

## Generelle prinsipper i humantoksikologisk risikovurdering

Jan Alexander  
Nasjonalt folkehelseinstitutt  
BIO 4530- Regulatorisk toksikologi  
26. april 2004

**RISIKO** = sannsynligheten for at en negativ helseeffekt skal oppstå

### Risiko-analyse

- En metode for å vurdere eksisterende kunnskap for å kunne gjennomføre tiltak slik at risiko for skade og sykdom kan reduseres.
- Sikre:
  - Klar rollefordeling
  - Åpen prosess

### Kjemikalierisiko i et medisinsk perspektiv

- Diagnose
    - Beregn sannsynligheten for at et kjemikalie ved en spesifikk eksponering forårsaker en viss skade
- RISIKOVURDERING
- Terapi
    - Er det nødvendig å gjøre noe?
      - Begrense eksponeringen
      - Opplyse om risikoen
      - Forebygge skadene
      - Redusere skadene
- RISIKOHÅNTERING

### Risikoanalyse



### Elementer i toksikologisk risikovurdering

- Eksponeringsvurdering (*Exposure assessment*)
  - Hvilken eksponering for kjemikallet foreligger eller kan forventes?
- Helsefareidentifisering (*Hazard identification*)
  - Hva slags helseskade kan stoffet utløse?
- Helsefarekarakterisering (*Hazard characterisation*)
  - Hvilken sammenheng er det mellom dose og hyppighet av helseskade?
- Risikokarakterisering (*Risk characterisation*)
  - Hva er sannsynligheten for og konsekvensene av den helseskadelige effekten ved den aktuelle eksponeringen?

### Gjennomføring av risikovurdering

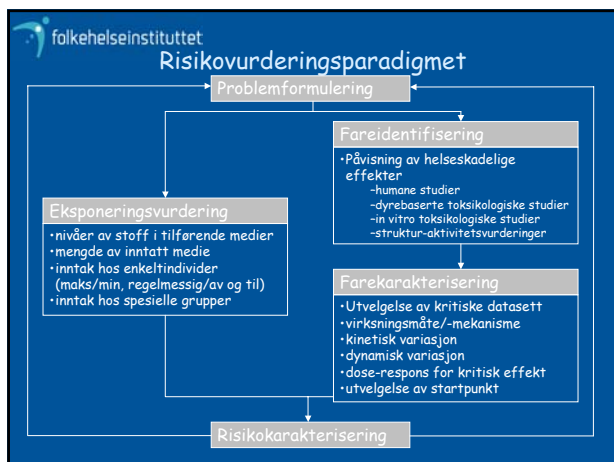
- Kognitive metoder
- Hjelpemidler
  - Statistikk
  - Matematiske metoder
  - Ekspertbedømmelse
- Resultat
  - Type skade
  - Sannsynlighet
  - Ikke-akseptabel/akseptabel eksponering

## Faktorer som påvirker risikovurdering

- Type og bruk av kjemikaliet - nytteverdi
- Risikoppfatning (*risikopersepsjon*)
- Data
  - Toksisitet (effekt, dose, mekanisme)
  - Eksponering (eksponeringsvei, grad, varighet)
- Bedømminger
  - Kunnskap og erfaring
  - Synspunkter og holdninger
  - Ansettelsesforhold

## Forhold som kjennetegner risikovurdering

- Sammenstilling og gjennomgang av data
- Vurdering og evaluering
- Prediksjon og konkludering
- Kunst, vitenskap eller avansert synsing?



## Problemformulering - I

### Generelle problemstillinger

- Er en risikovurdering nødvendig
- Hvem skal delta i risikovurdering og risikohåndtering
- Hvorledes vurderingen vil gi nødvendig informasjon som grunnlag for tiltak i risikohåndtering
- Om det er tilgjengelige data for å sette i gang en risikovurdering
- Hvilke ressurser er tilgjengelige for prosessen
- Hva er tidsplanen for å gjennomføre vurderingen

## Problemformulering - II

### Spesifikk informasjon som må innhentes

- En detaljert oppstilling av forutgående kunnskap
- Hvilke individer/befolkningsgrupper som er i fokus for vurderingen
- Hvilke geografiske områder skal dekkes, eller hvilke forbrukersituasjoner
- Hvilke eksponeringsveier er relevante
- Hvilke helseutfall skal vurderes

## Problemformulering - III

### Forutgående kunnskap om stoffet

- Kilde til kjemikaliet
- Opplysninger om bruk og omsetning, forekomst
- Kjemisk identitet, karakterisering, spesifisering
- Påvirkning ved eventuell bearbeiding
- Påvirkning ved transport og lagring

### Forutgående kunnskap om mulige effekter

- Kvalitative forhold
- Kvantitative forhold
- Sannsynlige effekter

## Eksponeeringsvurdering - I

### Eksponeeringsmedier

- Luft
- Drikkevann/badevann
- Mat
- Jord

### Eksponeeringsveier

- Innånding
- Inntak gjennom munnen
- Opptak via hud og slimhinner
- Spesielle veier (injeksjon, implantasjon)

## Eksponeeringsvurdering - II

*Dosen er mengden stoff på virkningsstedet*  
 - som oftest umulig å bestemme

### Dosemåli:

- Ekstern dose eller tilført dose
  - Mengde kjemikalie tilgjengelig ved absorpsjonsbarrieren (mage-tarmkanal, lunge, hud)
- Intern dose eller absorbert dose
  - Mengde kjemikalie absorbert og tilgjengelig for interaksjon med biologisk viktige reseptorer
- Måldose eller biologisk effektiv dose
  - Mengde kjemikalie på virkningsstedet
- Aggregert dose
  - Totaldose fra alle eksponeeringsveier for et enkeltstoff
- Kumulativ dose
  - Totaldose for en gruppe stoffer som har samme virkningsmekanisme

## Eksponeeringsvurdering - III

### Kvantifisering av eksponeering

*Eksponeering er et dose-tidsintegral*

- Direkte måling av konsentrasjoner i medier med beregning av tilført mengde i forhold til kroppsvekt/-areal og tid
- Eksponeeringsscenarioer
- Biomonitorering
- Eksponeeringsmodeller

## Eksponeeringsvurdering - IV

### Aktuelle biologiske doseindikatorer

- Konsentrasjon av utgangsstoffet i biologiske vev og væsker (blod, urin, utåndingsluft, hår, fettvev)
- Konsentrasjon av stoffets metabolitter i biologiske vev og væsker
- Biologisk effekt som resultat av eksponeering til stoffet (f.eks. alkylert hemoglobin eller enzyminduksjon)
- Mengden av stoffet eller dets metabolitter bundet til mål molekyler

## Eksponeeringsvurdering - V

- Hvilke eksponeeringssituasjoner foreligger (yrke, forbruker, indirekte via miljøet, kombinert, interaksjonsmuligheter)?
- Hvilken grad av eksponeering foreligger (konsentrasjon i luft, mat, drikke, direkte på hud)?
- Hvor ofte skjer eksponeeringen (engangs, flergangs)?
- Hvor lenge varer eksponeeringen (kortvarig, langvarig)?
- Hvem eksponeres (enkeltindivider, liten gruppe, alle, spesielle grupper)?
- Hva karakteriserer den eksponerte gruppen (alder, kjønn, spesielt høy eksponeering, følsom på grunn av sykdom eller ernæringsmangel)?
- Hva er den interne dosen, hva er måldosen?

## Fareidentifisering - I

- Humanstudier
  - Epidemiologiske studier (befolkningsstudier)
  - Kliniske studier (eksperimentelle studier)
  - Humane celler, vev m.m.
- Dyreeksperimentelle (toksikologiske) studier
  - Kortere tidsstudier med dyr
  - Langtidsstudier med dyr
  - Studier med celler, vev, organer m.m. fra dyr
- Struktur-aktivitetsrelasjoner (SAR)
  - Kvalitative data
  - Kvantitative modeller (QSAR)

## Fareidentifisering - II

- Kan kjemikaliet utløse akutt forgiftning?
- Kan kjemikaliet virke irriterende eller etsende på hud og slimhinner?
- Kan kjemikaliet utløse hud- eller luftveisallergi?
- Kan kjemikaliet utløse funksjonelle og/eller strukturelle skader ved gjentatt eksponering?
- Kan kjemikaliet utløse kreft?
- Kan kjemikaliet føre til genetiske skader i kropps- og kjønnsceller?
- Kan kjemikaliet føre til reproduksjonsskader (misdannelser, skader på formeringsevne, utviklingsskader)?

## Farekarakterisering - I

### Dose - effekt vs. dose - respons

#### Dose - effekt

- Beskriver sammenhengen mellom dose og graden av effekt eller ulike effekter i et individ

#### Dose - respons

- Beskriver sammenhengen mellom dose og hyppighet av en gitt effekt i en populasjon
- For kreft er effekten uavhengig av dose i motsetning til de fleste andre effekter
- Kreft risiko i relasjon til dose uttrykkes som risiko for at karsinogenet utløser hendelse som fører til kreft i en populasjon - mao. en stokastisk hendelse

## Farekarakterisering - II

### Hovedproblemstillinger

- Kvalitative vurderinger av betydningen og relevansen av de forskjellige endepunktene for mennesker
- Kvantitative vurderinger av dose-effekt og dose-respons-sammenhenger og deres anvendelse i forskjellige befolkningsgrupper

## Hva er kritisk effekt?

- Kritisk effekt er den eller de effekter som først inntreer ved økende dose

## Hva er en uønsket ("adverse") effekt?

- Adverse effect:  
change in morphology, physiology, growth, development or life span of an organism which results in impairment of functional capacity or impairment of capacity to compensate for additional stress or increase in susceptibility to harmful effects of other environmental influences. (Expert judgement) (WHO 1994)

## Farekarakterisering - III

### Hovedelementer

- Beskrivelse av dose-respons-sammenhenger for kritiske effekter
- Klarlegging av ekstern vs. intern dose
- Påvisning av den mest følsomme arten og stammen
- Påvisning av mulige artsforskjeller (kvalitativt og kvantitativt)
- Karakterisering av virkningsmåte/virkningsmekanisme
- Ekstrapolering fra høy til lav dose og fra forsøksdyr til mennesker

## Farekarakterisering - IV

- Dersom det foreligger tilfredsstillende data fra mennesker, bruk disse
- Dersom data fra mennesker ikke foreligger, påvise den mest følsomme forsøksdyrarten/-stammen
- Klarlegge virkningsmåten/-mekanismen til kjemikaliet

folkehelseinstituttet **Farekarakterisering - V**

- Beskrive dose-responsammenhenger for de(n) kritiske effekten(e)
- Bestemme om den toksiske respons følger en terskelmodell eller ikke
  - Alle individer i en gitt gruppe har en dose-terstel som må overskrides før den skadelige effekten opptrer
  - Generelle toksiske effekter, ikke-gentoksiske effekter
- Bruke en terskelparameter som startpunkt for den videre farekarakteriseringen
  - Eksempler på terskelparametre:**
  - NOAEL: Nulleffektnivå
  - LOAL: Laveste effektnivå
  - BMD: "Benchmark dosen"

folkehelseinstituttet **Farekarakterisering - VI**

- Dersom effekten ikke følger en terskelmodell
  - Enhver doseøkning medfører en økning i risiko
  - Gentoksiske effekter (kreftutvikling av DNA-skadende stoffer, mutasjoner, arvelige sykdommer)

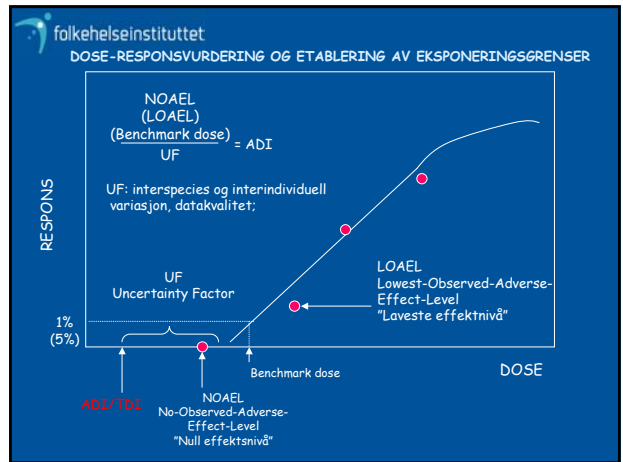
**Beregning av risikospesifikke eksponeringsnivåer**

- Angivelse av tilnærmet sikre eksponeringsnivåer (lavrisikonivå, Virtually Safe Dose (VSD))

folkehelseinstituttet **Farekarakterisering - VII**

For terskeleffekter gjøres en trygghetsvurdering med utgangspunkt i terskelparameter (for eksempel NOAEL)

- Usikkerhetsfaktor brukes for å ta høyde for forskjeller i følsomhet mellom forsøksdyr og mennesker og mellom individer for å komme frem til sikre eksponeringsnivåer
- Sikre eksponeringsnivåer angis som **ADI** (akseptabelt daglig inntak) eller **RfD** (tolerabelt daglig inntak) (Reference dose (RfD) I USA):
  - An estimate of the amount of a substance in food or drinking water, expressed as (mg/kg or ug/kg body weight), that can be ingested daily over a lifetime without appreciable health risk



folkehelseinstituttet **Farekarakterisering - VIII**

**Akseptabelt/Tolerabelt inntak - generelt**

- Påvisning av kritisk effekt
  - Epidemiologiske studier av eksponerte befolkningsgrupper - direkte overføringsverdi
  - Toksikologiske studier av eksponerte forsøksdyr - indirekte overføringsverdi

folkehelseinstituttet **Farekarakterisering - IX**

**Ekstrapolering fra dyr til mennesker**

- Beskriv eventuelle artsforskjeller i virkningen av kjemikaliet (kvalitativt og kvantitativt)
- Vurder mulige variasjon i målorgan-effekter av kjemikaliet hos mennesker
- Vurder andre forhold ved ekstrapoleringen fra det eksperimentelle studiet til mulig human eksponering, for eksempel forskjellige tilførselsveier og høy til lav dose
- Klarlegg likheter og forskjeller i kjemikaliet håndtering mellom forsøksdyr og mennesker
- Vurdere mulig variasjon i kjemikaliet håndtering hos mennesker

folkehelseinstituttet

## Farekarakterisering - X

*Tolerable inntak for terskels effekter*

- Bruk av usikkerhetsfaktorer (UF)
  - Forskjeller i følsomhet mellom dyr og mennesker (rutinemessig x 10)
  - Forskjeller i følsomhet mellom enkeltmennesker (rutinemessig x 10)
  - Datautilstrekkelighet (2-10)
- Utarbeidelse av tolerable inntak (TI)
  - Nulleffektsnivå/benchmark-dose : total usikkerhetsfaktor = tolerabelt inntak (NOEL : UF = TI)
- Utarbeidelse av retningsverdier for human eksponering
  - Fordeling av tolerabelt inntak til de forskjellige inntaksveier og -medier (luft, mat, drikkevann)

folkehelseinstituttet

## Bruk av usikkerhets eller sikkerhetsfaktorer

Usikkerhets- eller sikkerhetsfaktorer blir brukt til å ekstrapolere fra en gruppe testdyr til et gjennomsnittlig menneske og fra gjennomsnittlige mennesker til mulig følsomme undergrupper

folkehelseinstituttet

## 100-GANGERS USIKKERHETSFAKTOR

INTER-SPECIES FORSKJELLER 10-GANGER		INTER-INDIVIDUELLE FORSKJELLER 10-GANGER	
TOKSIKO-DYNAMIKK $AD_{UF}$	TOKSIKO-KINETIKK $AK_{UF}$	TOKSIKO-DYNAMIKK $HD_{UF}$	TOKSIKO-KINETIKK $HK_{UF}$
$10^{0.4}$ 2.5	$10^{0.6}$ 4.0	$10^{0.5}$ 3.2	$10^{0.5}$ 3.2

Kjemikaliespesifikke data kan brukes til å erstatte en rutinemessige usikkerhetsfaktor (UF) med en justeringsfaktor (AF)

folkehelseinstituttet

## ADI = NOEL / USIKKERHETSFAKTOR

Nøyaktigheten avhengig av metodenes kvalitet. Retningslinjer for protokoller og prosedyrer sikrer gode data

Verdien som brukes er avhengig av toksikologisk datagrunnlag og om kritisk effekt har vært studert hos mennesker

folkehelseinstituttet

folkehelseinstituttet

## ARfD - Akutt referansedose - 1

- Inntaket av et plantevernmiddel en enkelt dag kan overskride ADI til en viss grad uten at helse-risikoen øker
- Overskridelser kan forekomme på grunn av variasjoner i restnivåer og matinntak
- For noen stoffer kan imidlertid overskridelser selv i korte perioder føre til en reell risiko for forgiftning hos mennesker
- For slike forbindelser er det fastsatt såkalt akutt referansedose - ARfD

## ARfD - Akutt referansedose - 2

### Definisjon

- Den beregnede mengde av et plantevernmiddel i mat som kan inntas over en kort periode, vanligvis etter ett måltid eller i løpet av en dag, uten at forbrukeren utsettes for vesentlig helseisiko

### Beregning

- ARfD = Nulleffektdose ved korttidsforsøk : usikkerhetsfaktorer
- Vanligvis: ARfD = Nulleffektdose : 100

## Farekarakterisering for karsinogener uten doseterskel for effekt

- Karsinogener som virker via ikke-genetiske mekanismer regner vi med har en doseterskel i likhet med andre toksiske responser
- For karsinogener som virker via gentoksiske mekanismer er det ikke mulig å fastsette en terskelverdi. Både teoretiske overveielser og empiriske data utelukker ikke at det ikke foreligger en terskel for effekt.

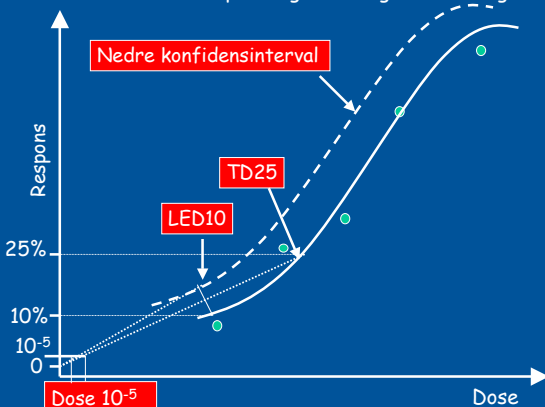
## Eksisterer det en terskelverdi for gentoksiske karsinogener?

- Mange teoretiske betraktninger og empiriske observasjoner i celler, dyr og mennesker kan både tale for og imot at det eksisterer doseterskler for gentoksiske karsinogener.
- Etersom forståelsen av de underliggende prosesser ved kjemisk karsinogenese fortsetter å øke, synes det som det er sterkere holdepunkter for at det eksisterer doseterskler (DNA reparasjon, kontrollert celledød etc)
- Men vi har ikke kunnskap om kurveforløpet i lavdoseområdet, derfor brukes ulike ekstrapoleringsmodeller

## Modeller for ekstrapolering

- Enkle lineære modeller
  - svært få forutsetninger
  - enkle å forstå
  - gir konservative estimater
 Eksempler: TD25, LED10
- Biologisk baserte modeller
  - bygger inn mange biologiske forutsetninger
  - Kan være vanskelige å forstå
 Eksempler:
  - Multiplikativ modell
  - Moolgavkar og Knudson
  - Linearisert flertrinns modell

## Kvantitativ doseekstrapolering av mutagene karsinogener

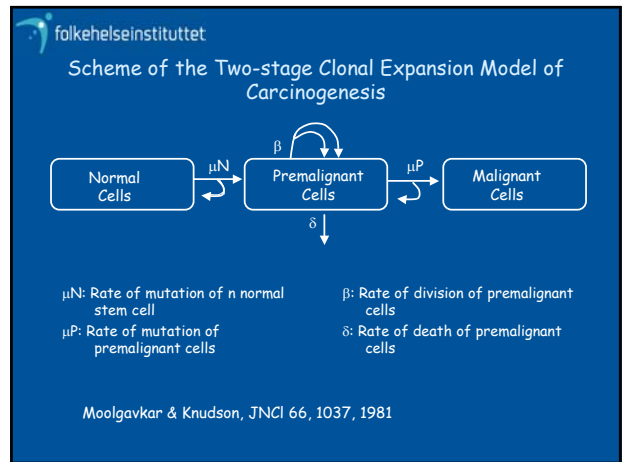
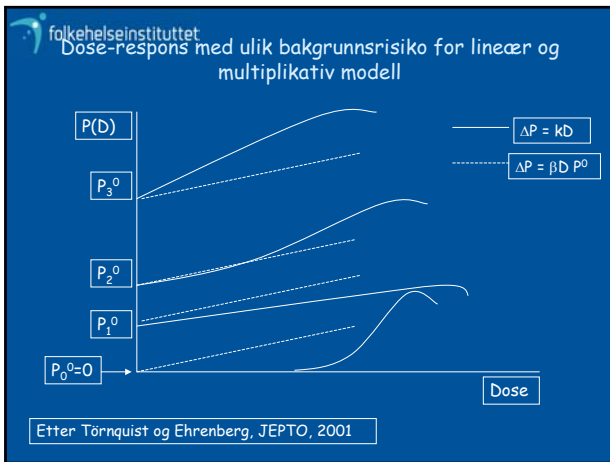


## Multiplikativ modell vs. lineær modell

- En lineær modell forutsetter at risikoen er uavhengig av bakgrunnsrisiko:
 
$$P = P^0 + kD \quad \text{Risiko økning: } P - P^0 = \Delta P = kD$$
- Multiplikativ modell utviklet på bakgrunn av strålingsbiologi og forutsetter at risikøkning er proporsjonal med bakgrunnsrisiko for at en mutert celle skal utvikle kreft:
 
$$P = P^0 (1 + \beta D) \quad \text{Risiko økning: } \Delta P = \beta D P^0$$

Multiplikativ modell impliserer at karsinogenet sees på som en ren initiator og at promosjonsfaktorer opererer på en multiplikativ måte med med eksponeringsinduserte mutasjoner

Multiplikativ modell er svært lite brukt for kjemiske karsinogener. Forutsetter at det ikke er brukt doser av karsinogenet som også har promotoreffekt.



- folkehelseinstituttet  
Risikokarakterisering - I
- Sammenholde eksponeringsscenario med farekarakterisering**
- Er farekarakteriseringen dekkende for den humane eksponeringssituasjon?
  - Er det tilstrekkelige data - Eksempel: dersom gravide er eksponert dekker farekarakteriseringen denne situasjonen?
  - Vurdering av det humane eksponeringsscenarioet med tanke på hvor mye data vil være nødvendig for risikokarakteriseringen
  - Vurdering av om den samlede databasen er tilstrekkelig i forhold til den humane eksponeringen
  - Påvisning av den kritiske effekten(e) og sannsynlig virkningsmåte
  - Er valg av tilnæringsmåte relevant
    - Terskelvurdering
    - Ikke-terskelvurdering

- folkehelseinstituttet  
Risikokarakterisering II
- Ligger eksponeringen over eller under ADI/TDI og i tilfelle hvor meget.
  - Hvis den ligger over, er det mulig å anslå kvantitativ risiko?
  - For karsinogener uten terskeldose, hva er det estimerte risikonivå?

- folkehelseinstituttet  
Risikokarakterisering - III
- Bruk av sikkerhetsmargin - Margin of Safety (MOS)**
- MOS er et verktøy til bruk i risikovurdering
  - Det angir kvotient mellom nulleffektdose (NOAEL) og eksponeringsdose  
 $MOS = NOAEL / Eksponeringsdose$
  - En MOS på mer enn 100 vil generelt indikere at det er tilstrekkelig stor sikkerhetsmargin for at eksponeringen ikke vil representere en helseisiko
  - MOS kan også justeres ved å bygge inn spesifikke data om variasjon i kjemikaliehåndtering i kroppen (toksikokinetikk) og i virkemåte (toksikodynamikk)

- folkehelseinstituttet  
Risikokarakterisering - IV
- Kvantitativ rådgivning til risikohåndterere**
- Et estimat av risiko knyttet til forskjellige eksponeringsnivåer
  - En helse-basert retningsverdi
  - Ratio av NOAEL i eksperimentelle eller epidemiologiske studier, og det beregnede inntak/eksponering hos mennesker, kalt eksponeringsmargin (MOE)
  - Ratio av NOAEL og den virkelige mengde inntak/eksponering hos mennesker, kalt sikkerhetsmargin (MOS)
  - Anbefalte minimum- og maksimuminntak (for eksempel vitaminer og essensielle sporstoffer)



## Risikokarakterisering - V

### Kvalitativ rådgivning til risikohåndterere

- Klassifisering som "ADI not specified"
- Bruksspesifikk godkjenning
- Unngå spesielle produkter
- Unngå spesielle prosesser
- Forandre produksjonsprosesser
- Redusere eksponering til så lavt som rimelig mulig
- Redusere inntak
- Redusere eller unngå inntak hos visse deler av befolkningen

