

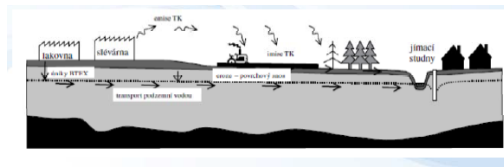
Chemické látky - analýza rizik pro člověka (zdravotní rizika)

Charakterizace rizika

Luděk Bláha a Pavel Čupr

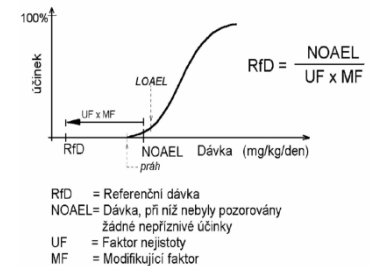
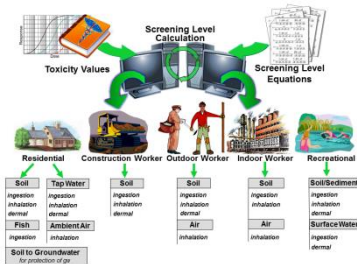
PřF MU, RECETOX
blaha@recetox.muni.cz

Hodnocení rizik



Identifikace nebezpečnosti

Jaké zdravotní problémy jsou způsobeny znečišťující látkou?



Hodnocení expozice

Kolik znečišťující látky lidé přijmou během určitého časového období? Jak velké procento populace je exponováno?

Hodnocení vztahu dávka-odezva

Jaké jsou zdravotní problémy při různých expozicích?

Charakterizace rizika

Jaké je dodatečné riziko vzniku zdravotních problémů u exponované populace?

Co už máme → výstupy HI

1. Přehled **prioritních škodlivin** a zdůvodnění
2. Charakteristika **příjemců rizik** a zdůvodnění
3. Aktualizovaný model **reálných scénářů expozice**
4. Cílové populace, podmínky a **expoziční dávky**
5. Charakterizované účinky a odvozené **referenční dávky (nebo faktory směrnice)**

→ nyní cíl: kvalitativní a kvantitativní popis (charakterizace) rizik

Charakterizace rizika

- **Očekávaný výstup:**
 - **Určení pravděpodobnosti, že v dané populaci (nebo u jedince) dojde k projevu účinků látky**
 - **Riziko**
 - je funkcí EXPOZICE a ÚČINKU
 - a shrnuje kumulované nejistoty z předchozích kroků
- **Hodnocení odděleně pro**
 - Nekarcinogenní účinky (výstup: **HI (RQ)**)
 - Karcinogenní účinky (**CVRK**)

Rizika nekarcinogenních účinků

- **Mírou rizika je poměr RfD a příjmu I odhadnutého pro danou expoziční cestu:**
 - Index nebezpečnosti (HI – hazard index)
 - (synonymum Koeficient rizika: RQ – risk quotient)
- **$RQ (HI) = I / RfD$**
 - $I = [mg.kg^{-1}.den^{-1}]$ je příjem látky (neboli CDI, případně E)
 - RfD ve stejné jednotce vyjádřená referenční dávka

Rizika nekarcinogenních účinků

- I a RfD jsou vyjádřeny ve stejných jednotkách a reprezentují stejné expoziční období (tj. chronické, subchronické nebo krátkodobé)
- Pokud příjem (dávka) překročí tento práh (tj. $I/RfD > 1$) mohou se projevit nekarcinogenní vlivy.
- **RQ (HI) nemá pravděpodobnostní charakter** (*na rozdíl od ELCR u karcinogenního účinku – viz dále*).
- **Reálné riziko nekarcinogenního účinku nastává v případě, že $RQ (HI) > 1$**
 - je třeba nápravných opatření („řízení rizik“)

Rizika **karcinogenních** účinků

- Pro karcinogeny vyjadřujeme riziko jako zvýšení pravděpodobnosti individuálního vzniku rakoviny během celého života v důsledku expozice potencionálnímu karcinogenu (tj. nad rámec běžného výskytu rakoviny v populaci).
- **Riziko = CDI * SF**
 - Riziko = bezrozměrná pravděpodobnost individuálního vzniku rakoviny (např. $2 * 10^{-5}$)
 - CDI = chronický denní PŘÍJEM, průměr za 70 let [$\text{mg.kg}^{-1}.\text{den}^{-1}$]
 - SF - slope faktor [$\text{mg.kg}^{-1}.\text{den}^{-1}$]
 - AT:
 - pro nekarcinogenní: ED (rok) x 365 dní.rok⁻¹
 - pro karcinogenní: 70 let x 365 dní.rok⁻¹

Rizika **karcinogenních** účinků

- Pro scénáře, kde je **příjem vysoký** (tj. riziko kolem 0,01 a vyšší), by se měl použít alternativní výpočet, tzv. one-hit rovnice:

$$\text{Riziko} = 1 - \exp(-\text{CDI} * \text{SF})$$

- Riziko.....pravděpodobnost individuálního vzniku rakoviny
- CDI.....chronický denní PŘÍJEM, průměr za 70 let [mg.kg⁻¹.den⁻¹]
- SF.....slope faktor [mg.kg⁻¹.den⁻¹]⁻¹
- Slope faktor je často horní 95tý percentil konfidenčního intervalu pravděpodobnosti odpovědi, a tak karcinogenní riziko je obvykle horní hranicí odhadu (skutečné riziko pravděpodobně nepřekročí odhadované: tj. „worst case“)

Rizika **karcinogenních** účinků

- Jiné vyjádření „rizika“
- **Celoživotní Vzestup Rizika Karcinogenity (CVRK)**
(tj. vzestup pravděpodobnosti počtu nádorových onemocnění nad všeobecný průměr v populaci pro jednotlivce)

CVRK = ELCR Excess Lifetime Cancer Risk

- Expozice se přepočítává na celkovou předpokládanou délku života, tj. stanovuje se průměrná celoživotní denní expozice (**LADD - lifetime average daily dose**; =CDI)

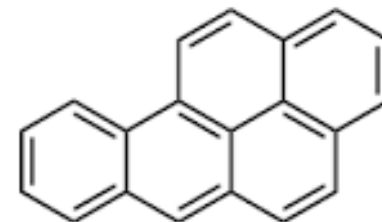
$$\text{ELCR (CVRK)} = 1 - \exp (-\text{LADD} * \text{SF})$$

Rizika **karcinogenních** účinků

- Příklad

- Benzo(a)pyren

- $SF\text{ (BaP)} = 7,3E+00\text{ (mg/kg/day)}^{-1}$
 - $CDI = 9,34E-03\text{ (mg/kg/day)}$



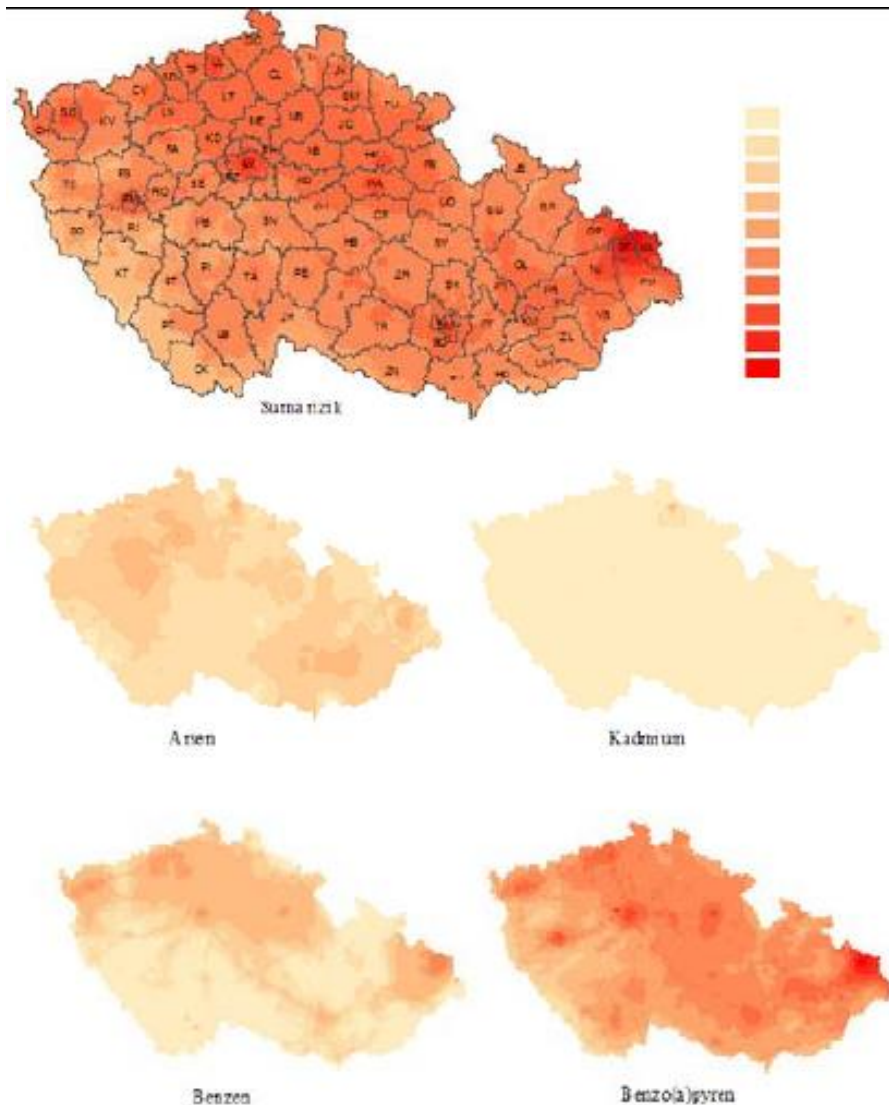
→ **Riziko** = $1 - \exp^{(-CDI * SF)}$

Přijatelnost **karcinogenního** rizika

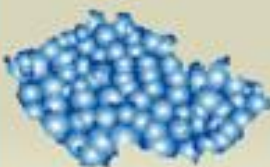
- Pro posouzení **přijatelnosti rizika** platí ve světě dohoda, že pro populaci se za "ještě zdravotně bezpečnou" = akceptovatelnou považují tyto pravděpodobnosti vzniku nádorového onemocnění:
 - $1 \cdot 10^{-6}$ – u hodnocení regionálních vlivů (P vzniku rakoviny u 1 člověka z 1 000 000)
 - $1 \cdot 10^{-5}$ - při hodnocení lokálních vlivů (pravděpodobnost vzniku rakoviny u 1 člověka ze 100 000)
 - $1 \cdot 10^{-4}$ při profesionální expozici (pravděpodobnost vzniku rakoviny u 1 člověka z 10 000)
- **Tyto hodnoty lze také interpretovat jako „limity“**
 - např. při příjmu látky v množství 6 mg/den je riziko „ 10^{-6} “ (chráníme cca milion lidí před vznikem 1 případu rakoviny „navíc“), ale při příjmu 60 mg/den již chráníme jen 1 případ ze 100 000 atd.

Ukázka – prostorová analýza

- Pravděpodobnostní riziko vzniku nádorového onemocnění v závislosti na inhalační expozici obyvatelstva specifické škodlivině
- (ukázka pro ČR – 1x1km)



SVOD – Epidemiologie zhoubných nádorů v ČR



EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ
V ČESKÉ REPUBLICE

ISSN 1802-8801

ČR UK

O PROJEKTU
AKTUALITY, ZPRAVODAJSTVÍ
SOFTWARE SVOD
EPIDEMIOLOGICKÉ ANALÝZY
PRŮVODCE ANALÝZAMI



- [Publikace, zprávy](#)
- [WWW odkazy](#)
- [Kalendář odborných akcí](#)
- [Onkologické časopisy](#)
- [Služby pro novináře](#)
- [Varování před dezinformací](#)
- [Vaše dotazy](#)
- [Správce portálu](#)



EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH
NÁDORŮ V ČR - ANALÝZY

[INCIDENCE A MORTALITA](#)

 Časový vývoj incidence a mortality zhoubných nádorů v ČR.

[REGIONÁLNÍ PŘEHLEDY](#)

 Srovnání incidence a mortality zhoubných nádorů v krajích ČR.

[ČASOVÉ TRENDY](#)

 Změny ve vývoji incidence a mortality zhoubných nádorů v čase (index růstu)

[KLINICKÁ STADIA](#)

 Časový vývoj zastoupení klinických stadií.

<http://www.svod.cz/>

Celková kvantifikace rizika - směsi

- Celkové riziko nekarcinogenních účinků je pro směs látek vyjádřeno rovnicí:
 - $HI = \sum H_{ii}$ ($RQ = \sum RQ_i$)
- Celkové riziko karcinogenních účinků pro směs je dáno rovnicí:
 - $ELCR = \sum ELCR_i$
 - ELCR (Excess Lifetime Cancer Risk)

Shrnutí rizik pro více látek přijatých stejnou expoziční cestou

- Celková **karcinogenní rizika** vypočteme odděleně pro jednotlivé expoziční testy a sčítáme ...
 - Předpokládáme nízké příjmy jednotlivých látek a nezávislost jejich účinku (tj. neuvažujeme synergistické nebo antagonistické interakce a všechny sloučeniny mají stejný vliv) - *Pokud tyto předpoklady nejsou splněny může dojít k nadhodnocení nebo podhodnocení celkového rizika.*
 - Sčítáme horní hranice rizik a proto může být predikované celkové riziko uměle vyšší
 - Sčítáme rizika pro karcinogeny různých tříd (A, B, C) a dáváme jim stejnou váhu a předpokládáme nezávislost účinků karcinogenů.

Shrnutí rizik pro více látek přijatých stejnou expoziční cestou

- **Nekarcinogenní účinky**

- Předpokládáme, že současné působení podprahových expozicí několika látkám by mohlo mít nepříznivé zdravotní vlivy a že velikost nepříznivých vlivů roste proporciálně se součtem poměrů podprahových expozicí ku přijatelným expozicím.
- Současnou expozici několika látkám popisujeme hazardním indexem, který se rovná součtu hazardních koeficientů pro jednotlivé látky:

$$HI = \frac{I_1}{RfD_1} + \frac{I_2}{RfD_2} + \dots + \frac{I_i}{RfD_i}$$

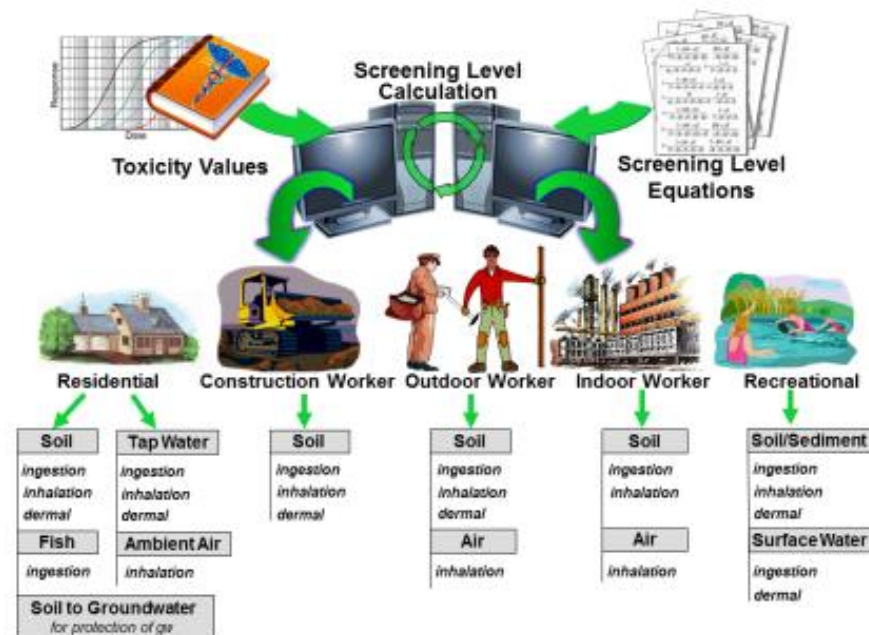
- HI hazardní index
- I_i I_ipříjem pro i-tý toxikant
- RfD_ireferenční dávka pro i-tý toxikant
- I a RfD jsou ve stejných jednotkách a reprezentují stejné expoziční období

Shrnutí rizik pro více látek přijatých stejnou expoziční cestou

- Správně by se **aditivita** dávek měla uplatňovat pouze u sloučenin se stejnými účinky a stejnými mechanismy působení, jinak může dojít k nadhodnocení rizika.
 - Takto neuvažujeme, jestliže hazardní index je větší než jedna díky jedné nebo dvěma sloučeninám.
- Pokud se na překročení jedné podílí **několik hazardních indexů přibližně stejných hodnot**, je vhodné rozdělit látky do skupin podle účinku a mechanismu působení a vypočítat hazardní indexy odděleně pro každou skupinu.
 - Rozlišujeme tyto kategorie hlavních vlivů
 - Neurotoxická
 - Vývojová toxicita
 - Reprodukční toxicita
 - Imunotoxicita a nepříznivé vlivy na cílové orgány (tj. vlivy na játra ledviny respirační systém, kardiovaskulární, gastrointestinální, hematologický, muskuloskeletární a dermálně oční systém)
- Při rozdělování nejprve určíme hlavní účinky každé látky.
- Měli bychom popsat jak kritický účinek, tak i další vlivy látek, které se mohou objevit při vyšších hladinách expozice.

Shrnutí rizik pro více látek přijatých několika expozičními cestami

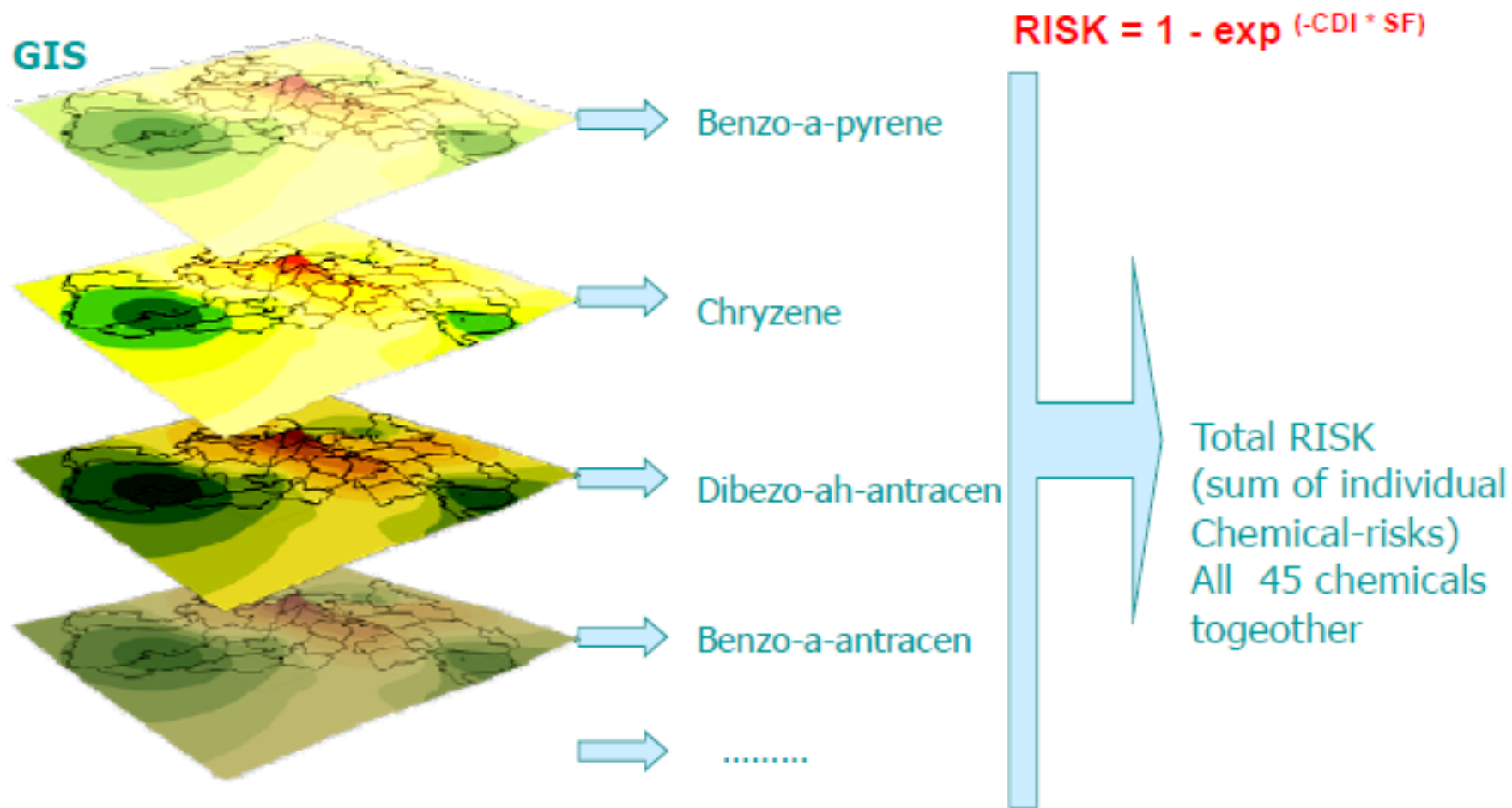
- Jedinec může být exponován jedné látce nebo směsi látek několika cestami.
- **Celková expozice se rovná součtu expozic všemi cestami:**
 - sčítat lze pouze rizika (hazardní indexy) pro ty expoziční cesty, které působí na stejné jedince (populace) ve stejném čase.



Analýza citlivosti

- Cílem je posouzení, **který parametr (chemická látka) nejvíce ovlivňuje celkovou hodnotu vypočteného rizika**
 - nejvíce přispívá = je prioritní
- Významné je zejména posuzování vlivu expozice
 - Expozice (příjem) může být ovlivněna **(řízení rizik)**
 - *Vztah dávka účinek je „daný“ („charakteristický“ pro určitou látku)*

Příklad – výstup kumulativní rizika PAHs



NEJISTOTY

- V průběhu procesu analýzy rizik přijímáme řadu předpokladů, které se projeví nejistotami spojenými s výsledky.
- Nejistoty by měly být dobře popsány, abychom odhadnuté riziko viděli ve správné perspektivě
- **Vybrané zdroje nejistot**
 - výběr látek, které vstupují do kvantitativní analýzy rizik - látky, které jsme vyloučili pro nedostatek dat (o koncentraci nebo toxicitě) mohou být významným zdrojem nejistot.
 - Extrapolace do nízkých dávek
 - Zanedbání některých expozičních cest
 - Nejistoty z využitých modelů (např. výpočet expozice).
 - Nejistoty spojené s expozicí několika látkám - předpoklad aditivity dávek ignoruje možnost synergistického nebo antagonistického působení a předpokládá shodné mechanismy, působení a metabolismus. Data pro kvantitativní odhad interakcí většinou chybí (existuje pro některé HM).

Shrnutí – „bodové“ vyjádření rizika

Určení vztahu dávka účinek

Dostupná data
z odborné literatury



Referenční dávka
Rfd



Index karcinogenního
rizika CSF,
případně IUR

Experimentální
přístup



Testy na zvířatech
Epidemiologie

Hodnocení expozice

Inhalace

$$\text{Příjem (mg kg}^{-1}\text{ den}^{-1}\text{)} = \frac{CA * IR * ET * EF * ED}{BW * AT}$$

$$HI = \frac{\text{Příjem}}{Rfd}$$

$$HI > 1$$

Charakterizace rizik

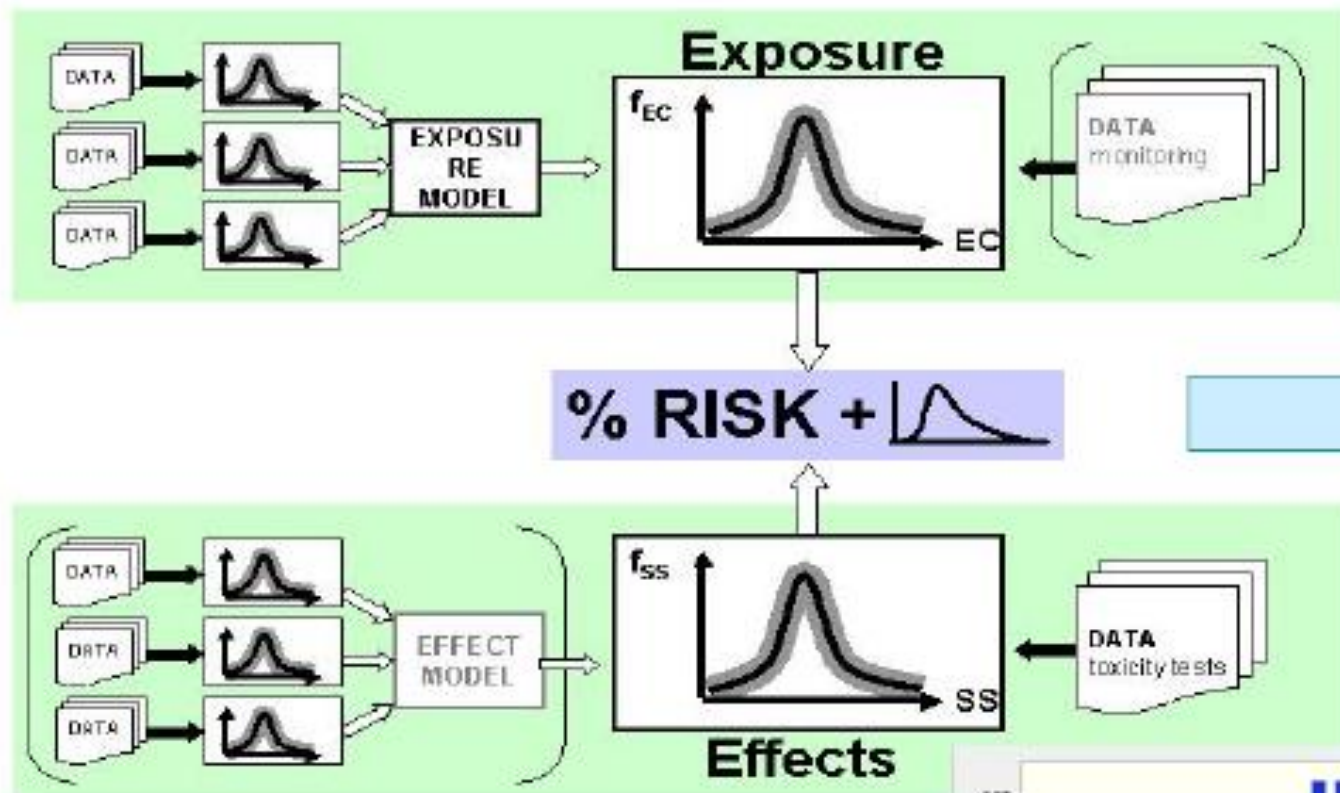
Nekarcinogenní riziko

Karcinogenní riziko

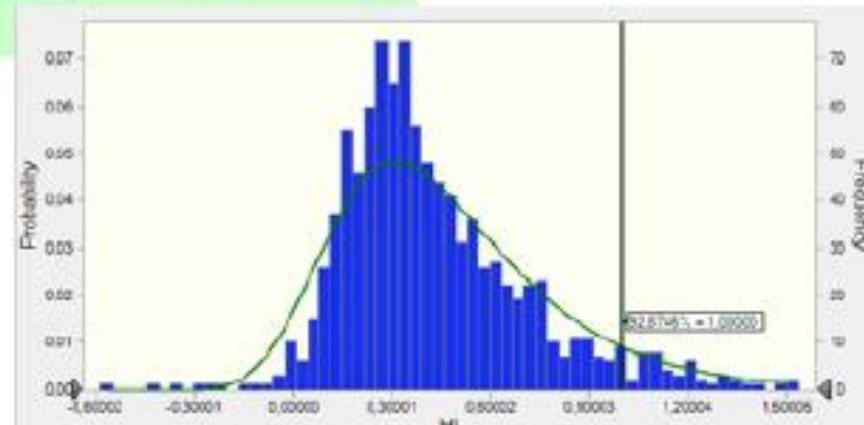
$$CVRK = 1 - e^{(-\text{Příjem} * CSF)}$$

$$CVRK \geq 1 \cdot 10^{-6}$$

Shrnutí – „pravděpodobnostní“ vyjádření rizika



2014, FBE



Shrnutí – další nástroje

https://epa-prgs.ornl.gov/cgi-bin/chemicals/csl_search

Screening Tools for Chemical Contaminants - Calculator

The screenshot displays the EPA's Waste and Cleanup Risk Assessment website. The header includes the EPA logo and navigation links. A left sidebar contains a menu with categories like 'Waste and Cleanup Risk Assessment Home', 'Basic Information', 'Where You Live', 'Policy and Guidance', 'Databases and Tools', 'Documents A to Z', 'Frequent Questions', 'Related Links', and 'Site Map'. The main content area is titled 'Screening Tools for Chemical Contaminants' and features a prominent 'RSL Calculator' button. Below this, a section titled 'Using the RSL Calculator' lists three steps: '1. Select Scenario', '2. Select Screening Level Type', and '3. Select Chemical Info Type'. A right sidebar titled 'Contents' provides a list of links including 'RSL Home', 'RSL Calculator', 'RSL User's Guide', 'RSL Equations', 'RSL Tables', 'RSL What's New', and 'RSL FAQ'. A notification bar indicates that Adobe Reader is required for some files on the page.

EPA United States Environmental Protection Agency
LEARN THE ISSUES | SCIENCE & TECHNOLOGY | LAWS & REGULATIONS | ABOUT EPA

Waste and Cleanup Risk Assessment [Contact Us](#)

You are here: EPA Home » OSWER » Waste and Cleanup Risk Assessment » Databases and Tools
» Regional Screening Levels (RSLs) for Chemical Contaminants

Screening Tools for Chemical Contaminants

You will need Adobe Reader to view some of the files on this page. See [EPA's PDF](#) page to learn more.

RSL Calculator

Using the RSL Calculator

1. Select Scenario	
2. Select Screening Level Type	
3. Select Chemical Info Type	3. Select Chemical Info Type

Contents

- [RSL Home](#)
- [RSL Calculator](#)
- [RSL User's Guide](#)
- [RSL Equations](#)
- [RSL Tables](#)
- [RSL What's New](#)
- [RSL FAQ](#)

Shrnutí – další nástroje

<https://www.epa.gov/fera>



Environmental Topics

Laws & Regulations

About EPA

Search EPA.gov



Share

Contact Us

Fate, Exposure, and Risk Analysis (FERA)

The tools found on this website, which include EPA's Total Risk Integrated Methodology, will assist with the Environmental Protection Agency's efforts to evaluate the health risks and environmental effects associated with exposure to "criteria" (six common air pollutants including ozone and particles) and toxic air pollutants.

For information on new files, models, etc., please see "[Recent Additions](#)."

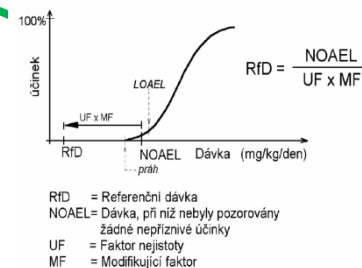
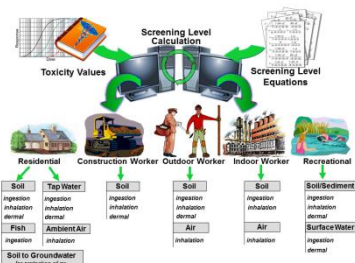
Total Risk Integrated Methodology (TRIM)

- [General](#)
- [TRIM.FaTE](#)
- [TRIM.Expo](#)
- [TRIM.Risk](#)
- [Peer Review and Publications](#)

Multimedia Fate and Transport Modeling

- [General](#)
- [TRIM.FaTE](#)
- [Links to Other Models and Related Information](#)

**Jaké zdravotní problémy
jsou způsobeny
znečišťující látkou?**



*Kolik znečišťující látky lidé
přijmou během určitého
časového období? Jak
velké procento populace je
exponováno?*

Jaké jsou zdravotní problémy při různých expozicích?

Jaké je dodatečné riziko vzniku zdravotných problémů u exponované populácie?