

***Vztah dávky a účinku,  
referenční hodnoty, limity  
k ochraně zdraví***

MUDr. Bohumil Havel  
KHS Pardubice

# Základní etapy procesu HRA

---

- Identifikace agens a jejich nebezpečnosti
- Vztah dávky a účinku (charakterizace nebezpečnosti)
- Hodnocení expozice
- Charakterizace rizika – podklad pro řízení rizika

# I. Identifikace nebezpečnosti

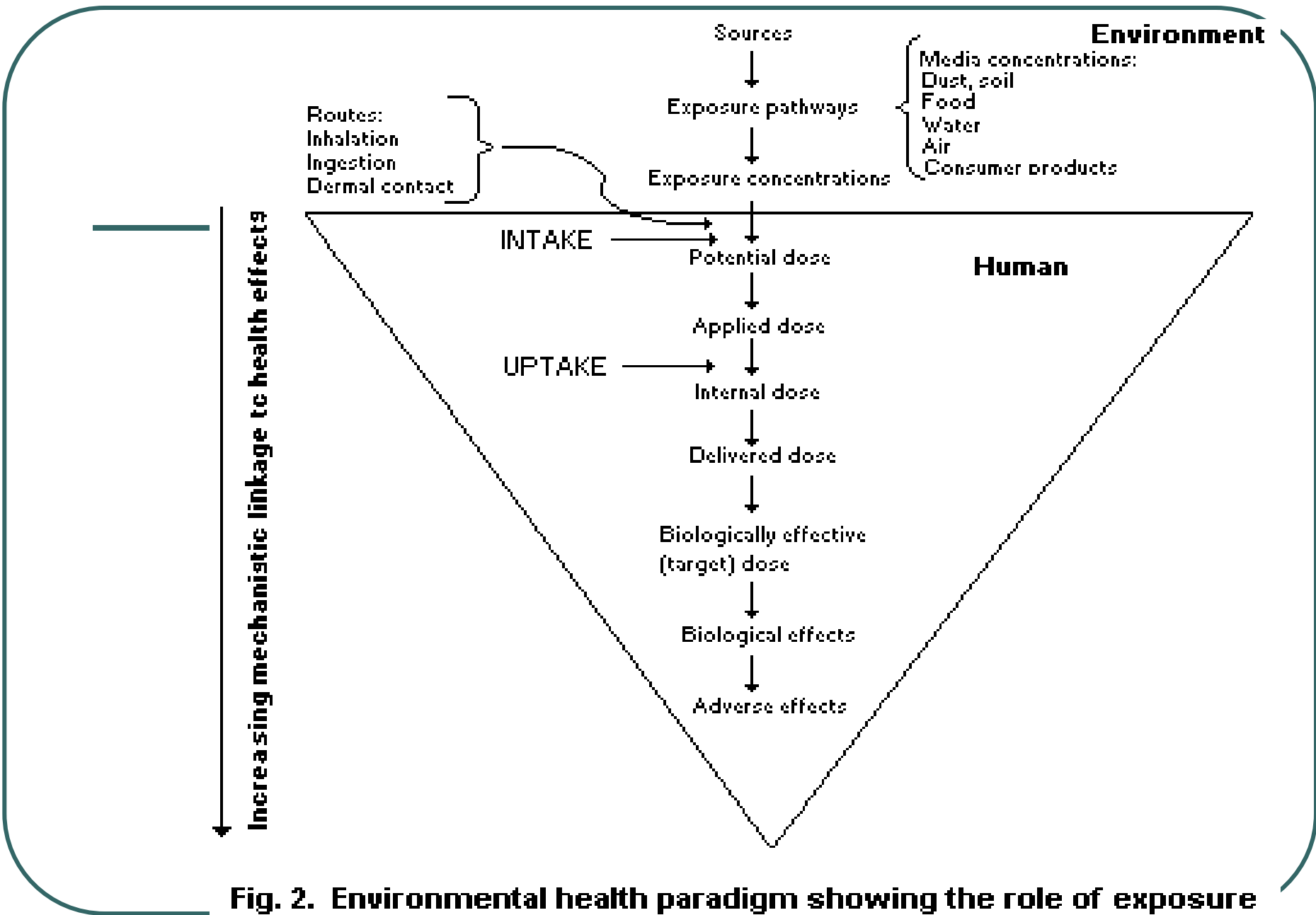
---

- Základní zhodnocení situace a výběr agens k hodnocení
- Souhrn údajů o nepříznivých účincích na člověka
  - ❖ Toxické účinky – prahové (akutní, chronické)
  - ❖ Genotoxické účinky – bezprahové
- Zdroje dat : epidemiologické studie, pokusy u dobrovolníků, experimenty u zvířat, testy in vitro, predikční toxikologie = souborné informace

## II. Vztah dávky a účinku

---

- Charakterizace kvantitativního vztahu expozice a účinku:
  - Referenční dávka nebo referenční koncentrace pro toxický – prahový účinek
  - Jednotka karcinogenního rizika pro kvantifikaci míry pravděpodobnosti vzniku nádorového onemocnění – bezprahový účinek
  - Vztah expozice a účinku pro jinou kvantifikaci atributivního rizika (úmrtnost, nemocnost, počet obtěžovaných a rušených osob, dny s omezenou aktivitou nebo pracovní neschopností, apod.)



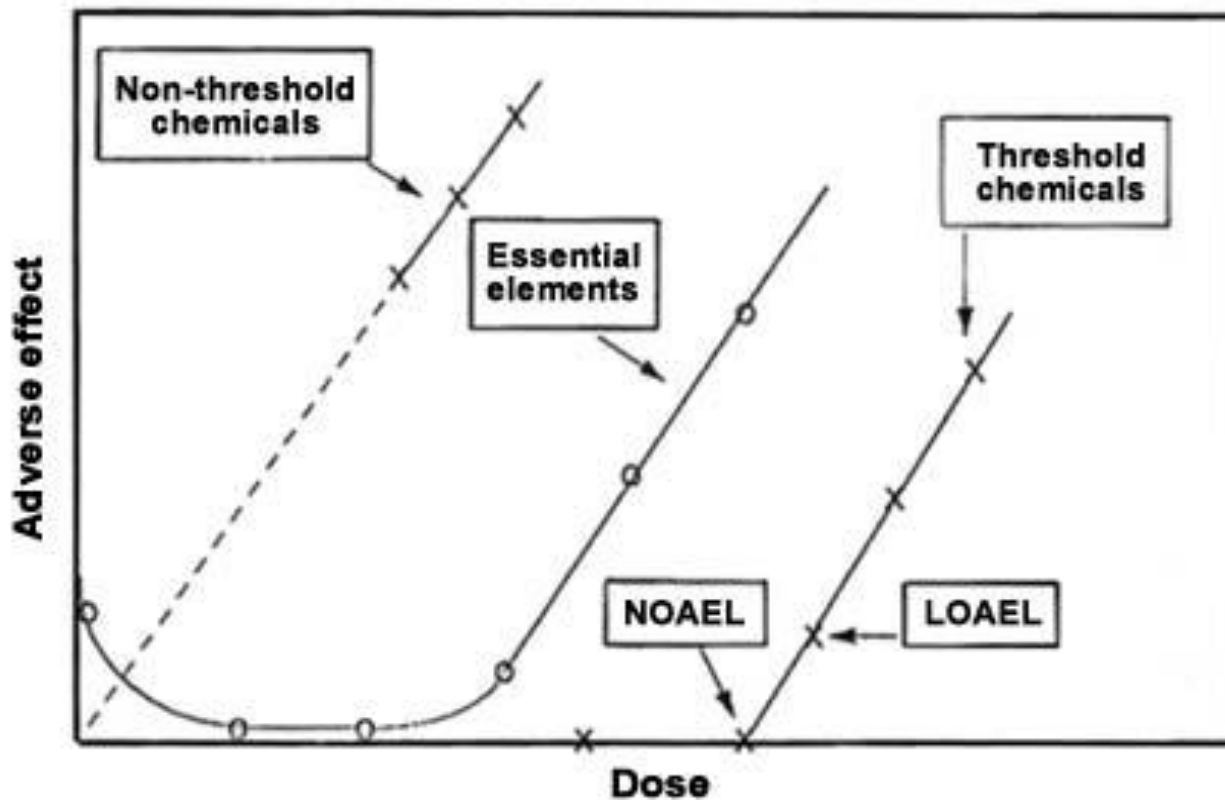
**Fig. 2. Environmental health paradigm showing the role of exposure (adapted from Sexton et al. (1995) and IPCS (1993))**

# PRAHOVÝ ÚČINEK

---

- Toxický účinek lokální nebo systémový
- Reprodukční a vývojová toxicita
- Alergická hypersenzitivita
- Negenotoxická karcinogenita

# Vztah dávky a účinku u látek s prahovým a bezprahovým účinkem



# Podklady k odvození referenční dávky (prahový účinek)

---

- Základní studie - kritický účinek
- NOAEL (No observed adverse effect level)
- LOAEL (Lowest observed adverse effect level)
- BMD (Benchmark dose)



# Odvození referenční dávky

---

NOAEL (LOAEL, BMD)

- $RfD = \frac{\text{NOAEL}}{UF \times MF}$

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

# Faktory nejistoty (UF)

---

- Mezi druhové 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

---

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

# Odvození referenční koncentrace

---

- Základní studie - kritický účinek
- POD (Point of departure)
  - NOAEL (No observed adverse effect level)
  - LOAEL (Lowest observed adverse effect level)
  - BMC (Benchmark concentration)
- Přepočítání POD na fyziologické parametry člověka a délku expozice
- Vydělení POD faktorem nejistoty

# Referenční hodnoty pro chronickou inhalační expozici

---

- WHO: Guideline values (ne všechny)
- MZ (SZÚ): referenční koncentrace
- RIVM: TCA
- US EPA: RfC ( $\text{mg}/\text{m}^3$ ), 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  $1 \times 10^{-6}$
- 24 látek
- Zdroj : WHO, SZÚ, RIVM, US EPA

# Referenční koncentrace pro kratší inhalační expozici

---

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



# Vztahy expozice a účinku z epidemiologických studií

---

- RR, OR
- Logistická regrese:

$$\text{RR nebo OR} = e^{\beta \times \Delta C_i}$$

*$\beta$  - regresní koeficient*

*$\Delta C_i$  - změna v koncentraci*

- Výpočet atributivního rizika: úmrtnost, dny s respiračními příznaky, aj.

# BEZPRAHOVÝ ÚČINEK

---

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

# Klasifikace karcinogenity IARC

<b>1</b>	Karcinogenní pro člověka
<b>2A</b>	Pravděpodobně karcinogenní pro člověka
<b>2B</b>	Možná karcinogenní pro člověka
<b>3</b>	Nelze klasifikovat
<b>4</b>	Pravděpodobně není karcinogenní pro člověka

# Klasifikace karcinogenity US EPA

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

# **Klasifikace karcinogenity 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 =  $\text{SF} \times 1/70 \text{ kg} \times 2 \text{ L}/\text{d} \times 10^{-3}$



# Vztah referenčních hodnot a úředních limitů

---

- **Referenční hodnota** je odvozena výhradně ze zdravotních podkladů jako bezpečná úroveň expozice - *slouží jako návrh 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*

# Základní informace k limitům

---

- **Doporučení – návrhy** na základě zdravotních podkladů (HRA) – směrnice WHO (guidelines):
  - *Guidelines for Drinking-water Quality, 4th edition, 2011*
  - *Guidelines for Community Noise 1999*
  - *Night noise guidelines for Europe 2009*
  - *Air Quality Guidelines for Europe 2000*
  - *Air Quality Guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide, Global update 2005*
  - *Guidelines for indoor air quality: selected pollutants 2010*
- **Závazné limity:**
  - *Vyhláška č. 252/2004 Sb. – limity pitné vody*
  - *Nařízení vlády č. 272/2011 Sb. – hlukové limity*
  - *Nařízení vlády č. 597/2006 Sb. - imisní limity pro venkovní ovzduší*
  - *Vyhláška č. 6/2003 Sb. – limity pro vnitřní ovzduší*

# Odvození limitů pro pitnou vodu

---

- Látky s prahovým účinkem : TDI/ADI
- Alokace čerpání TDI/ADI pitnou vodou
- Tělesná hmotnost 60 kg
- Denní spotřeba 2 L
- Směrnicová koncentrace - nezávazná
- UF > 1000 = provizorní
- Karcinogeny (A,1B) – koncentrace s rizikem  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$

## **Směrnice (doporučené) imisní koncentrace WHO**

---

- Guidelines WHO – NO<sub>2</sub>, PM, O<sub>3</sub> a SO<sub>2</sub> global updated 2005, ostatní látky – 2. vydání z roku 2000
- Odvozené z NOAEL, LOAEL, BMD a UF
- Směrnice koncentrace pro akutní nebo chronický účinek
- Zohledněn i čichový práh (30minutová k.)
- Karcinogeny (A,1B) – UCR

# Imisní limity pro ochranu zdraví (venkovní ovzduší)

---

- suspendované částice PM<sub>10</sub>
- suspendované částice PM<sub>2,5</sub>
- oxid dusičitý NO<sub>2</sub>
- oxid siřičitý SO<sub>2</sub>
- oxid uhelnatý CO
- benzen
- benzo(a)pyren\*
- troposférický ozon O<sub>3</sub>
- olovo Pb, arzen As\*, kadmium Cd\*, nikl Ni\*

# Suspendované částice (PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub>)

---

- **Imisní limity:**
  - 50 µg/m<sup>3</sup> - 24hod. průměr PM<sub>10</sub> (36. den)
  - 40 µg/m<sup>3</sup> - roční průměr PM<sub>10</sub>
  - 25 µg/m<sup>3</sup> - roční průměr PM<sub>2,5</sub>
- **Směrnice WHO:**
  - 50 µg/m<sup>3</sup> - 24hod. průměr PM<sub>10</sub> (4.den)
  - 20 µg/m<sup>3</sup> - roční průměr PM<sub>10</sub>
  - 10 µg/m<sup>3</sup> - roční průměr PM<sub>2,5</sub>
  - PM<sub>10</sub> po přepočtu z PM<sub>2,5</sub> (poměr 0,5 – u nás cca 0,7)
  - Využití jako referenční koncentrace ???

## Zdravotní riziko imisí PM<sub>10</sub> (30 µg/m<sup>3</sup>) – atributivní riziko za 1 rok pro 5000 obyvatel

<b>Celková úmrtnost</b>	
Počet úmrtí u populace ve věku nad 30 let	<b>3</b>
YOLL (souhrnný počet let ztráty života)	<b>30</b>
<b>Nemocnost - celá populace</b>	
Hospitalizace pro srdeční onemocnění	<b>0</b>
Hospitalizace pro respirační onemocnění	<b>1</b>
<b>Nemocnost - dospělí</b>	
Nové případy chronické bronchitis	<b>1</b>
Počet dní s příznaky u chronických nemocných	<b>2310</b>
Počet dní s léčbou u astmatiků	<b>244</b>
Počet dní s omezenou aktivitou	<b>3170</b>
<b>Nemocnost - děti</b>	
Počet dní s respiračními příznaky	<b>1340</b>
Počet dní s léčbou u astmatických dětí:	<b>19</b>

# Limity pro pracovní prostředí

---

- Vycházejí z NOAEL nebo LOAEL, ale s malými faktory nejistoty (homogenní zdravá dospělá populace)
- Zdravotně zdůvodněný návrh:
  - TLV(Threshold limit value) ACGIH
  - nebo REL (Reference exposure level) NIOSH
- Časově vážený průměr pro 8 hodin denně 5 dní v týdnu - bez nepříznivých účinků u většiny pracovníků
- Úřední limit – PEL (permissible exposure level), event. STEL (short term exposure limit)
- ČR: PEL (přípustný expoziční limit), event. NPK-P (nejvyšší přípustná koncentrace)



# ZDROJE DAT – WHO a EU

---

- Guidelines WHO
- Zprávy pracovních skupin a dokumenty WHO a Evropské komise (Position paper)
- RIVM: Re-evaluation of human–toxicological maximum permissible levels, 2001
- IARC: Monographs Database on Carcinogenic Risks to Humans
- IPCS/WHO: Environmental Health Criteria (EHC), Concise International Chemical Assessment Documents (CICADs)
- EK: European Union Risk Assessment Reports
- JECFA FAO/WHO: monographs (ADI)

# ZDROJE DAT - USA

---

- US EPA: databáze IRIS
- ATSDR: Toxicological Profiles
- California EPA/OEHHA: REL
- US EPA: Risk-Based Concentration Table
- TERA-ITER databáze

## III. Hodnocení expozice

---

- Velikost, intenzita, frekvence a doba trvání expozice
- Exponovaná populace – rizikové skupiny
- Expozice → dávka
- Přímé a nepřímé metody hodnocení expozice (expoziční scénář)
- Výpočet dávky – expoziční faktory :  
$$ADD = C \times IR \times EF \times ED / BW \times AT$$
- Kombinace expozičních cest
- Ověření zátěže z prostředí: biologický monitoring

## III. Charakterizace rizika

---

- Vyhodnocení a syntéza informací z předchozích kroků  $\Rightarrow$  popis podstaty, významnosti a míry rizika
- Uvedení a zhodnocení nejistot, kterými je hodnocení rizika zatíženo
- Nemusí být vždy kvantitativní, někdy je reálná jen kvalitativní charakterizace (co může hrozit, komu a proč)

# Charakterizace rizika prahového účinku

---

- Kvocient nebezpečí (HQ)

$$\text{HQ} = \frac{\text{ADDo}}{\text{RfDo}} \text{ resp. } \frac{\text{Cair}}{\text{RfC}}$$

- Index nebezpečí (HI) = součet HQ (aditivní účinky)
- Pro akutní nebo chronickou expozici

# Směsi látek s aditivním účinkem

---

- PCDD/PCDF – toxický ekvivalent (TEQ)  
2,3,7,8 -TCDD
- Faktory ekvivalentní toxicity (TEF)
- TEF 2,3,7,8–TCDD = 1
- I toxické kongenery PCB
- Systém TEF WHO 2005
- PAU – TEQ BaP (karcinogenní účinek)

# HQ (HI) - Přijatelná míra rizika

---

- Zdravotní riziko nehrozí:  $HQ(HI) < 1$
- Konzervativní přístup:  $HQ(HI) < 0,5$
- Riziko nelze vyloučit:  $HQ(HI) \geq 1$
- HQ není ukazatel pravděpodobnosti, jde pouze o odhad, nelze stanovit, kdy potenciální riziko přechází ve skutečné

# Charakterizace rizika bezprahového účinku

---

- Zvýšení individuální celoživotní pravděpodobnosti vzniku nádoru (Individual lifetime cancer risk)

$$\text{ILCR} = \text{LADD} \times \text{CPS} \text{ nebo } \text{C} \times \text{UCR}$$

- Směs látek:  $\text{ILCR} = \Sigma \text{ILCR}$
- Přijatelná míra karcinogenního rizika v ČR:  $\text{ILCR} = 10^{-6}$



# Margin of exposure (MOE)

---

- $MOE(MOS) = \frac{NOAEL (BMD)}{ADD}$
- Snadná pochopitelnost pro laiky
- Žádný faktor nejistoty
- MOE=100 je hraniční

# Výstupy kvantitativní charakterizace rizika

---

- Kvocient nebezpečí (HQ), příp. index nebezpečí (HI) = součet HQ
- Ukazatele atributivního rizika: zvýšení úmrtnosti, počty akutních hospitalizací, prostonaných dní, dní s léčbou, s omezenou aktivitou, procento lidí obtěžovaných a rušených hlukem, apod.
- ILCR
- MOE
- DALY = YOLL + YLD

# Kvalitativní charakterizace rizika

---

- Riziko infekčních onemocnění z kontaminované vody a potravin
- Riziko hluku – hudební produkce, stacionární zdroje hluku
- Rizika z pitné vody - kde nejsou dostatečně známé vztahy dávky a účinku, nebyla prokázána kauzalita, ale existují věrohodné hypotézy (Al x Alzheimerova nemoc, Mn x neurotoxicita)
- Rizika z ovzduší - bioaerosoly

## Screeningový odhad rizika – akutní účinek – spalovna PDO

Látka	1hod ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Ref.koncentrace ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Podíl 1hod/ref.k.	Pozn. k referenční hodnotě
Chlorovodík	0,80	750	0,001	1hod. GV – UK
Fluorovodík	0,16	160	0,001	1hod. GV – UK
Kadmium	0,003	10	0,0003	1/10 AEGL-1 (1hod.) US EPA
Thalium	0,003	5	0,0006	1/100 NPK-P ČR
Rtuť	0,002	0,6	0,003	Akutní 1hod. REL CalEPA
Antimon	0,04	15	0,003	1/100 NPK-P ČR
Arsen	0,04	0,2	0,2	Akutní 1hod. REL CalEPA
Olovo	0,04	2	0,02	1/100 NPK-P ČR
Chrom <sup>III</sup>	0,04	5	0,008	Subakutní MRL ATSDR
Chrom <sup>VI</sup>	0,04	0,3	0,13	Subakutní MRL ATSDR
Kobalt	0,04	1	0,04	1/100 NPK-P ČR
Měď	0,04	100	0,0004	Akutní 1hod. REL CalEPA
Mangan	0,04	0,17	0,24	Akutní 8hod. REL Cal EPA
Vanad	0,04	0,8	0,05	Akutní MRL ATSDR
Nikl	0,04	6	0,007	Akutní 1hod. REL Cal EPA
Cín	0,04	40	0,001	1/100 NPK-P ČR

## Screeningový odhad rizika – chronický účinek – spalovna PDO

Látka	Rp ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Ref.koncentrace ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Podíl Rp/Ref.h.	Pozn. k referenční. hodnotě
HCL	0,012	9	0,001	Chron. REL CalEPA
HF	0,002	1	0,002	GV WHO
Kadmium	0,00005	0,005	0,01	GV WHO
Thalium	0,00005	1	0,00005	1/100 PEL ČR
Rtuť	0,00004	0,2	0,0002	TC WHO
Antimon	0,0006	0,2	0,003	RfC US EPA (IRIS)
Arsen	0,0006	0,00066	0,91	Riziko $10^{-6}$ dle UCR WHO
Olovo	0,0006	0,5	0,001	GV WHO
Chrom <sup>III</sup>	0,0006	6	0,0001	TCA WHO 2009
Chrom <sup>VI</sup>	0,0006	0,000025	24	Ref. konc. MZ ČR (dle UCR WHO)
Kobalt	0,0006	0,1	0,006	TC WHO
Měď	0,0006	1	0,0006	TCA RIVM
Mangan	0,0006	0,15	0,004	Ref. konc. MZ ČR
Nikl	0,0006	0,0026	0,23	Riziko $10^{-6}$ dle UCR WHO
Vanad	0,0006	1	0,0006	Ref. konc. MZ ČR
Cín	0,0006	20	0,00003	1/100 PEL ČR
PCDD/F	1,2E-10	6,4E-08	0,002	RBC US EPA (TCDD)