



OPERAČNÍ PROGRAM  
LIDSKÉ ZDROJE  
A ZAMĚSTNANOST

# Základy HRA, praxe v hodnocení rizik z pitné vody

MUDr. Bohumil Havel  
KHS Pardubice



OPERAČNÍ PROGRAM  
LIDSKÉ ZDROJE  
A ZAMĚSTNANOST

PODPORUJEME  
VAŠI BUDOUCNOST  
[www.esfcr.cz](http://www.esfcr.cz)

# Základní etapy procesu HRA

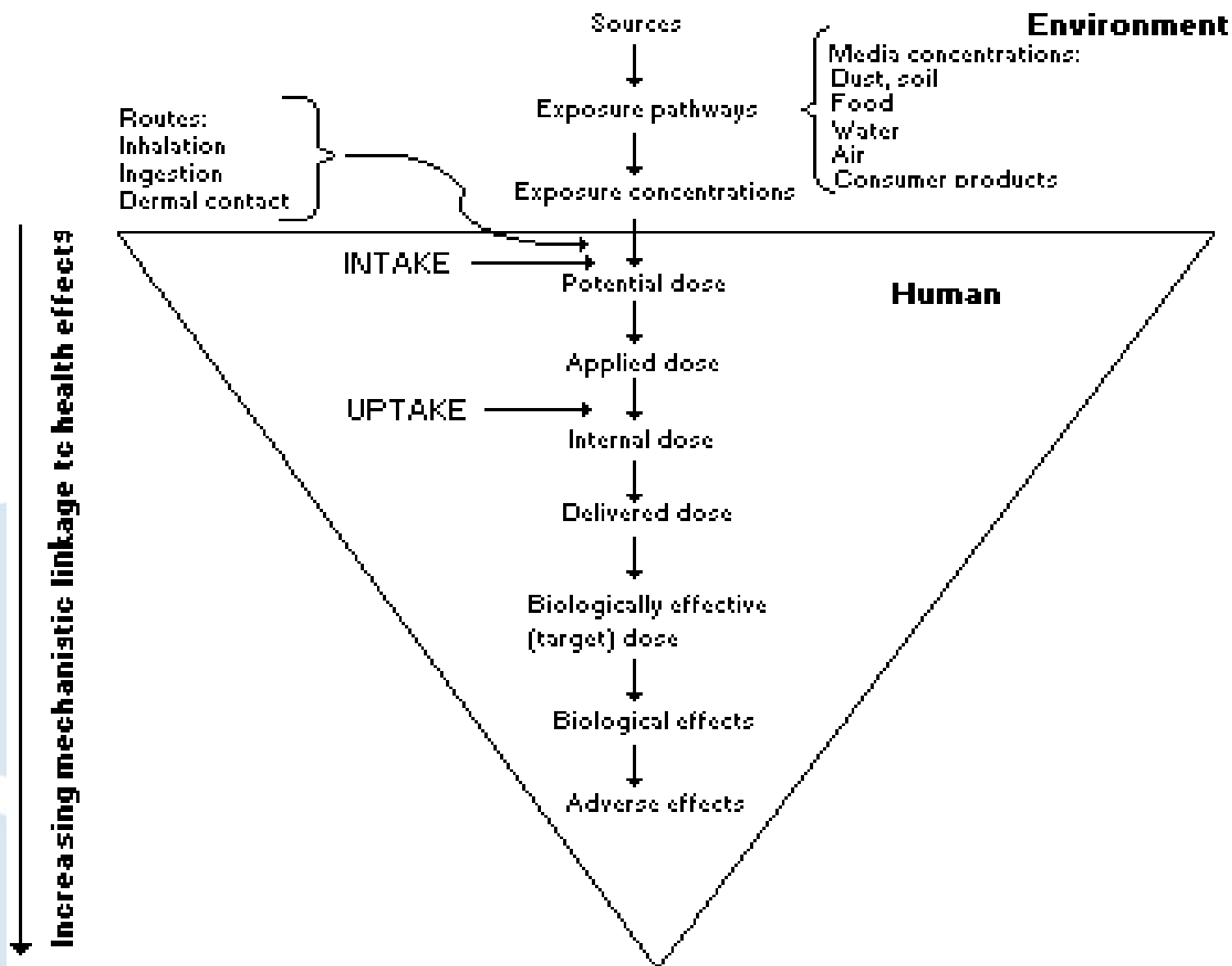
- Identifikace agens a jejich nebezpečnosti
- Vztah dávky a účinku (charakterizace nebezpečnosti)
- Hodnocení expozice
- Charakterizace rizika – podklad pro řízení rizika

# 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.)

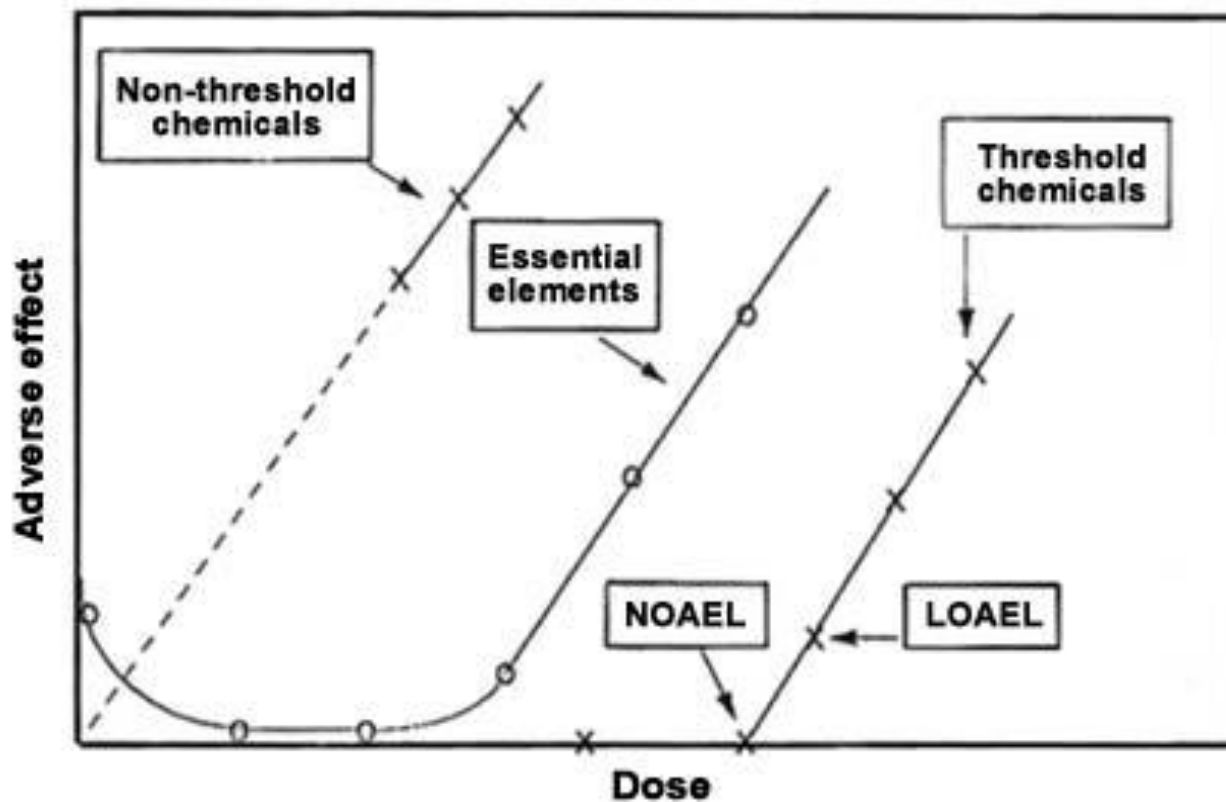


**Fig. 2. Environmental health paradigm showing the role of exposure (adapted from Sexton et al. (1995) and IPCS (1993))**

# Podklady k odvození referenční dávky nebo koncentrace (prahový účinek)

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

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



# 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)

- 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 dávky pro chronický perorální příjem (mg/kg/den)

- WHO
  - ADI/TDI (acceptable/tolerable daily intake)
  - PTWI, PTMI (kumulativní látky)
- RIVM – TDI
- US EPA – RfDo
- IOM – UL
- 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)

# 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

# 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

# Referenční hodnoty pro bezprahový účinek

- Údaj udávající míru karcinogenního potenciálu látky (celoživotní zvýšení pravděpodobnosti vzniku nádoru)
- Odvození - extrapolace zjištěného vztahu do oblasti nízkých dávek – prakticky neověřitelné
  - Faktor směrnice (CSF)
  - Jednotka karcinogenního rizika (UCR) pro pitnou vodu nebo ovzduší

# Vztah referenčních hodnot a úředních limitů

- **Referenční hodnota** je odvozena výhradně ze zdravotních podkladů jako bezpečná úroveň expozice – ***může sloužit jako zdravotní 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*
  - *Zákon č. 201/2012 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
- Směrnice koncentrace - nezávazná
- $UF > 1000 =$  provizorní
- Karcinogeny (1, 2A) – koncentrace s rizikem  $10^{-4}, 10^{-5}, 10^{-6}$

# 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

# IV. 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 - prahové účinky

- Koeficient nebezpečnosti (HQ)

$$HQ = \frac{ADD_o}{RfD_o} \text{ resp. } \frac{C_{air}}{RfC}$$

- Index nebezpečnosti (HI) = součet HQ (aditivní účinky)
- Ukazatele atributivního rizika na základě vztahů z epid. studií (úmrtnost, nemocnost, procento obyvatel rušených hlukem, ...)

# 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 - bezprahové účinky

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

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

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

# Kvalitativní charakterizace rizika

- Riziko infekčních onemocnění z kontaminované vody
- Riziko hluku – hudební produkce, stacionární zdroje hluku
- Rizika z pitné vody - kde nejsou dostatečně známe vztahy dávky a účinku, nebyla prokázána kauzalita, ale existují věrohodné hypotézy (Al x Alzheimerova nemoc, Mn x neurotoxicita)
- Rizika z ovzduší – bioaerosoly, PCDD/PCDF ve vztahu k potravnímu řetězci



# Praktické poznámky – rizika z pitné vody

- Prvořadé je epidemiologické riziko:
  - průnik splaškové a užitkové vody
  - komunikace zdroje s vodotečí
  - přístup cizích osob nebo zvířat
  - klimatické vlivy - tání sněhu, srážky, sucho
  - výpadky úpravy vody

# Mikrobiologické ukazatele

- *Escherichia coli* – *citlivý indikátor čerstvého fekálního znečištění !!!*
- *Enterokoky* – *více odolný indikátor fek. znečištění*
- *Clostridium perfringens* – *velmi odolný indikátor staršího fek. znečištění, u upravené vody indikuje sníženou účinnost filtrace a možnou přítomnost virů a prvoků*

# Mikrobiologické ukazatele

- Koliformní bakterie – *spíše jen indikátor účinnosti úpravy vody a desinfekce nebo druhotného pomnožování bakterií v rozvodech, žijí běžně i v půdě, většina nepatogenních*
- Počty kolonií při 22-36°C – *provozní indikátor, účinnost filtrace a dezinfekce vody a stavu rozvodné sítě, za vhodných podmínek se množí ve vodě*

# Hodnocení výsledku rozboru

- Zdravotní význam limitovaného ukazatele
- Znalost systému zásobování vodou – možné příčiny zhoršené kvality vody
- Předchozí výsledky – neobvyklost nálezu
- Kontext k ostatním ukazatelům, příp. doplnění
- Využití vody – u stravovacích provozů hlavně riziko infekce
- Akutní riziko chem. ukazatelů:  $\text{NO}_3$ , Cu,  $\text{SO}_4$

# Riziko chemických látek

- Podstatou HRA je porovnání vypočtené dávky z vody (popř. i z potravy) s referenční dávkou pro perorální příjem (mg/kg/den):
  - WHO – ADI/TDI
  - RIVM – TDI
  - Jiné (PTWI, UL)
  - US EPA – RfDo
- Výběr ref. hodnot: **AN 16/04 VERZE 3**  
***Autorizační návod k hodnocení zdravotního rizika expozice chemickým látkám v pitné vodě (SZÚ 20.9.2011)***

# Hodnocení expozice z pitné vody

- Expoziční scénář :
  - Veřejný vodovod – trvalá expozice u celého spektra populace
  - Zdroj pro školu, učiliště – žáci, personál, školník
  - Zdroj pro rek.zařízení – hosté, personál, správce
  - Zdroj pro podnik – zaměstnanci
- Expoziční cesty: u těkavých látek i inhalační a dermální (THM, chlor. uhlovodíky)
- Jiné cesty příjmu – dietární
- Citlivé skupiny populace – kojenci, děti, těhotné ženy, nemocní
- Vyšší spotřeba – těžce pracující, sportovci, chovanci v ústavech

# Výpočet průměrné denní dávky

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

- 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 (ADD<sub>0</sub> - EDx365)

# IR podle AN 16/04 verze 3

Kojenci do 3 M .....	0,75 l/den
Kojenci 3 – 11,99 M .....	1,0 l/den
Děti 1 – 3,99 roky .....	0,95 l/den
Děti 4 – 10,99 let .....	1,2 l/den
Adolescenti 11 – 14,99 let .....	1,4 l/den
Adolescenti 15 – 17,00 let .....	1,7 l/den
Dospělí .....	2,0 l/den



# BW podle antropologického průzkumu děti a mládeže 2001 - příklady

Kojenci 3 – 11,99 m .....	8,1 kg
Děti 1 – 1,99 r .....	11,2 kg
Děti 2 – 2,99 r .....	14,0 kg
Děti 3 – 3,99 r .....	16,0 kg
Děti 1 – 3,99 r .....	13,7 kg
Děti 7 – 7,99 r.. .....	26,6 kg
Děti 10 – 10,99 r.. .....	34,7 kg

<http://www.szu.cz/publikace/6-celostatni-antropologicky-vyzkum-deti-a-mladeze-2001>



evropský  
sociální  
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



OPERAČNÍ PROGRAM  
LIDSKÉ ZDROJE  
A ZAMĚSTNANOST

PODPORUJEME  
VAŠI BUDOUCNOST  
[www.esfcr.cz](http://www.esfcr.cz)

# Výjimky z kvality pitné vody - podmínka EK

Osobám, které by podle hodnocení zdravotních rizik mohly být konzumací méně kvalitní vody ohroženy na zdraví, musí být zajištěna dodávka vody, která svou kvalitou odpovídá vodě pitné podle vyhlášky č. 252/2004 Sb.

# Co je podstatné pro určení ohrožené populace

- Použitá koncentrace látky ve vodě
- Volba věkových skupin - spotřeba vody ve vztahu k tělesné hmotnosti
- Zohlednění dietárního příjmu
- Hraniční hodnota HQ = 1 nebo 0,5
- Zohlednění i inhalační a dermální cesty

# DUSIČNANY ( $\text{NO}_3^-$ )

- KRITICKÝ ÚČINEK – REFERENČNÍ DÁVKA:
  - AKUTNÍ – ADMK – RfD US EPA
  - CHRONICKÝ – systémová toxicita u zvířat – ADI WHO
- Výpočet z maximální i průměrné koncentrace
- NEJISTOTY:
  - chronická toxicita pro člověka (strumigen, DM 1. typu) ?
  - karcinogenita (nitrosaminy) ?
  - reprodukční a vývojová toxicita ?
- Nové informace - IARC 2010, WHO 2012
- Předběžná opatrnost - HQ 0,5 pro těhotné ženy

# **$NO_3$ - HQ pro chronický účinek**

<i>Věková skupina</i>	<i>60 mg/l</i>	<i>70 mg/l</i>	<i>80 mg/l</i>	<i>90 mg/l</i>
<i>Kojenci 3-12měsíců</i>	<i>2,0</i>	<i>2,3</i>	<i>2,7</i>	<i>3,0</i>
<i>Děti 1 - 3 roky</i>	<i>1,1</i>	<i>1,3</i>	<i>1,4</i>	<i>1,6</i>
<i>Děti 4 - 5 let</i>	<i>1,0</i>	<i>1,1</i>	<i>1,3</i>	<i>1,4</i>
<i>Děti 6 - 7 let</i>	<i>0,7</i>	<i>0,9</i>	<i>1,0</i>	<i>1,1</i>
<i>Děti 8 – 9 let</i>	<i>0,6</i>	<i>0,7</i>	<i>0,8</i>	<i>0,9</i>
<i>Těhotné ženy</i>	<i>0,5</i>	<i>0,5</i>	<i>0,6</i>	<i>0,7</i>
<i>Kojící matky</i>	<i>0,7</i>	<i>0,8</i>	<i>0,9</i>	<i>1,0</i>

# MANGAN (Mn)

- KRITICKÝ ÚČINEK – REFERENČNÍ DÁVKA:
  - CHRONICKÝ – neurotoxicita ? – TDI WHO
- Výpočet z průměrné koncentrace
- NEJISTOTY:
  - neurotoxicita při příjmu Mn z pitné vody (děti)
  - cesty expozice z pitné vody – míra vstřebávání, inhalace ?
- NOVÉ INFORMACE (kanadská studie 2010):
  - významný vztah pro Mn v pitné vodě a IQ u školních dětí již kolem 0,2 mg/l a zřejmě mnohem vyšší vstřebávání z pitné vody než z potravy !!
- Zohlednit i dietární příjem Mn
- Předběžná opatrnost - HQ 0,5 u dětí

# OLOVO (Pb)

- **KRITICKÝ ÚČINEK:** bezprahový - vztažná dávka (BMD):
  - Těh.ženy, děti – vývojová neurotoxicita
  - Dospělí – zvýšení TK, nefrotoxicita
- **NOVÉ INFORMACE (EFSA 2010,WHO 2011):**
  - Zrušení dosavadní PTWI, potenciální riziko u dětí a těh. žen, ani doporučený prozatímní limit 10 µg/l není zcela bez rizika
- **NEJISTOTY:** skutečný příjem z vody v domech se starými olověnými přípojkami a rozvody

# Vztažná dávka EFSA 0,5 µg/kg/den a přívod olova z pitné vody – veřejný vodovod

<i>Průměrná denní dávka olova z pitné vody (µg/kg/den) - veřejný vodovod</i>							
	<i>CW - koncentrace olova ve vodě (µg/l)</i>						
<i>Věková skupina</i>	<i>1,0</i>	<i>2,5</i>	<i>5</i>	<i>10</i>	<i>15</i>	<i>20</i>	<i>25</i>
<i>Děti 3-3,99 roky</i>	<i>0,06</i>	<i>0,14</i>	<i>0,28</i>	<i>0,57</i>	<i>0,85</i>	<i>1,14</i>	<i>1,42</i>
<i>Děti 6-6,99 let</i>	<i>0,05</i>	<i>0,12</i>	<i>0,24</i>	<i>0,48</i>	<i>0,72</i>	<i>0,96</i>	<i>1,20</i>
<i>Adolesc. 15-15,99 let</i>	<i>0,03</i>	<i>0,07</i>	<i>0,13</i>	<i>0,27</i>	<i>0,40</i>	<i>0,54</i>	<i>0,67</i>
<i>Těhotné ženy</i>	<i>0,03</i>	<i>0,07</i>	<i>0,15</i>	<i>0,29</i>	<i>0,44</i>	<i>0,58</i>	<i>0,73</i>



# Vztažná dávka EFSA 0,5 µg/kg/den a přívod olova z pitné vody ve škole (0,5 l/den)

<i>Průměrná denní dávka olova z pitné vody (µg/kg/den) - škola</i>						
	<i>CW - koncentrace olova ve vodě (µg/l)</i>					
<i>Věková skupina</i>	<i>2,5</i>	<i>5</i>	<i>10</i>	<i>15</i>	<i>20</i>	<i>25</i>
<i>MŠ (děti 3-3,99 roky)</i>	<i>0,05</i>	<i>0,10</i>	<i>0,20</i>	<i>0,31</i>	<i>0,41</i>	<i>0,51</i>
<i>ZŠ (děti 6-6,99 let)</i>	<i>0,03</i>	<i>0,07</i>	<i>0,14</i>	<i>0,21</i>	<i>0,27</i>	<i>0,34</i>
<i>SŠ (adolesc. 15-15,99 let)</i>	<i>0,01</i>	<i>0,03</i>	<i>0,05</i>	<i>0,08</i>	<i>0,11</i>	<i>0,14</i>
<i>Těhotné ženy (personál)</i>	<i>0,01</i>	<i>0,02</i>	<i>0,05</i>	<i>0,07</i>	<i>0,10</i>	<i>0,12</i>

# Konzultace k HRA - kontakt

KHS Pardubického kraje

ú.p. Svitavy

[bohumi.havel@khspce.cz](mailto:bohumi.havel@khspce.cz)

461 533 402, 602 482 404



OPERAČNÍ PROGRAM  
LIDSKÉ ZDROJE  
A ZAMĚSTNANOST

PODPORUJEME  
VAŠI BUDOUCNOST  
[www.esfcr.cz](http://www.esfcr.cz)