



Gebruik van biologische monitoring onder REACH

**REACH:
Jongleren met toxicologische kengetallen**

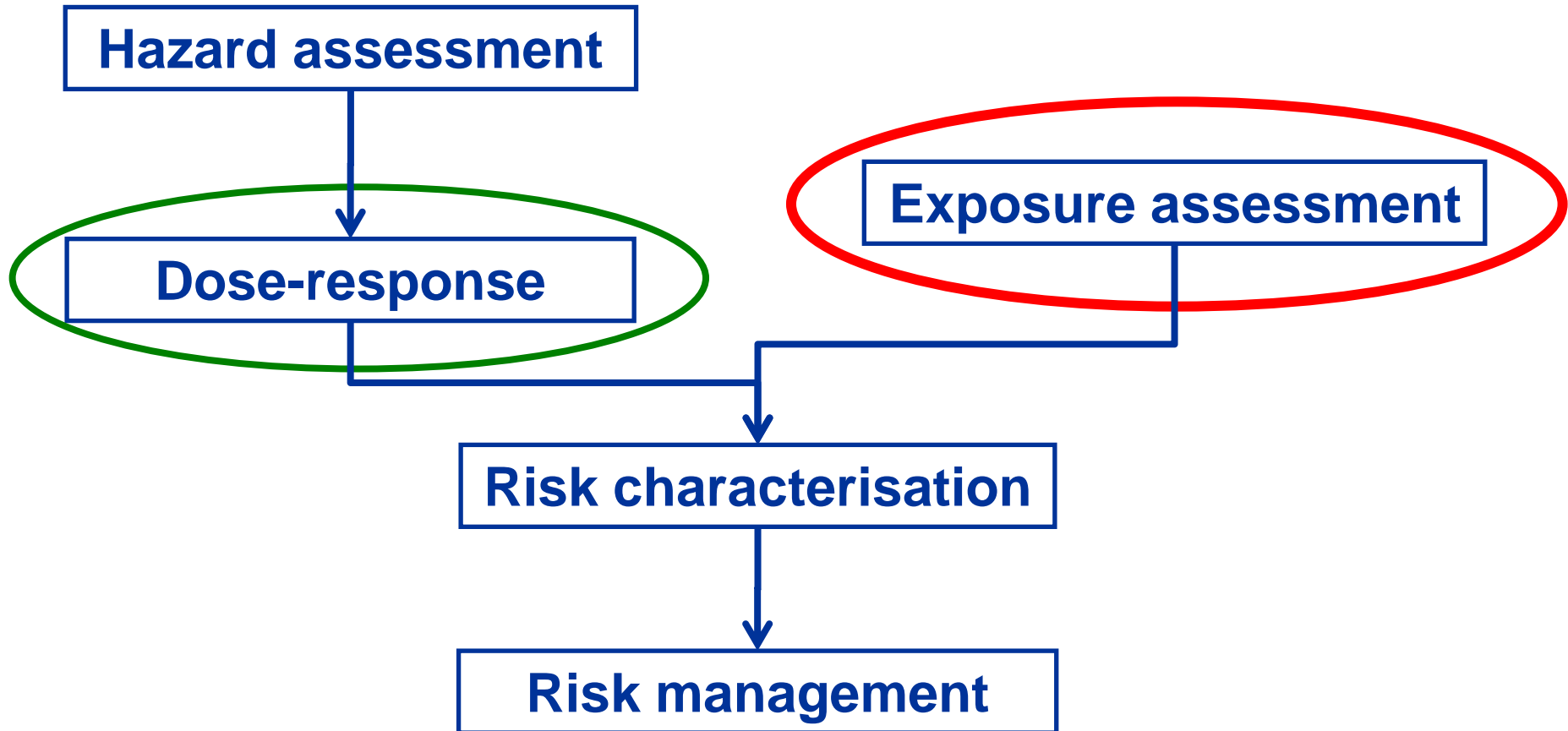
**Symposium NVT-Arbeidstoxicologie & CGC
's Hertogenbosch 8 maart 2012**

**Peter J. Boogaard, PhD, PharmD, ERT, DABT
Shell Health, Shell International b.v., The Netherlands**

Overzicht presentatie

- **Wat is het doel van REACH ?**
 - **Risicobeoordeling en DNELs → blootstelling**
 - **Waar komt REACH vandaan ?**
- **Wat is biologische monitoring precies ?**
- **Mag je HBM toepassen onder REACH ?**
- **Hoe vergelijk je HBM met DNEL waarden ?**
- **Biomonitoring Equivalent**
- **Toxicokinetische modellen**
- **Voorbeelden**
- **Samenvatting & conclusies**

Paradigma van gezondheidsrisicoanalyse



Adapted from EC, 2003

Hoe zit het met blootstelling onder REACH ? (1)

- Met REACH werd een 'nieuw concept' ingevoerd:
→ DNEL = Derived No-Effect Level
- Een DNEL is het niveau van een stof waarboven een mens niet blootgesteld dient te worden (Annex I)
- DNELs zijn 'afgekeken' van de PNECs uit de ecotoxicologie (DG ENV) en worden op dezelfde manier toegepast:
 - PNEC: predicted no-effect concentration
 - PEC: predicted environmental concentration
 - RQ (risk quotient): $PEC/PNEC$
 - If $RQ < 1 \rightarrow$ no problem

Hoe zit het met blootstelling onder REACH ? (2)

- Risk Characterisation Ratio (RCR)
- $RCR = \text{Blootstelling}/\text{DNEL}$
- Als $RCR > 1 \rightarrow$ Risicobeheersing
- DNELs moeten vastgesteld worden voor elke relevante route, duur en frequentie van blootstelling, voor alle stoffen die in de EU geproduceerd of geïmporteerd worden in hoeveelheden van meer dan 10 ton/jaar
- DNELs moeten bepaald worden voor werknemers, gebruikers en de algemene bevolking
- Hoe bepaal je een DNEL en de blootstelling ???

Hoe bepaal je een DNEL ?

- Niet fundamenteel verschillend van de 'margin-of-exposure' benadering
- Procedures worden beschreven in Guidance documentatie
- DNELs zijn in het algemeen de NOAEL (of LOAEL) waarde van een dierstudie gedeeld door een reeks 'assessment factors'
- Naarmate de onzekerheid en/of variatie groter is, worden meer/grotere assessment factoren toegepast (multiplicatief).
- DNELs zijn over het algemeen zeer conservatief

Hoe bepaal je de blootstelling ? (1)

- Arbeidssituatie: tamelijk eenvoudig
 - Bronnen en situaties meestal goed gedefiniëerd
 - Algemene en specifieke 'exposure scenarios'
- Consumenten: stuk ingewikkelder
 - Bronnen/situaties vaak niet goed gedefiniëerd
 - Algemene 'exposure scenarios'
- Algemene bevolking: vrijwel ondoenlijk
 - Bronnen/situaties meestal vaag gedefiniëerd
 - Algemene 'exposure scenarios' veelal niet toepasbaar

Hoe bepaal je de blootstelling ? (2)

- Als 'exposure scenarios' (nog) niet bestaan...
- Als 'exposure scenarios' gevalideerd moeten worden...
→ Blootstelling bepalen: meten !!!
- Voor arbeidssituaties vrij gemakkelijk
- Voor consumenten stuk ingewikkelder
- Voor de algemene bevolking opnieuw vrijwel ondoenlijk
→ Humane Biomonitoring (HBM) biedt vaak een oplossing

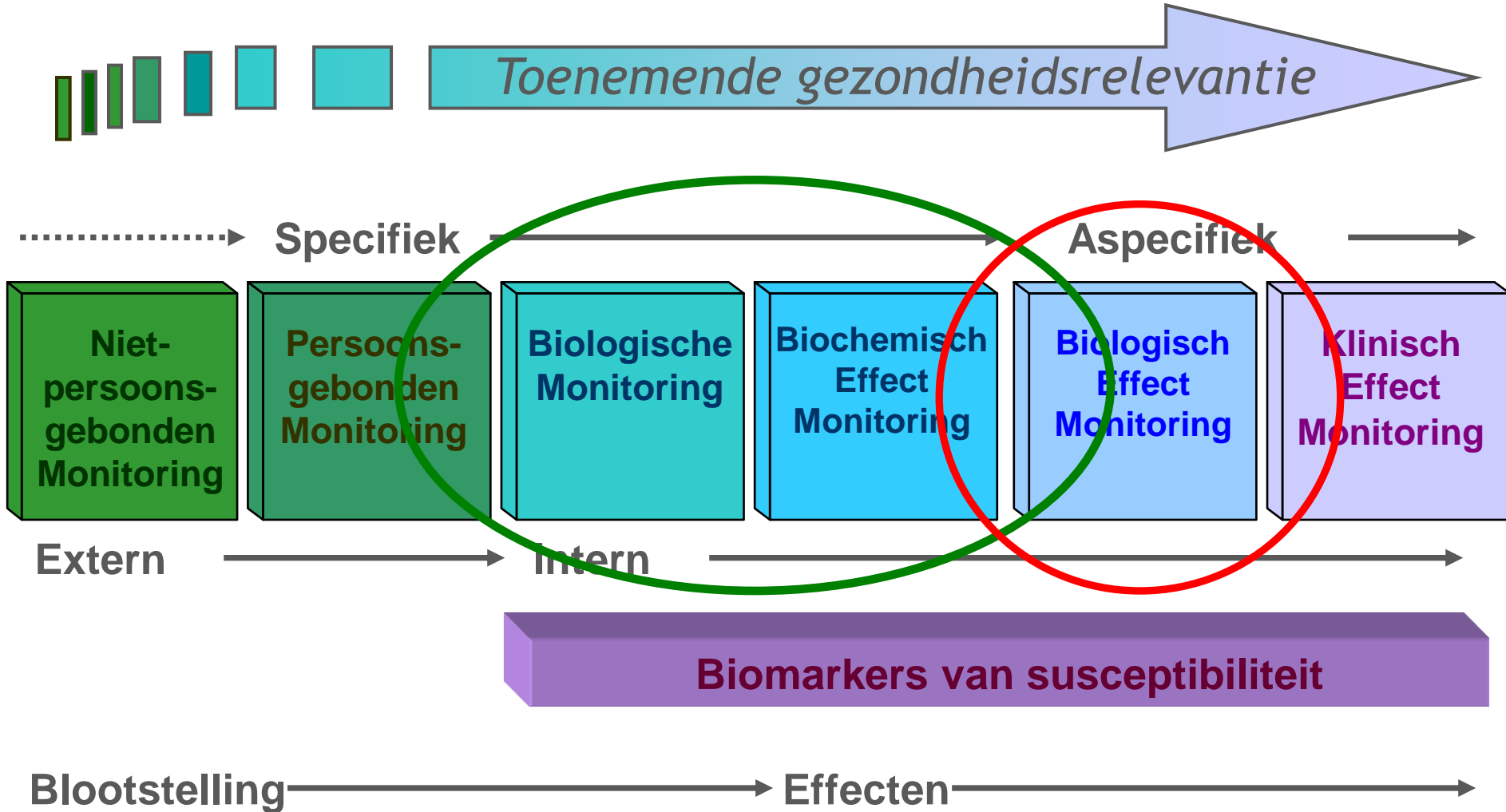
Waarom HBM ?

- Humane Biomonitoring (HBM) is in eerste instantie een methode van blootstellingsbepaling, maar kan onder bepaalde omstandigheden meer omvatten
- HBM heeft grote voordelen t.o.v. andere blootstellingsbepalingsmethoden door integratie van
 - alle blootstellingswegen (oraal, dermaal, inhalatoir)
 - intra-individuële verschillen (b.v. ademvolume, verschil in werkzaamheden)
 - inter-individuële verschillen (b.v. lichaams-gewicht, toxicokinetiek)
- Vaak meet het dichtbij of zelfs in doelorganen

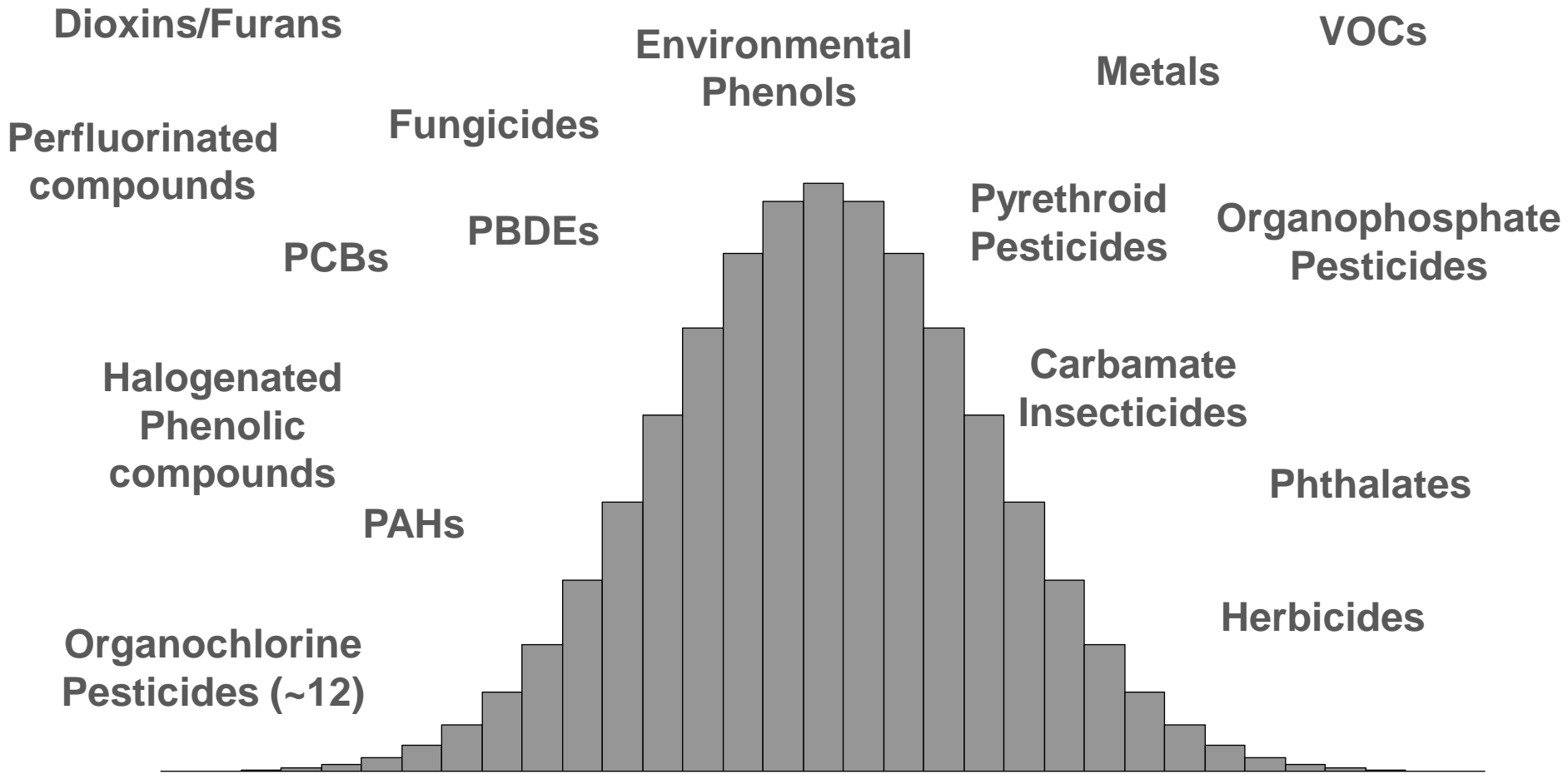
Wat is biomonitoring ?

- **Biologische monitoring**
 - biomarkers of *exposure*, internal dose, of body burden (bv. 1-HOPyr, PbB, S-PMA)
- **Biochemisch effect monitoring**
 - biomarkers of *effective dose* (bv. eiwit-, DNA-adducts)
- **Biologisch effect monitoring**
 - biomarkers of *effect* (bv. ChE, SCE, μ Alb, *hprt*)
- **Klinisch effect monitoring**
 - biomarkers of *disease* (bv. Alb, AST, PSA)
- **Genotypering and Phenotypering**
 - biomarkers of *susceptibility* (bv. GSTs, P450s)

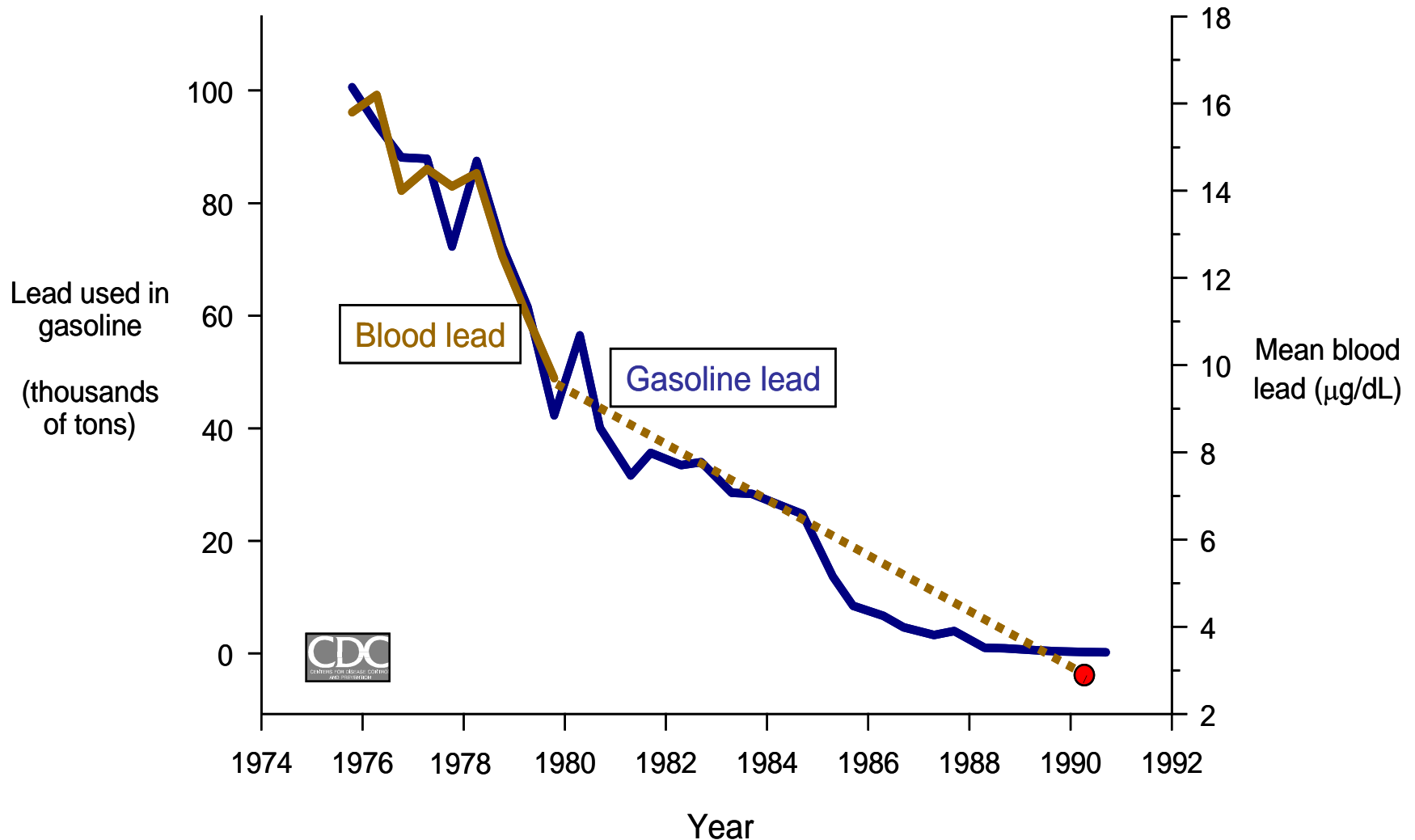
Monitoring Methoden



Omgevingsbiomonitoring wordt breed toegepast...



HBM van de algemene bevolking



Mag je HBM toepassen onder REACH ?

- **Ja**
- Er is specifieke guidance voor de toepassing van HBM onder REACH (R.8, Appendix R.8-5)
- Elders in de Guidance wordt regelmatig gehamerd op het belang van validatie van HBM, op zorgvuldige monsternamen, interpretatie etc.
- Maar dat geldt natuurlijk allemaal net zo goed voor andere blootstellingsbepalingen (persoonlijke luchtmetingen).
- NB: HBM data hebben minder variantie dan persoonlijke luchtmeetdata

Hoe vergelijk je HBM-waarden met DNELs ?

- Voor een (beperkt) aantal HBM methoden is een biologische grenswaarde, b.v. PbB, CdU, HgH, aflatoxine-N7-guanine in urine (BEI, EKA, BLV)
- In een enkel geval gebaseerd op een gezondheids-effect, veelal gebaseerd op een correlatie tussen luchtwaarde en HBM waarde (b.v. S-PMA, HOEtVal)
- Vrijwel alleen voor de arbeidssituatie
- Nieuw concept: Biomonitoring Equivalent (BE)
- BE probeert slim gebruik te maken van het bestaande gezondheidsrisicoanalyse paradigma in combinatie met stof-specifieke toxicokinetiek...

Biomonitoring Equivalent (BE) (1)

- Om een BE vast te stellen, wordt in principe de volgende simpele vraag beantwoord:
→ Welke biomarker concentratie komt overeen met een bestaande gezondheidskundige referentiewaarde voor blootstelling ?
- Bestaande gezondheidskundige referentie-waarden zijn bv. ADI, TLV, RfC, RfD, PEL, MRL
- In feite is dit niet heel anders dan de manier waarop instanties zoals DFG en ACGIH hun biologische grenswaarden vaststellen

Biomonitoring Equivalents (BE) (2)



MAK



BAT

TLV



BEI



TDI



BE

RfC



BE

DNEL



BE

Basale principe van BE afleiding



**Dierlijke Dosis
NOAEL/LOAEL**

**Assessment
Factoren**

**“Veilige” Humane
Dosis – TDI, RfC**

Met kennis van
de toxicokinetiek
in het dier kan
hetzelfde
eindpunt bereikt
worden....

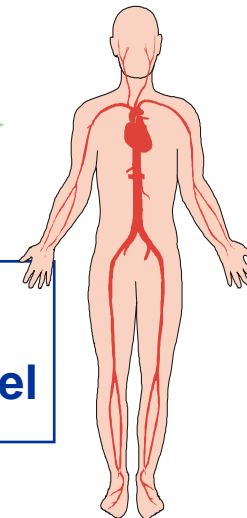
**Dier
Toxicokinetiek**

**Humane
Toxicokinetiek**

**Dierlijke
Biomarker Level**

**Aangepaste
Assessment
Factoren**

**Humane
Biomarker Level**



BE voor DNEL: BE_{DNEL}

- Er is geen enkele reden waarom een DNEL niet zou kunnen dienen als referentie-waarde om een BE af te leiden (BE_{DNEL}).
- Zo'n BE_{DNEL} is met name nuttig om snel na te gaan of er een mogelijk probleem is met een stof voor wat betreft blootstelling onder REACH.
- Als de blootstelling - gemeten met behulp van HBM - lager is dan de BE_{DNEL} (dus $RCR < 1$) is er geen probleem en kun je stoppen met je risico-beoordeling voor àlle blootstellingsroutes en -scenarios...

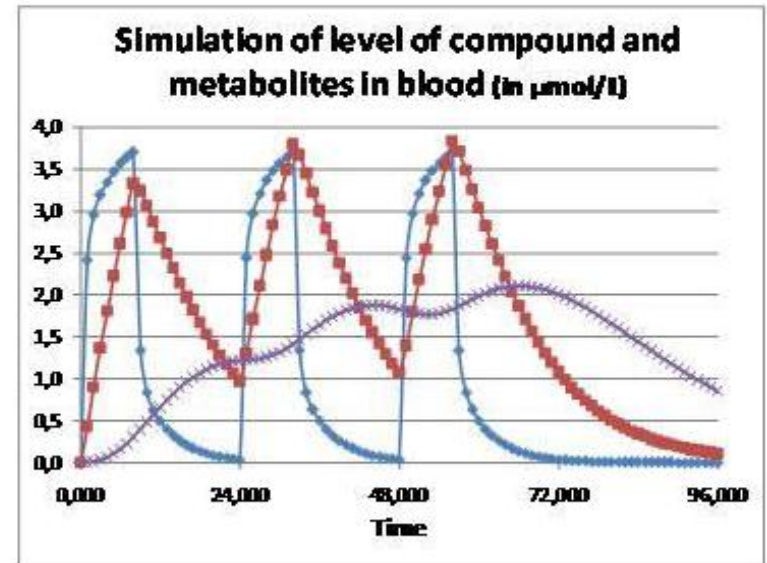
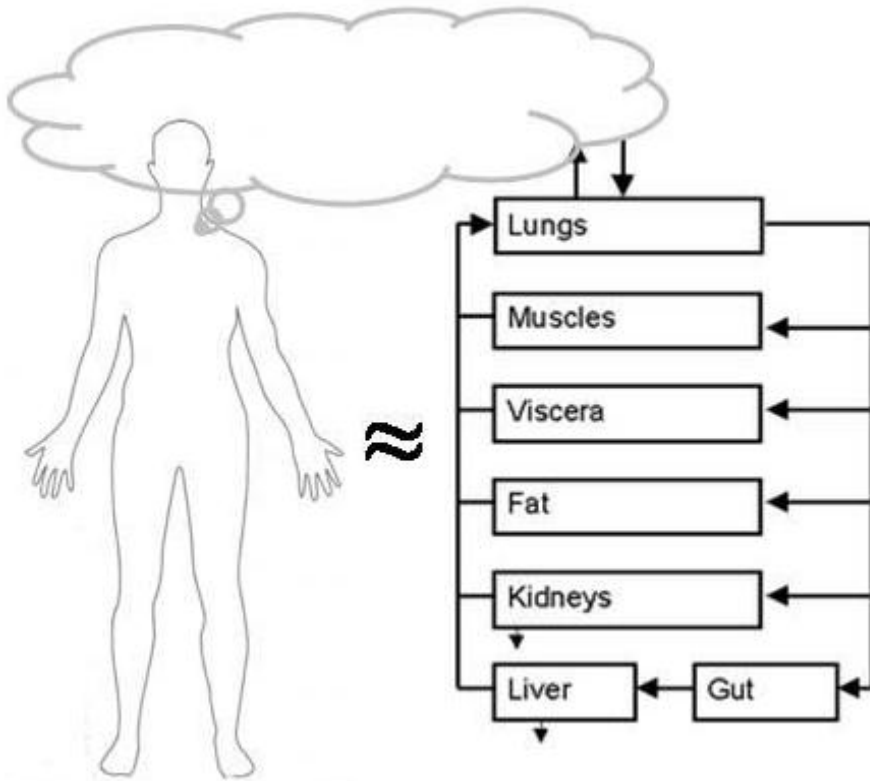
BE_{DNEL} : voorwaarden voor toepassing

- Goede afleiding DNEL - Gebruik van de laagste DNEL voor de afleiding van de BE_{DNEL} tenzij er duidelijke aanwijzingen zijn dat een bepaalde DNEL het relevantste is.
- Kennis van de toxicokinetiek van de stof (tenzij de DNEL al is uitgedrukt als bloed- of urinewaarde).
 - Daar zit het grootste probleem: van de meeste stoffen is de toxicokinetiek niet (goed) bekend

Verkrijgen toxicokinetische gegevens

- Ontwikkelen: kostbaar en tijdrovend
- Modelleren:
 - specifieke modellen:
 - vereisen veel input (dier- en mens-specifieke gegevens voor de stof onder studie)
 - tijdrovend & kostbaar, redelijk nauwkeurig
 - generieke modellen:
 - algemene gegevens op grond van bv. fysico-chemische eigenschappen
 - snel & goedkoop, relatief onnauwkeurig

IndusChemFate (CEFIC-LRI)

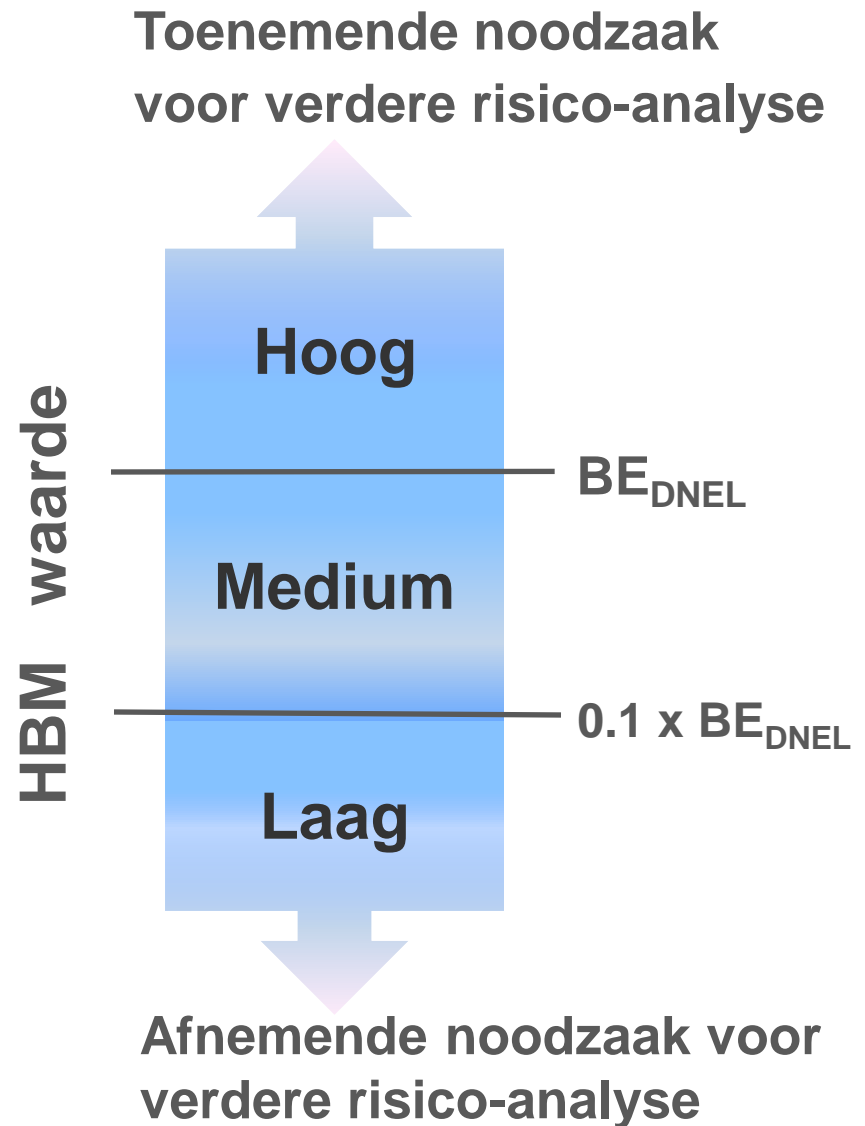


- Ook andere modellen beschikbaar: MeGen (CEFIC-LRI)
- Slim toepassen bestaande toxicokinetische modellen

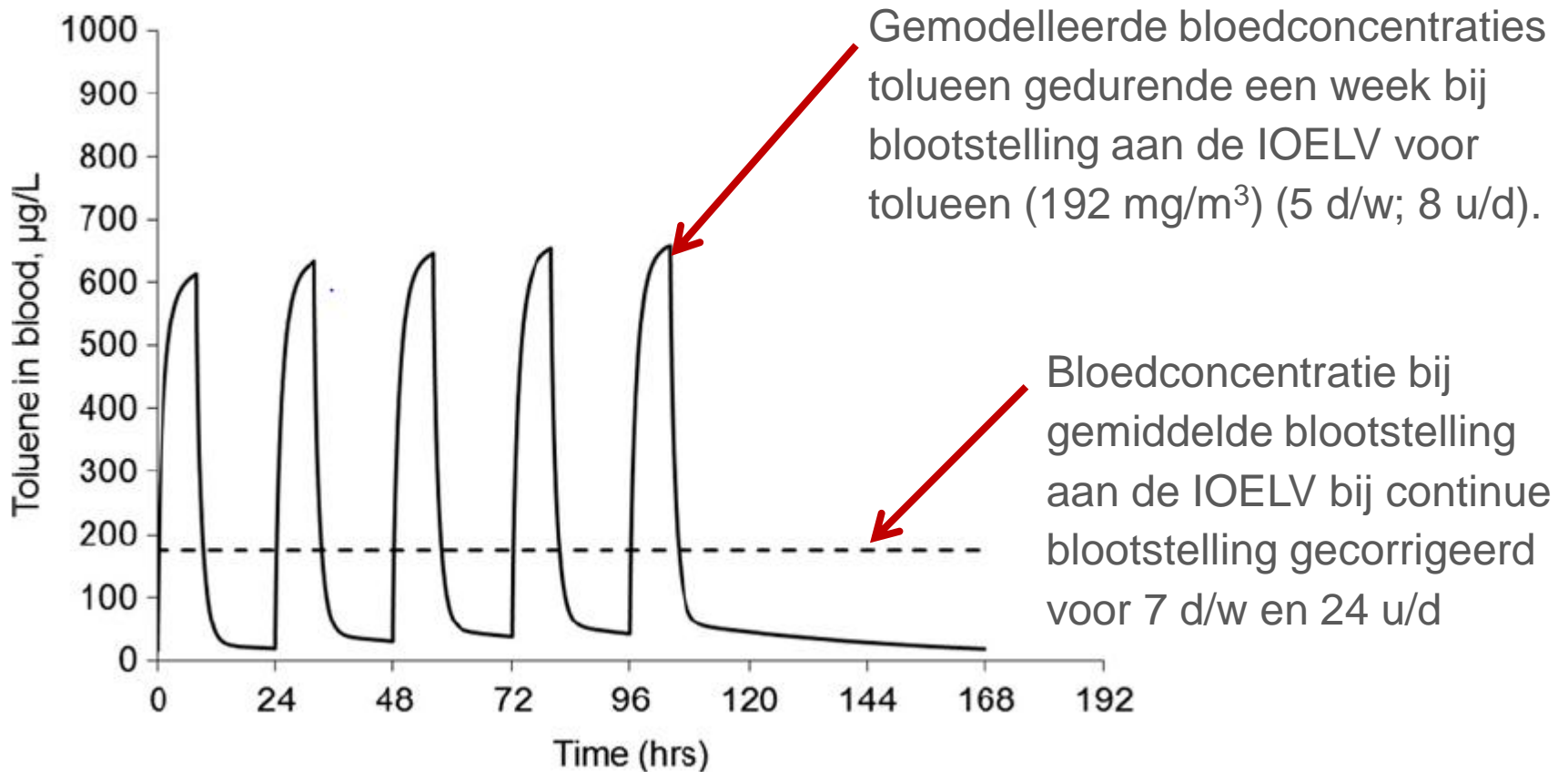
Interpretatie van HBM gegevens met BE_{DNEL} (1)

Interpretatie moet gericht zijn op de *prioritering* van de noodzaak tot verdere risico-analyse:

- Blootstellingsmetingen
- Her-evaluatie van de risicoanalyse
- Product stewardship
- Risicobeheersing



Voorbeeld: toluene in de algemene bevolking (1)



Gemiddelde berekende bloedconcentratie toluene voor de algemene bevolking: 174 µg/l, gecorrigeerd voor levensduur (40/70 jaar): 100 µg/l, intraspecies AF_{PD} (10^{0.5}): **32 µg/l**

Voorbeeld: toluene in de algemene bevolking (2)

- Berekende BE_{DNEL} voor de algemene bevolking: $32 \mu\text{g/l}$
- Blootstelling van de algemene bevolking (USA):
Mediaan: $0.096 \mu\text{g/l}$, 95-percentiel: $0.68 \mu\text{g/l}$ (NHANES 2003-2004)
 - Gemeten blootstelling meer dan 50 x lager dan BE_{DNEL}
 - Geen probleem

Voorbeeld: triclosan in de algemene bevolking (1)

- **EC SCCP (2009): NOAEL van 12 mg/kg.d voor triclosan (o.g.v. chronische ratten-studie) als basis voor risicobeoordeling**
- **Met inter- en intraspecies factoren van 10 leidt dat tot een BE_{DNEL} voor de algemene bevolking van 0.12 mg/kg.d**
- **Op grond van plasmaconcentratie in de rat (zelfde studie: 21.8 mg/l) en inter- en intra-species factoren van 3.16 en 10 gives a BE_{DNEL} of 0.7 mg/ml**

Voorbeeld: triclosan in de algemene bevolking (2)

- **Triclosan concentraties:**

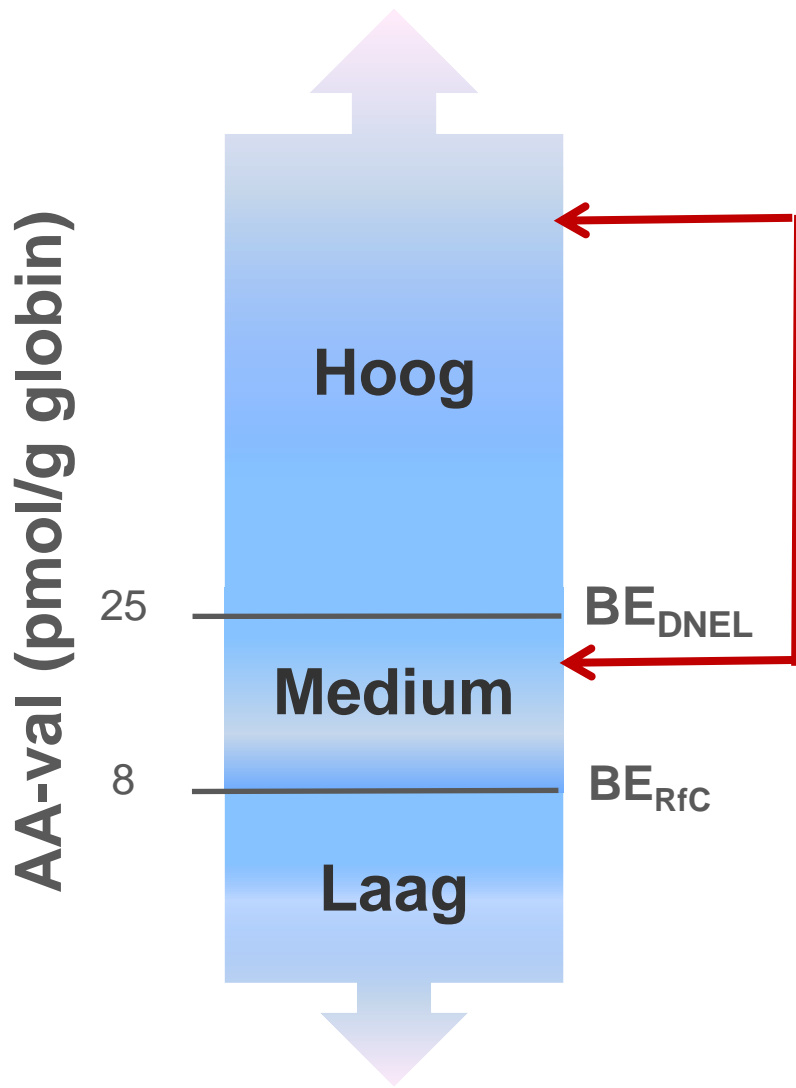
- **Bloedserum: 4-19 $\mu\text{g/l}$ (Australië)**

- **Plasma: 30 $\mu\text{g/l}$ (vrijwilligers na 3 weken gebruik van diverse producten met triclosan)**

- **Gemeten blootstelling zo'n 20 tot 30 x lager dan BE_{DNEL} van 700 $\mu\text{g/l}$**

- **Geen probleem**

Voorbeeld: acrylamide in de algemene bevolking (1)



Gemeten waarden in de algemene bevolking (Hagmar et al., 2001)

→ Hoge prioriteit voor nadere risicobeoordeling

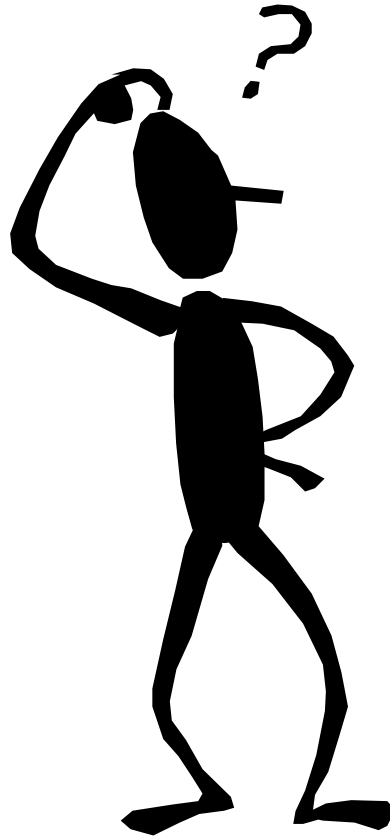
Samenvatting

- Bepaal de blootstelling met behulp van HBM (arbeids-situatie, consumenten en algemene bevolking via de omgeving)
- Bereken het BE_{DNEL} voor de stof waarom het gaat en gebruik de waarde als een 'alomvattende' DNEL, die alle blootstellingsroutes bestrijkt
- Als de blootstelling (ver) onder de BE_{DNEL} ligt → staak verder onderzoek: gebruik is vermoedelijk veilig
- Als de blootstelling in de buurt van de BE_{DNEL} ligt → verfijning van de risicobeoordeling wenselijk, bv. door de verschillende blootstellings-routes te kwantificeren
- Als de blootstelling (ver) boven de BE_{DNEL} ligt → Volledige risico-beoordeling noodzakelijk

Conclusies

- Vergelijken van de DNEL met de actuele blootstelling is een vereiste onder REACH voor alle blootstellingsroutes en diverse populaties
- Voor beroepsmatige blootstelling zijn we redelijk op orde
 - Luchtmetingen ✓
 - Dermale blootstelling ?
- HBM verzekert een integrale bepaling van alle blootstellings-routes → ideaal voor consumenten en de algemene bevolking (en beroepsmatige blootstellingen wanner huidblootstelling niet kan worden uitgesloten)
- Interpretatie van HBM gegevens is veelal minder eenvoudig
- Biomonitoring Equivalent is een pragmatische benadering die efficiënt gebruik maakt van bestaande Guidance en een 'tiered approach' mogelijk maakt om te to prioriteren onder REACH

Dank voor uw aandacht !



Vragen ?