

Pesticidní látky a jiné aktuality v hodnocení zdravotních rizik v oboru HOK

MUDr. Bohumil Havel
KHS Pardubického kraje

Triazinové herbicidy

- ▶ Atrazin, terbuthylazin (TBA), hexazinon
- ▶ Širokospektré herbicidy k eliminaci plevelů v různých kulturách, hexazinon (Velpar) hlavně v lesnictví
- ▶ Zákaz v EU – atrazin 2005, hexazinon 2008
- ▶ Mobilita v půdě: hexazinon > atrazin > TBA
- ▶ U všech možnost vyluhování do podzemní vody s velmi pomalou degradací, u TBA hlavně metabolity (desethylterbuthylazin)
- ▶ Nálezy > MS 2015: Atrazin 9%, desethylatr. 12%, TBA 13%, desethylTBA 42%, hexazinon 3%

Fyziologie a toxikologie

- ▶ Mateřské látky i metabolity – rychlé vstřebání, metabolizace, vyloučení
- ▶ Nízká až střední akutní toxicita, systémová toxicita u pokusných zvířat
- ▶ Atrazin – známý endokrinní disruptor, reprodukční a vývojová toxicita, relevantní i pro člověka (epidemiologické studie)
- ▶ Metabolity – u atrazinu relevantní kromě hydroxyatrazinu, u TBA dle posledního hodnocení EFSA nerelevantní, hexazinon ?

Genotoxicita, karcinogenita

- ▶ Testy genotoxicity převážně negativní
- ▶ U pokusných zvířat karcinogenní účinky, ale předpokládá se negenotoxický prahový mechanismus, nerelevantní pro člověka
- ▶ Hodnoceny jako látky neklasifikovatelné z hlediska karcinogenity pro člověka:
 - Atrazin – skupina C (IARC)
 - TBA, hexazinon – skupina D (US EPA)

Odvození referenční dávky

NOAEL (LOAEL, BMD)

▶ $ADI (RfD_o) = \frac{\text{NOAEL (LOAEL, BMD)}}{UF}$

- ▶ Faktory nejistoty (UF): 1–10
- pro extrapolaci ze zvířat na člověka
 - individuální variabilita u lidí
 - data ze subchronické studie
 - použití LOAEL místo NOAEL
 - mezery v databázi podkladů

Referenční hodnoty ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$)

▶ Atrazin:

- ❖ 1993 EPA RfD 35
- ❖ 1996 WHO ADI 0,5
- ❖ 2001 EPA RfD 18
- ❖ 2007 JMPR: skupinový ADI 20 (pro atrazin a chloro-s-triazinové metabolity), ADI 40 pro hydroxyatrazin

▶ Terbutylazin:

- ❖ 1998 WHO ADI 2,2
- ❖ 2011 EFSA ADI 4

▶ Hexazinon:

- ❖ 1987 EPA RfD 33
- ❖ 1994, 2002 EPA RfD 50

Platné nebo doporučené limity v pitné vodě ($\mu\text{g/l}$)

▶ Atrazin:

- ❖ USA úřední limit: 3
- ❖ Doporučení WHO 1996: 2
- ❖ Doporučení WHO 2010: 100 (i pro chloro-s-triazonové metabolity), 200 pro hydroxyatrazin
- ❖ Doporučení SZÚ 2016: 2 pro hydroxyatrazin

▶ Terbutylazin:

- ❖ Doporučení WHO 2003: 7

▶ Hexazinon:

- ❖ Doporučení US EPA: 400

HRA – výpočet průměrné denní dávky

$$\text{ADD}_o = \text{CW} \times \text{IR} \times \text{EF} \times \text{ED} / \text{BW} \times \text{AT}$$

- ▶ CW (Concentration Water) – koncentrace (mg/l)
- ▶ IR (Intake Rate) – množství požití vody (l/den)
- ▶ EF (Exposure Frequency) – frekvence expozice ve dnech za rok
- ▶ ED (Exposure Duration) – trvání expozice v letech
- ▶ BW (Body Weight) – tělesná hmotnost v kg
- ▶ AT (Averaging Time) – doba ve dnech, na kterou expozici průměrujeme ($\text{ADD}_o = \text{ED} \times 365$)

HRA – Charakterizace rizika

- ▶ Koeficient nebezpečnosti (HQ)

$$HQ = \frac{ADD_o}{ADI (RfD_o)}$$

- ▶ Index nebezpečnosti (HI) = součet HQ (aditivní účinky)
- ▶ Zdravotní riziko nehrozí: $HQ(HI) < 1$
- ▶ Konzervativní přístup: $HQ(HI) < 0,5$
- ▶ Riziko nelze vyloučit: $HQ(HI) \geq 1$

HRA – koeficient nebezpečnosti (HQ)

Riziko toxických účinků z pitné vody (HQ) při průměrné koncentraci 0,5 µg/l			
Věková skupina	Atrazin	TBA	Hexazinon
Kojenci do 3 měsíců	0,005	0,027	0,0022
Kojenci 3–12 měsíců	0,003	0,017	0,0013
Děti 1–3,99 roky	0,002	0,008	0,0007
Těhotné ženy	0,001	0,004	0,0003
Kojící ženy	0,001	0,005	0,0004

Chloracetanilidové herbicidy

- ▶ Acetochlor, alachlor, metazachlor, metolachlor – selektivní herbicidy u mnoha plodin
- ▶ Zákaz v EU – alachlor 2008, acetochlor 2013
- ▶ Přípravky obsahující S-metolachlor nebo metazachlor, preemergentní aplikace
- ▶ V půdě střední až vysoká mobilita – splachy do povrchových vod
- ▶ Rychlá degradace – půdní bakterie – metabolity ESA, OA – vysoce mobilní, stabilní
- ▶ Nejistoty – doba setrvání v podzemní vodě, další metabolity

Fyziologie a toxikologie

- ▶ **Mateřské látky** – rychlé vstřebání, metabolizace, vyloučení
- ▶ Meziidruhové rozdíly – toxický účinek acetochloru a alachloru na nosní epitel u potkanů – metaplasie – tumory
- ▶ Nízká akutní toxicita, systémová toxicita u pokusných zvířat, teratogenita ani vývojová toxicita zjištěna nebyla
- ▶ **Metabolity** – méně informací, jen částečné vstřebání a metabolizace, méně toxické nežli mateřské látky

Genotoxicita, karcinogenita

- ▶ **Mateřské látky:** genotoxicita podle testů nepravděpodobná, sice vykazují ve vysokých dávkách karcinogenní účinky u pokusných zvířat, ale předpokládá se negenotoxický prahový mechanismus, což umožňuje stanovit ADI
- ▶ **Metabolity:** v testech mutagenity a genotoxicity negativní, karcinogenita se nepředpokládá

Referenční hodnoty – mateřské látky ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$)

- ▶ Acetochlor:
 - ▶ 2005 EPA: RfD 20
 - ▶ 2008 MDH: RfD 2
 - ▶ 2011 EFSA: ADI 3,6
 - ▶ 2015 JMPR: ADI 10
- ▶ Alachlor ESA/OA:
 - ▶ 1993 EPA: RfD10
 - ▶ 2004 EC: ADI 2,5
 - ▶ 2008 MDH: RfD 1
- ▶ Metolachlor:
 - ▶ 1996 WHO: ADI 3,5
 - ▶ 2004 EC: ADI 100
 - ▶ 2015 EPA: RfD 100
- ▶ Metazachlor ESA/OA:
 - ▶ 2008 EFSA: ADI 80

Referenční hodnoty – metabolity ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$)

- ▶ Acetochlor ESA/OA:
 - ▶ 2009 TERA: RfD 200
 - ▶ 2011 MDH: RfD 75/26
 - ▶ 2011 EFSA: ADI 3,6
- ▶ Alachlor ESA/OA:
 - ▶ 2009 TERA: RfD 800
 - ▶ 2011 MDH: RfD 15,7
- ▶ Metolachlor ESA/OA:
 - ▶ 2011 MDH: RfD 170
- ▶ Metazachlor ESA/OA:
 - ▶ 2008 EFSA: ADI 80

Platné nebo doporučené limity v pitné vodě ($\mu\text{g/L}$)

▶ Acetochlor:

- ▶ USA–Wisconsin: 7
- ▶ USA–Minnesota: 9
- ▶ USA–HHBP: 140
- ▶ Francie– V_{MAX} 10

▶ Alachlor:

- ▶ USA: 2
- ▶ WHO 1996: 20

▶ Metolachlor:

- ▶ USA–Wisconsin: 100
- ▶ USA–Minnesota: 300
- ▶ WHO 2003: 10

▶ Metazachlor:

- ▶ Francie– V_{MAX} 240

Platné nebo doporučené limity metabolitů v pitné vodě ($\mu\text{g/L}$)

- ▶ Acetochlor ESA/OA:
 - ▶ Wisconsin: 230
 - ▶ Minnesota: 300/100
 - ▶ Francie: V_{MAX} 10
 - ▶ ČR: NMH 0,1
- ▶ Alachlor ESA/OA:
 - ▶ Wisconsin: 20
 - ▶ Minnesota: 70/70
 - ▶ Francie- V_{MAX} 50/50
 - ▶ SZÚ: 1 / 1
- ▶ Metolachlor ESA/OA:
 - ▶ Wisconsin: 1300
 - ▶ Minnesota: 800/800
 - ▶ Francie: V_{MAX} 510/510
 - ▶ Německo: GOV 3/3
 - ▶ SZÚ: 6/6
- ▶ Metazachlor ESA/OA:
 - ▶ Francie- V_{MAX} 240/240
 - ▶ Německo: GOV 3/3
 - ▶ SZÚ: 5/5

HRA – HQ (Acetochlor ESA)

Riziko toxických účinků acetochloru ESA z pitné vody (HQ)	
Věková skupina	HQ při koncentraci 1 µg/l
Kojenci do 3 měsíců	0,06
Kojenci 3–12 měsíců	0,04
Děti 1–3,99 roky	0,02
Těhotné ženy	0,01
Kojící ženy	0,01

HRA – HQ (Alachlor ESA)

Riziko toxických účinků alachloru ESA z pitné vody (HQ)	
Věková skupina	HQ při koncentraci 2 µg/l
Kojenci do 3 měsíců	0,028
Kojenci 3–12 měsíců	0,017
Děti 1–3,99 roky	0,008
Těhotné ženy	0,004
Kojící ženy	0,005

HRA aditivních účinků

- ▶ Acetochlor ESA > NMH, = HRA k výjimce
- ▶ Nerelevantní metabolity > dop. hodnoty SZÚ
= HRA ke stanovení limitu
- ▶ Nerelevantní metabolity < dop. hodnoty SZÚ
= screeningové hodnocení:
Koncentrace (C) / Dop. hodnota SZÚ (DH)
 - ❖ $\Sigma(C/DH) < 1$ nehrozí riziko aditivního účinku
 - ❖ $\Sigma(C/DH) \geq 1$ konzultace

Závěry a nejistoty

- ❖ Nehrozí riziko akutních účinků - není nebezpečí z prodlení
- ❖ Monitoring - rozsah, četnost, délka ?
- ❖ Opatření u zdrojů vody ?
- ❖ Jak to zúřadovat ?
- ❖ Indikace zranitelnosti zdroje - PHO, vodoprávní úřad ?
- ❖ Indikace nesprávných postupů v aplikaci přípravků - zemědělská inspekce ÚKZÚZ ?
- ❖ Jak informovat veřejnost ?

Premisy – z čeho vycházet

- ❖ každý vodovod je jiný – zdroj vody, kapacita, provozovatel, zásobovaná populace,.....
- ❖ limit 0,1 µg/l nevychází ze zdravotního rizika, ale ze zásady maximální ochrany vody
- ❖ důvod – látky s neúplně prozkoumanými účinky na zdraví, stačí že jsou v potravinách
- ❖ u nerelevantních metabolitů to neplatí ?
- ❖ jejich nález je indikací zranitelnosti zdroje vody
- ❖ nesledujeme všechny pesticidní látky a již vůbec ne všechny jejich metabolity
- ❖ nad používáním pesticidů není účinná kontrola

Návrh postupu (PA kraj)

- ▶ přednostní zaměření na vodovody s pozitivními nálezy (i nerelevantních metabolitů)
- ▶ individuální jednání – vysvětlení všech aspektů, podle konkrétních podmínek a přístupu provozovatele projednat možná opatření
- ▶ zatím neúřadovat, ale informovat a radit

Možná opatření

- ▶ úplný rozbor vždy s celou škálou PL
- ▶ krácené rozborů s cílovým stanovením PL
- ▶ monitoring jednotlivých zdrojů vodovodu
- ▶ úprava vody – filtr s aktivním uhlím
- ▶ jednání provozovatele se zemědělci
- ▶ podnět ke kontrole ÚKZÚZ
- ▶ zvýšení ochrany zdroje – PHO
- ▶ Úřední: stanovení limitu pro nerelevantní metabolity, postih při nesledování PL v rámci úplných rozborů

Aktuality v HRA – pitná voda

- ▶ **Nové hodnoty IR** pro kojence, těhotné a kojící ženy (*Exposure Factors Handbook, EPA 2011*)
- ▶ **TCE a PCE** – nové podklady (*IARC, EPA, ATSDR*) pro HRA toxického i karcinogenního účinku, současný limit 10 µg/l zastaralý, únosné riziko TCE < 1 µg/l, ideálně < MS
- ▶ **Mangan** – podklady k aktualizaci limitu pitné vody v Kanadě (*Health Canada 2016*), TDI pro vývojovou neurotoxicitu, návrh limitu 100 µg/l

Aktuality v HRA – hluk

- ▶ Snížení prahové hladiny hluku ze silniční dopravy pro kardiovaskulární riziko < 60 dB Ldn
- ▶ Epid. studie – asociace expozice hluku s dalšími riziky: CMP, DM, neurotické symptomy
- ▶ Nadále neumíme hodnotit synergii expozice hluku z různých zdrojů
- ▶ Nová Směrnice WHO – letos ?
- ▶ AN SZÚ 15/04 verze 3 (2012) – aktualizace ?
- ▶ Charakterizace kardiovaskulárního rizika: atributivní frakce IM nebo přímo počet případů, (ne jen OR)

Aktuality v HRA – ovzduší

- ▶ Příprava nové směrnice WHO pro kvalitu ovzduší – přehodnocení doporučení hlavně pro NO_2 , PM_{10} a $\text{PM}_{2,5}$
- ▶ IARC 2015 – prokázané karcinogenní riziko znečištění venkovního ovzduší, hlavně susp. částicemi – ca plic
- ▶ EPA (IRIS) 2017 – benzo(a)pyren, RfC pro nekarcinogenní riziko 2 ng/m^3 , nižší UCR
- ▶ WHO 2013 – aktualizace rizika Cr^{6+} , nadále vysoké karcinogenní riziko z ovzduší

Riziko znečištění ovzduší při bydlení u frekventovaných silnic

- ▶ Bezprahový účinek – i při výrazně podlimitní úrovni expozice
- ▶ Nejistoty a slabiny rozptylových studií
- ▶ Ultrajemná frakce částic $< 1 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- ▶ Pokračující výzkum – nové poznatky (karcinogenita, vývojová toxicita PAU, neurotoxicita,)
- ▶ Hluková legislativa – povolujeme výstavbu u komunikace s ventilací bez ohledu na zdravotní riziko ???