena (Věstník MŽP 2012,2)
- hraniční koncentrace ($HQ=1$, $ILCR=10^{-6}$) pro ovzduší, vodu a půdu
- SSL (Risk-based Soil Screening Levels): pro vymývání látek z půdy do podzemní vody

Vztahy pro charakterizaci rizika odvozené z epidemiologických studií

- RR nebo OR
- Výpočet atributivního rizika:
úmrtnost, nemocnost (hospitalizace,
incidence, prevalence KVO,
respiračních on.)
- Kvantitativní charakterizace rizika
znečištění ovzduší a dopravního
hluku

Ovzduší - historie – vztahy pro NO₂ dle K. Aunanové (1995)

- Prevalence chronických respiračních syndromů $OR = \exp(\beta \times Cr)$
 - $\beta = 0,055 (CI = 0,0026 - 0,0088)$
 - Cr - roční průměrná koncentrace NO₂ v $\mu\text{g}/\text{m}^3$
- Prevalence astmatických symptomů
 - $\beta = 0,016 (CI = 0,002 - 0,030)$

Ovzduší - historie - vztahy expozice a účinku (WHO – 2000)

- Air Quality Guidelines for Europe, 2000
- Zvýšení denní prům. konc. PM_{10} o $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$:
 - + 0,74 % celkové úmrtnosti
 - + 0,8 % hospitalizací pro resp.on.
 - + 3 % spotřeba antiastmatik
 - + 3,6 % osob s respir. příznaky
- Zvýšení roční prům. konc. PM_{10} o $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$:
 - + 10 % celkové úmrtnosti
 - + 29 % prevalence bronchitis u dětí

PM - vztahy expozice a účinku (WHO – 2005)

- WHO air quality guidelines – global updated 2005
- Doporučená průměrná roční koncentrace:
10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ $\text{PM}_{2,5}$ (resp. 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PM_{10})
(zvýšení celkové úmrtnosti o 6 % na 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ $\text{PM}_{2,5}$)
- Doporučená 24 hodinová průměrná koncentrace:
25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ $\text{PM}_{2,5}$ (resp. 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PM_{10})
(zvýšení celkové úmrtnosti o 0,5 % na 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PM_{10})

PM - vztahy expozice a účinku z epidemiologických studií (CAFE 2005)

- celková úmrtnost u populace >30 let (6% při zvýšení roční prům. koncentrace PM_{2,5} o 10 µg/m³)
- nové případy chronické bronchitis >27 let
- hospitalizace pro srdeční a respirační onemocnění
- počet dní s respiračními příznaky u dětí a u dospělých s chronickým respiračním onemocněním
- počet dní s omezenou aktivitou a s pracovní neschopností u dospělých
- počet dní s užitím bronchodilatátorů u dospělých i dětských astmatiků

HRA ovzduší - vztahy expozice a účinku – projekt HRAPIE 2013

- **PM_{2,5}**
 - Celková úmrtnost populace > 30 let
 - Hospitalizace pro KVO a respirační on.
 - Dny s omezenou aktivitou
- **PM₁₀**
 - Prevalence bronchitis u dětí
 - Incidence chron. bronchitis populace > 18 let
 - Incidence astm. symptomů u dětí s astma
- **NO₂**
 - Celková úmrtnost populace > 30 let
 - Prevalence bronch. symptomů u dětí s astma
 - Hospitalizace pro respirační on.

Vztahy expozice a účinku pro HRA hluku

- Podkladem epidemiologické studie u velkých souborů exponovaných obyvatel
- Prahové hladiny základních účinků hluku pro průměrně citlivou populaci
- Kvantitativní vztahy expozice a účinku pro hluk z dopravy:
 - obtěžování
 - rušení spánku
 - riziko KVO (incidence hypertenze a IM)

Bezprahový účinek

- Genotoxický účinek – poškození struktury DNA, přenosu informací
- Mutagenní účinek – gametické a somatické mutace
- Karcinogenní účinek – iniciace, promoce, progresse
- Protoonkogeny, tumor supresorové geny

Klasifikace karcinogenity IARC

1	Karcinogenní pro člověka
2A	Pravděpodobně karcinogenní pro člověka
2B	Možná karcinogenní pro člověka
3	Nelze klasifikovat
4	Pravděpodobně není karcinogenní pro člověka

Klasifikace karcinogenity US EPA

A	Karcinogenní pro člověka
B 1	Pravděpodobně karcinogenní pro člověka (omezené důkazy u lidí)
B 2	Pravděpodobně karcinogenní pro člověka (dostatečné důkazy u zvířat)
C	Možná karcinogenní pro člověka
D	Nelze klasifikovat
E	Prokazatelně není karcinogenní pro člověka

Nová klasifikace US EPA – Guidelines for Carcinogen Risk Assessment 2005

Karcinogenní pro člověka

Pravděpodobně karcinogenní pro člověka

Podklady nasvědčující karcinogennímu
potenciálu

Nedostatečné podklady k hodnocení karc.
potenciálu

Pravděpodobně nekarcinogenní pro člověka

Referenční hodnoty pro bezprahový účinek

- Vyjadřují karcinogenní potenciál látky
- Faktor směrnice (SF, CPS, CSF) pro orální nebo inhalační expozici
- Celoživotní zvýšení pravděpodobnosti vzniku nádoru při celoživotní průměrné dávce 1 mg/kg/den – platí jen v oblasti nízkých dávek

Odvození referenčních hodnot pro bezprahový účinek

- Podklady – epid.st.(prac.prostředí, havárie, endemické oblasti), experimenty u zvířat
- Extrapolace do oblasti nízkých dávek – linearizovaný víceúrovňový model aj.
- Zpřesnění - farmakokinetické modely, znalost mechanismu účinku

Jednotka karcinogenního rizika (UCR - Unit Cancer Risk)

- Často používaná referenční hodnota při expozici z ovzduší nebo pitné vody
- Vztaženy k celoživotní expozici $20\text{m}^3/\text{d}$ ($2\text{L}/\text{d}$) při koncentraci $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ ($1\mu\text{g}/\text{l}$)
- Air UR = $\text{SF} \times 1/70 \text{ kg} \times 20 \text{ m}^3 \times 10^{-3}$
- Water UR = $\text{SF} \times 1/70 \text{ kg} \times 2 \text{ L}/\text{d} \times 10^{-3}$

Vztažná dávka (BMD) pro bezprahový účinek

Pro některé účinky, pro které podle nových poznatků nelze nalézt bezpečný práh expozice

EFSA (po zrušení PTWI):

- $BMDL_{01}$ 0,3-8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$ pro karcinogenní účinky arzenu
- $BMDL_{01}$ 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$ pro vývojovou neurotoxicitu olova

Referenční hodnoty a úřední limity

- **Referenční hodnota** je odvozena výhradně ze zdravotních podkladů jako bezpečná úroveň expozice (TDI, RfC) nebo ukazatel míry rizika (UCR)
– *použití při navržení limitu*
- **Úřední limit** přihlíží k dalším aspektům – reálná situace, technická proveditelnost, vnímání rizika veřejností, analýza cost/benefit, komparace – srovnání s jinými riziky, velikost populace v riziku, možnost kontroly (meze analytických metod), zachování konkurenceschopnosti, apod.
– *vyjadřuje společensky akceptovanou úroveň bezpečnosti, resp. zdravotního rizika*

Imisní limity pro ochranu zdraví (příloha 1 zákona č. 201/2012 Sb.)

- suspendované částice PM_{10} , $PM_{2,5}$
- oxid dusičitý NO_2
- oxid siřičitý SO_2
- oxid uhelnatý CO
- benzen
- olovo
- troposférický ozon O_3
- v částicích PM_{10} : benzo(a)pyren, As, Cd, Ni

Suspendované částice (PM₁₀, PM_{2,5})

- **Imisní limity:**
 - 50 µg/m³ - 24hod. průměr PM₁₀ (36. den)
 - 40 µg/m³ - roční průměr PM₁₀
 - 25 µg/m³ - roční průměr PM_{2,5}
- **Směrnice WHO 2005:**
 - 50 µg/m³ - 24hod. průměr PM₁₀ (4.den)
 - 20 µg/m³ - roční průměr PM₁₀
 - 10 µg/m³ - roční průměr PM_{2,5}
 - PM₁₀ po přepočtu z PM_{2,5} (poměr 0,5 – u nás cca 0,75)
 - Nejedná se o referenční koncentrace k výpočtu HQ !!!
- **Zpráva expertů WHO REVIHAAP 2013** (Review of evidence on health aspects of air pollution) : důvody ke snížení

ZDROJE DAT – WHO a EU

- Guidelines WHO (ovzduší, hluk, pitná voda)
- Další dokumenty WHO: zprávy a publikace z projektů, programů, zasedání expertních skupin
- IPCS/WHO: Environmental Health Criteria (EHC)
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICADs)
- IARC: Monographs Database on Carcinogenic Risks to Humans
- EK: European Union Risk Assessment Reports
- JECFA FAO/WHO, EFSA: ADI
- EEA: Good practice guide on noise exposure and potential health effects, 2010
- RIVM: Re-evaluation of human–toxicological maximum permissible levels, 2001
- DEFRA, Umweltbundesamt ,

ZDROJE DAT – USA, Kanada

- US EPA: databáze IRIS
- ATSDR: Toxicological Profiles
- California EPA/OEHHA: REL
- US EPA: RSL (Regional Screening Levels (RBC Tables))
- AEGs – podklady
- TERA-ITER databáze
- Health Canada