

Přednáška č. 10
Informační zdroje, regulační
organizace, analýza rizika

Informační zdroje

- mezinárodní organizace (WHO, IARC, EFSA, DG Environment – EK, apod.);
- výzkumné organizace (NIEHS, JRC);
- národní agentury (US EPA);
- lokální regulační orgány (CIŽP, SZÚ);

Významné organizace zabývající se env. polutanty

- World Health Organization – Světová zdravotnická organizace;
- vznikla v roce 1948, spolu se založením OSN;
- Hlavní strategické záměry WHO jsou:
 - omezování úmrtnosti, nemocnosti a postižení zejména u chudých a sociálně slabých skupin populace;
 - podpora zdravé životosprávy a **omezení zdravotních rizik vyplývajících z ekologických**, ekonomických a sociálních **podmínek**;
 - rozvoj spravedlivějších a efektivnějších zdravotnických systémů, které budou odpovídat legitimním potřebám lidí a budou pro ně finančně únosné;
 - rozvoj odpovídajících zdravotnických strategií a institucionálního zázemí a **začleňování zdravotnických aspektů do** sociálních, ekonomických, **ekologických a rozvojových strategií**.

<http://www.euro.who.int/en/home>

Významné organizace zabývající se env. polutanty

- WHO zastřešuje také další agentury - International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, Francie;
- řada cílů, vlastní výzkumné aktivity, ale především provádí evaluaci karcinogenních sloučenin, včetně environmentálních polutantů;
- výsledky evaluací jsou pravidelně publikovány v podobě série monografií;

<http://www.iarc.fr/>

Významné organizace zabývající se env. polutanty

Agents Classified by the *IARC Monographs*, Volumes 1–109

Group 1	<i>Carcinogenic to humans</i>	113 agents
Group 2A	<i>Probably carcinogenic to humans</i>	66
Group 2B	<i>Possibly carcinogenic to humans</i>	285
Group 3	<i>Not classifiable as to its carcinogenicity to humans</i>	505
Group 4	<i>Probably not carcinogenic to humans</i>	1

Významné organizace zabývající se env. polutanty

- IARC posuzuje významné typy znečištění a také individuální látky;
- např. polycyklické aromatické uhlovodíky, dioxiny, PCB, kovy, nízkomolekulární org. polutanty a celá řada dalších průmyslových chemikálií;

<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs>

Významné organizace zabývající se env. polutanty

- United States Environmental Protection Agency (US EPA); založena v roce 1970;
- hlavní strategické záměry US EPA zahrnují:
 - konsolidace federálního výzkumu v oblasti výzkumu znečištění životního prostředí;
 - monitorovací aktivity;
 - standardizace metodik; informace o ŽP;
 - dodržování federálních zákonů a nařízení;

<http://www.epa.gov/>

- další aktivity v USA: National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) - National Toxicology Program

<http://ntp.niehs.nih.gov/>

Významné organizace zabývající se env. polutanty

- v Evropě není jedna zastřešující organizace – Directorate-General for the Environment (DG Environment);

http://ec.europa.eu/dgs/environment/index_en.htm

řada agentur a iniciativ:

- European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Itálie;
- založena v roce 2002, prioritně se zabývá kvalitou potravin, včetně posuzování rizik některých polutantů, jako jsou např. pesticidy;

<http://www.efsa.europa.eu/>

Významné organizace zabývající se env. polutanty

V ČR:

Ministerstvo životního prostředí ČR;

- CENIA, Česká informační agentura životního prostředí <http://www1.cenia.cz/www/>;
- ČIŽP, Česká inspekce životního prostředí - dozor nad respektováním zákonných norem v oblasti životního prostředí; dodržování závazných rozhodnutí správních orgánů v oblasti životního prostředí <http://www.cizp.cz/lang/l=1>

Ministerstvo zdravotnictví

- SZÚ, Státní zdravotní ústav <http://www.szu.cz/>

Analýza rizik

- kvalifikované posouzení a kvantifikace rizika, která představuje specifické znečištění životního prostředí;
- cílem analýzy rizik je kvantifikovat rizika vyplývající pro lidské zdraví či ekosystémy z kontaminace zemin, podzemní vody, vodních zdrojů, ovzduší nebo např. lokálních zdrojů znečištění;
- jedním z cílů je stanovení limitů pro specifické typy environmentální zátěže;

Analýza rizik - definice

- **hazard** – ohrožení, nebezpečnost – schopnost daného toxikantu způsobovat specifický zdravotní nebo environmentální efekt;
- **hazard identification** – identifikace nebezpečnosti konkrétního polutantu na základě *in vitro*, *in vivo* a epidemiologických studií;
- **risk** – riziko – pravděpodobnost, že během daného časového úseku dojde k negativnímu dopadu působení toxikantu na osobu/osoby, rostliny, živočichy nebo ekosystém specifikované oblasti v závislosti na konkrétní dávce/koncentraci toxikantu – závisí jak na toxicitě daného polutantu, tak na hladině expozice;

Analýza rizik - definice

- **risk assessment** – analýza (posouzení) rizika – stanovení potenciálního dopadu chemických, fyzikálních, mikrobiologických a psychosociálních faktorů na danou lidskou populaci nebo ekosystém za definovaných podmínek a časového rozmezí;
- **risk communication** – komunikace rizika – výměna informací a expertních posouzení nezbytných pro posouzení rizik v kontextu zdravotních, ekologických a ekonomických souvislostí;
- **risk management** – řízení rizika - rozhodování o nutnosti, rozsahu a adekvátním postupu nápravných opatření;

Analýza rizik

- analýzy rizik slouží jednak jako podklady pro vypracovávání zákonných opatření, jednak jsou vytvářeny na základě daných národních předpisů např. pro firmy produkující polutanty, kontaminovaná území apod.;
- **cílem analýzy rizik je komplexně popsat existující a reálná potenciální rizika** plynoucí z přítomnosti znečištění. Těmito riziky může být aktuální ohrožení zdraví lidí nebo jednotlivých složek životního prostředí nebo jejich možné ohrožení v budoucnu;
- pro zpracování analýzy rizik jsou závazné národní předpisy jako je např. *Metodický pokyn MŽP – Analýza rizik kontaminovaného území – Věstník MŽP, r. XXI, č. 3, 2011;*

Analýza rizik

Analýza rizik kontaminace území zahrnuje zpravidla následující kroky:

- **rešerše** dostupných údajů a **průzkum** stavu znečištění území;
- **hodnocení zdravotních rizik a rizik pro jednotlivé složky životního prostředí** vyplývajících ze zjištěného znečištění;
- **návrh cílů** a cílových parametrů nápravného opatření, vč. následného monitoringu;
- **návrh nápravných opatření** nebo srovnání alternativních postupů omezování či eliminace rizik;
- **odhad finančních nákladů a časové náročnosti** doporučených variant nápravných opatření;

Analýza rizik

Hodnocení zdravotních rizik škodlivých látek v kontaminovaném prostředí vychází ze souboru metodik U.S. EPA a zahrnuje mj. následující kroky:

- **identifikace** chemických látek v kontaminovaném území z hlediska možných zdravotních rizik;
- porovnání **koncentrací identifikovaných škodlivých látek** v kontaminovaném území se stanovenými limitními koncentracemi, s doporučenými standardy či signálními hodnotami pro jednotlivé faktory životního a pracovního prostředí;
- **odhad zdravotních rizik** na základě reálných **expozičních scénářů** (ingesce, inhalace, dermální kontakt); **stanovení faktorů nejistoty**; slovní hodnocení jednotlivých predikovaných zdravotních rizik;
- v případě nedostatku základních dat pro odhad rizika (např. absence legislativně závazných hodnot, nedostupnost toxikologických charakteristik nebo vysoká proměnlivost sledovaných parametrů v prostoru a čase) – návrhy na doplnění těchto dat, požadavek na kontinuální hodnocení zdravotních rizik;

Analýza rizik

Metodika hodnocení zdravotních rizik MŽP ČR zahrnuje především následující kroky:

- identifikace nebezpečnosti (hazard identification)
- určení vztahu dávka - odpověď (evaluation of dose - response relationship)
- hodnocení expozice (exposure characterisation)
- charakterizace rizika (risk characterisation)
- řízení rizika (risk management)
- komunikace rizika (risk communication)

1. Identifikace nebezpečnosti

- **určení prioritních polutantů** s ohledem na charakter, míru, rozsah a vývoj kontaminace a na identifikované příjemce znečištění;
- **charakterizace toxikologických vlastností** prioritních polutantů;
- **další rizikové faktory** – např. ohrožení nebo znečištění povrchových/podzemních vod;
- **přehled ohrožených skupin;**
- **reálné expoziční scénáře;**
- **stanovení/odhad expozičních koncentrací;**

2. Určení vztahu dávka – odpověď (účinek)

Dva základní přístupy:

- **hodnocení látek s prahovým** (nekarzinogenním) **účinkem** - existuje řada fyziologických, adaptačních a reparačních procesů, jejichž prostřednictvím se organismus úspěšně vyrovnává s expozicí toxikantům. Teprve když jsou tyto mechanismy vyčerpány, začnou se projevovat účinky - předpokládá se tedy existence prahové dávky.
- jsou stanoveny **NOAEL** (No Observed Adverse Effect Level) nebo **LOAEL** (Lowest Observed Adverse Effect Level) a s využitím dalších faktorů nejistoty – UF (Uncertainty Factors) – jsou definovány parametry jako akceptovatelné denní dávky látky ADI (Acceptable Daily Intake) nebo referenční dávky RfD (Reference Dose);
- RfD je odhad každodenní expozice lidské populace (včetně citlivých skupin), která pravděpodobně nepředstavuje žádné riziko nepříznivých účinků pro lidské zdraví, ani když trvá po celý život jedince.

2. Určení vztahu dávka – odpověď (účinek)

Dva základní přístupy:

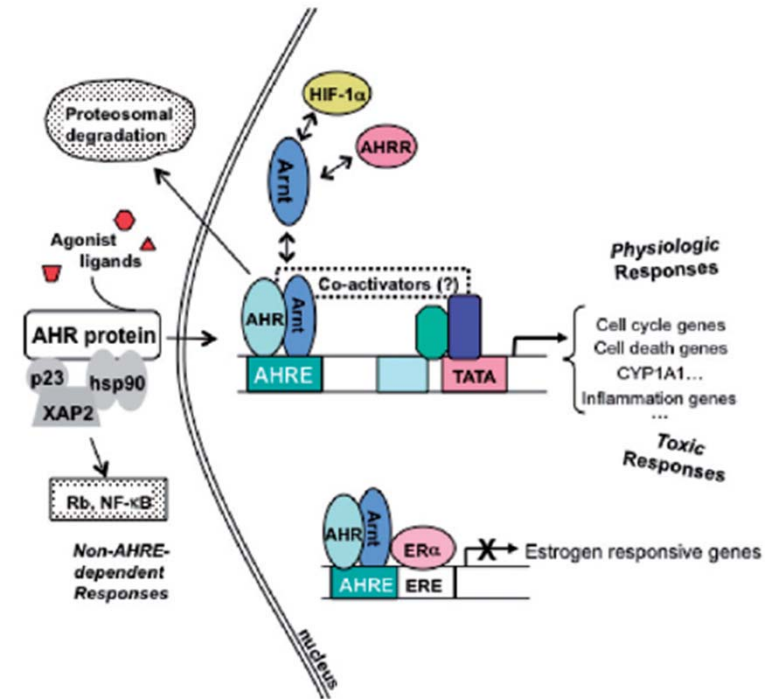
- **hodnocení látek s bezprahovým** (karcinogenním) **účinkem** - u karcinogenních látek se předpokládá, že pouze několik málo změn na molekulární úrovni může vést k nekontrolovatelné proliferaci, která může vyústit až ke vzniku maligního onemocnění - neexistuje dávka, která by nebyla asociovaná s rizikem karcinogeneze;
- **využití faktoru směrnice SF** (Slope Factor) - horní okraj odhadu pravděpodobnosti vzniku zhoubného novotvaru vztažený na jednotku průměrné denní dávky přijímané po celý život. Určování faktoru směrnice je problematické - nedostatek dat o rizicích spojených s expozicí v oblasti nízkých dávek. Z těchto důvodů se používají řady extrapolačních modelů, jejichž výběr modelu musí vycházet ze znalosti karcinogenního mechanismu.

2. Určení vztahu dávka – odpověď (účinek)

Table 1. Summary of key chronic tumor bioassays in rodents treated with TCDD.

Study	Dose (ng/kg day) and liver tumors					
Rats						
Kociba et al., 1978; Spartan Sprague Dawley†	0	1	10	100		
Female	2/86	1/50	9/50	18/45		
Male	2/85	0/50	0/50	1/50		
NTP, 1982; Osborne Mendel‡	0	1.4	7.1	71		
Female	5/75	1/49	3/50	14/49		
Male	0/74	0/50	0/50	3/50		
NTP, 2006a; Harlan Sprague Dawley	0	2.1	7.1	16	33	71
Female Only						
Cholangiolar Adenoma	0/53	0/54	0/53	1/53	4/53	25/53
Hepatocholangioma	0/53	0/54	0/53	0/53	1/53	13/53
					0/53	2/53
Mice						
NTP, 1982; B6C3F1‡	0	6.7	67	330		
Female	3/73	6/50	6/48	11/47		
	0	1.7	8.3	83		
Male	15/73	12/49	13/49	27/50		
Della Porta et al., 1987; B6C3	0	180	360			
Female§	3/49	16/42	20/48			
	0	180	360			
Male§	15/43	26/51	43/50			

†Number of animals with tumors/total number of animals in the study.
‡Number of tumor-bearing animals/number of animals examined at site;
neoplastic nodule or hepatocellular carcinoma.
§Combined liver carcinoma and adenoma.



3. Hodnocení expozice

- pokud jsou překročeny závazné limity kontaminace není potřeba počítat přijaté dávky;
- pokud nejsou definovány limitní koncentrace provádí se **výpočty expozice podle expozičních rovnic specifických pro jednotlivé expoziční scénáře a vycházejících z predikčních modelů US EPA** a to:
 - **podle expozičního média** (půda a další pevné substance, voda, vzduch, potraviny);
 - **podle typu expozice** (ingesce, inhalace, dermální kontakt; případně radioaktivní působení);
 - **podle využití území** (obytné, rekreační, průmyslové, zemědělské, případně smíšené) a případně s dalším upřesněním podle exponované populace či podle charakteru činnosti, při které dochází k expozici;
 - **podle typu kontaminantů případně i podle typu jejich vzájemné interakce** (např. organické, anorganické, těkavé, netěkavé, rozpustné, nerozpustné, karcinogenní, nekarcinogenní apod.).

3. Hodnocení expozice

Příklad: Ingesce vody při pití

$$CDI = CW \times IR \times EF \times ED / (BW \times AT)$$

CDI chronický denní příjem (mg.kg⁻¹.den⁻¹)

CW koncentrace kontaminantu ve vodě (mg.l⁻¹)

IR množství požití vody (l.den⁻¹)

EF frekvence expozice (den.rok⁻¹)

ED trvání expozice (rok)

BW váha těla (kg)

AT doba průměrování (den)

pro nekarcinogenní: ED (rok) x 365 dní.rok⁻¹, pro karcinogenní: 70 let x 365 dní.rok⁻¹

- Výpočty se provádějí **pouze u reálných expozičních scénářů** a také pouze u **prioritních kontaminantů** nebo jejich směsí, pro které v renomovaných databázích **existují informace o vztahu přijatých dávek a jejich účinků na lidské zdraví.**

4. Odhad zdravotního rizika

- vypočteným reálným expozicím (přijatým, resp. absorbovaným dávkám) přiřazuje míra rizika a provádí se i další slovní hodnocení zjištěných rizik;
- **odhad zdravotních rizik pro látky s prahovým (nekarcinogenním) účinkem** - porovnání přijaté či absorbované dávky s toxikologicky akceptovatelným příjmem dané látky, tj. s referenčními dávkami RfD, resp. porovnání zjištěné koncentrace kontaminantu ve vzduchu při kontinuální inhalační expozici s referenční koncentrací. Míru rizika pak reprezentuje tzv. kvocient nebezpečnosti HQ (Hazard Quotient, bezrozměrný):

$$HQ = E / RfD \quad HQ > 1.$$

E průměrná denní absorbovaná dávka ADD nebo průměrná celoživotní denní absorbovaná dávka LADD, resp. chronický denní příjem CDI ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{den}^{-1}$)

RfD referenční dávka ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{den}^{-1}$)

$$HQ_s = HQ_a + HQ_b + HQ_c + \dots + HQ_n$$

4. Odhad zdravotního rizika

- **odhad zdravotních rizik pro karcinogenní látky** - výpočet nadměrného celoživotního karcinogenního rizika ELCR - Excess Lifetime Cancer Risk (bezrozměrný ukazatel odpovídající pravděpodobnosti vzniku rakoviny při celoživotní expozici):

$$\mathbf{ELCR = CDI \times SF \text{ resp. } ELCR = LADD \times SF,}$$

CDI chronický denní příjem, resp. průměrnou denní dávku LADD vztaženou na celoživotní expozici v délce 70 let ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{den}^{-1}$)

SF faktor směrnice ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{den}^{-1}$)⁻¹

- pro vysoká rizika – pravděpodobnost u jednoho člověka ze sta:

$$\mathbf{ELCR = 1 - \exp^{(-CDI \times SF)}}$$

- pro inhalační expozici se adekvátně násobí zjištěná, resp. vypočtená expoziční koncentrace kontaminantu ve vzduchu a IUR :

$$\mathbf{ELCR = CA \times IUR, \text{ resp. } ELCR = EC \times IUR}$$

EC průměrná expoziční koncentrace (mg.m^{-3})

IUR riziko inhalační jednotky (mg.m^{-3})⁻¹

5. Shrnutí celkového rizika

- zde musí být uveden **výčet a charakteristika zjištěných rizik**, která je potřebné nadále monitorovat (ověřit) či eliminovat. I v případě, že lze rizika pro jednotlivé expoziční scénáře kvantifikovat, je nutné rizika a jejich podmíněnost charakterizovat také slovně. Ze shrnutí a slovního popisu by mělo jasně vyplynout, které kontaminanty a expoziční cesty znamenají zásadní rizika pro jednotlivé příjemce a musí být proto přednostně řešeny. Výsledky kvantifikace rizika z předchozí kapitoly se zde diskutují **v kontextu s dalšími okolnostmi** a vyslovují se **závěry, ze kterých se vychází při formulaci cílů a charakteru nápravných opatření**.

6. Omezení a nejistoty

Je nutné popsat všechny nejistoty spojené s hodnocením zdravotních a ekologických rizik a vyhodnotit jejich dopad na závěry a doporučení analýzy rizik:

- dopady nejistot z etapy průzkumu (reprezentativnost vstupních dat);
- **nejistoty spojené s podmíněností expozičních cest** (sanační opatření by neměla být navrhována na základě zcela hypotetických scénářů nebo na základě rizik podmíněných pouze realizací vlastních sanačních prací);
- **nejistoty spojené s odvozením expozičních koncentrací v případě, že nelze tyto koncentrace přímo měřit;**
- **nejistoty týkající se vztahu dávka a účinek** (diskuse dat použitých pro odvození referenčních dávek, včetně faktorů nejistoty a modifikujících faktorů);
- **nejistoty spojené s hodnocením synergických účinků různých látek či kombinace dalších rizikových faktorů.**

Biomarkery

- stanovení specifických projevů toxicity umožňuje kvantifikovat toxické působení polutantů v dané populaci/lokalitě v subletálních dávkách;
- **biomarker** = „the measurements of body fluids, cells, or tissues that indicate in biochemical or cellular terms the presence of contaminants or the magnitude of the host response“
- biomarkery expozice vs. biomarkery toxicity;

Biomarker	Observation	Analytical techniques
Cytochrome P4501A (mainly hepatic)	Indicator of exposure to organic contaminants such as certain PAHs, PCBs, PCDDS and others	Measurement of enzyme activity (Fluorometric or spectrophotometric), enzyme amount (ELISA)
DNA—damage	Indicator of exposure to, and damage by, organic xenobiotics, including PAHs, PCBs and PCDDs	DNA strand breaks measurement, DNA-adduct formation by fluorometric measurements
AChE inhibition	Indicator of exposure to orhganophosphorus, carbamate, toxins, toxic metals such as cadmium, lead, copper etc.	Measurement of enzyme activity (spectrophometric measurement, delta pH metric measurements)
Metallothioneins (hepatic and other tissues)	Indicator of exposure to metals, including Zn, Cu, Cd and Hg. Used in both vertebrates (mammals, fish) and invertebrates (mollusks)	Estimation of protein (differential pulse polarography, liquid chromatography) bound—metal (atomic absorption spectroscopy)