BfR/GT Arbeitskreis Regulatorische Toxikologie Workshop „Expositions-/ Risikoabschätzungen im Bereich menschliche Gesundheit“

Einführung in die Grundlagen von „Human Health“ Expositions- und Risikoabschätzungen

Dr. Michael Werner, Prosacon GmbH

Inhalt

- **Ziele des BfR/AK RegTox „HHRA“ Workshop**
- **Elemente und Herangehensweisen bei Expositions- und Risikoabschätzungen**
- **Ableitung und Arten von Referenzwerten**
- **Ansätze bei der Expositionsermittlung und Risikobewertung in verschiedenen regulatorischen Bereichen**

© 2021 Prosacon

BfR/GT AK RegTox Workshop „Expositions-/ Risikoabschätzungen im Bereich menschliche Gesundheit“

- **Ziele des BfR/AK RegTox „HHRA“ Workshop**

  - **Vermittlung der Grundlagen, Prinzipien und Elemente von Expositions- und Risikoabschätzungen inkl. “worked examples”**

  - **Gefahrenabschätzung: Ableitung “POD” (Point of Departure) und Referenzwerte**

  - **Vermittlung der Herangehensweisen und “Werkzeuge” im HHRA in verschiedenen horizontalen Gesetzgebungen**
    - **Biozide**
    - **Industriechemikalien (“REACH”)**
    - **Kosmetika**
    - **Pflanzenschutzmittel (“PSM”)**
    - **(Rückstände)**

BfR/GT AK RegTox Workshop „Expositions-/ Risikoabschätzungen im Bereich menschliche Gesundheit“

- **Warum sind Expositions- und Risikoabschätzungen notwendig?**
  - **Abschätzung der Exposition in den beabsichtigten Verwendungen unter Betrachtung der relevanten Eintragspfade (dermal/inhalativ/oral)**
  - **Charakterisierung/Identifizierung des Risikos bei Handhabung/Verwendungen von Stoffen und Produkten**
  - **Aufzeigen einer sicheren Verwendung und eines akzeptablen Risikos für berufsmäßige Verwender, Verbraucher und die Allgemeinbevölkerung**

Expositions-/Risikoabschätzungen: Elemente und Herangehensweisen

- **Für alle regulatorischen Bereiche gültiges Schema zum "HHRA":**

Bewertung der verfügbaren Daten zur Gefährlichkeit („Tox-Paket")

Identifikation der Expositionsszenarien und relevanter Eintragswege

Gefahrenbeurteilung/-charakterisierung

Expositionsabschätzung (Modellierung/Messung)

Risikocharakterisierung

Expo < RfD → **akzeptables Gesundheitsrisiko**

Expo > RfD → **unakzeptables Gesundheitsrisiko** → **Verfeinerung** (RfD und/oder Exposition)**!**

Expositions-/Risikoabschätzungen: Elemente und Herangehensweisen

- **Gesetzgebungsübergreifende allgemeingültige Prinzipien:**

  - **“Komponenten” und Ansätze zur Gefahrenbeurteilung, Expositionsabschätzung und Risikobewertung** sind **in verschiedenen Regularien** grundsätzlich **sehr vergleichbar**

  - **Abschätzung des Risikos = „einfacher Vergleich“ der mit einem geeigneten Modell abgeschätzten oder der gemessenen Exposition** im betreffenden Expositionsszenarium **mit einem tolerablen internen/externen Referenzwert**

Vorgehensweise bei der Ableitung von Referenzwerten

Bewertung der verfügbaren Daten zur Gefährlichkeit („Tox-Paket“)

↓

Gefahrenbeurteilung/-charakterisierung

Vorgehensweise bei der Ableitung von Referenzwerten

- **Herausforderung bei der Ableitung von Referenzwerten**
  - **Ableitung von Referenzwerten auf Basis des für eine Substanz generierten toxikologischen Datenpakets**

- **Identifizierung** der **empfindlichsten** und **relevantesten Studie → empfindlichste Studie muss nicht die relevanteste sein (**Stichwort **„dose setting“ in einer Studie nach wiederholter Verbreichung) → Anwendung von „expert judgement“ und „weight-of-the-evidence“**
- **Heterogenität des Umfangs und der Qualität** der toxikologischen Datenbasis in Abhängigkeit von der Art der Zulassung/Registrierung
  - **REACH → Datenanforderungen zur Toxizität abhängig von der Tonnage**
  - **PSM/Biozide → Datenanforderungen für Wirkstoffe unabhängig von Menge/Anwendung;** Details in den jeweiligen Verordnungen geregelt **(Biozide: Annex II „528/2012“; PSM: „1107/2009“ + „283/2013“)**

© 2021 Prosacon

Vorgehensweise bei der Ableitung von Referenzwerten

- **Ableitung des Point of Departure (PoD):**

  - **Ermittlung des Gefahrenpotentials** einer Substanz und Identifikation des **relevanten "PoD" (z.B. NOAEL/NOAEC, BMD)** anhand des vorhandenen toxikologischen Studienpaketes mit Fokus auf Toxizität nach wiederholter Gabe (RDT) sowie Entwicklungs-/Reproduktionstoxizität (DART)

  - **Toxikologische Daten werden zumeist auf der Basis von Tierstudien erhoben**

  - **Biozide (Verordnung (EU) Nr. 528/2012)/PSM (Verordnung (EG) Nr. 1107/2009):**

    - **Neue Humanstudien dürfen nicht (mehr) durchgeführt, jedoch vorhandene Daten berücksichtigt werden**
    - **Vorhandene Humandaten können nicht zur Herabsetzung von Sicherheitsfaktoren herangezogen werden**

Vorgehensweise bei der Ableitung von Referenzwerten

- **(Un-)Sicherheitsfaktoren - UF/Assessment Factors – AF (I):**
  - **Die aus den relevantesten Tier-Studien abgeleiteten NOAELs erfordern eine Korrektur**
  - **Bei systemisch wirksamen Stoffen: Anwendung eines Faktors für Inter-/ Intraspeziesunterschiede in Toxikokinetik (Allometrie/Metabolismus) und Toxikodynamik**

    → "Standard": 10 (4 x 2.5) x 10 (3.16 x 3.16)

  - **Zusätzliche Korrekturen/Faktoren** zur
    - **LOAEL-NOAEL Extrapolation (wenn kein NOAEL abgeleitet werden konnte)**
    - **Anpassung der Verabreichungsdauer (wenn Expositionsfrequenz/-dauer > Studiendauer)**
    - **Anpassung zur Qualität des Datenpakets und der Schwere der Effekte**

© 2021 Prosacon

Vorgehensweise bei der Ableitung von Referenzwerten

- **(Un-)Sicherheitsfaktoren - UF/Assessment Factors - AF (II):**
  - **Bioverfügbarkeit: Korrektur des Referenzwertes notwendig → wenn Absorption < 80% und ADME-Studien vorhanden**
    - **PSM:** i.d.R. immer **Toxikokinetikstudien vorhanden**
    - **Biozide: i.d.R. wenige Toxikokinetikstudien vorhanden**
    - **REACH:** i.d.R. **keine Toxikokinetikstudien vorhanden**
  - **Bei lokal wirksamen Stoffen: Berücksichtigung von Inter- und Intraspeziesunterschieden in der Toxikodynamik (lokale Effekte häufig unabhängig von der Biotransformation)**

  - **Lokale Wirkungen sehr häufig korreliert mit der Expositionskonzentration**
    - **Korrektur der Expositionsfrequenz/-dauer ist eine Fall zu Fall Entscheidung**
    - **UF/AF im Bereich von 8 (2.5 x 3.16) oder 25 (2.5 x 10)**

Vorgehensweise bei der Ableitung von Referenzwerten

- **Ableitung des Referenzwertes:**

$$\frac{\mathrm{NO(A)EL}}{\mathrm{AF}} = \mathrm{Reference\ Value}$$

Vorgehensweise bei der Ableitung von Referenzwerten

- **Arten von Referenzwerten (I):**
  - **Unterscheidung zwischen**

    - **Externer Referenzdosis → keine Bioverfügbarkeitskorrektur nötig,** da i.d.R. Betrachtung des oralen Aufnahmeweges
    - **Interner Referenzdosis → Korrektur der Bioverfügbarkeit** für dermale/inhalative Aufnahmewege
  - **Art des Referenzwertes ist abhängig von**
    - **der Anwendung und erwarteter Expositionsfrequenz/-dauer**
    - **Wirkungsweise einer Substanz → systemische/lokale Wirkungen**

© 2021 Prosacon

Vorgehensweise bei der Ableitung von Referenzwerten

- **Arten von Referenzwerten (II):**

  - **Biozide:**
    - **$AEL_{acute/short\text{-}term}$/$AEL_{medium\text{-}term}$/$AEL_{long\text{-}term}$ bei systemischen Effekten nach dermaler/inhalativer Exposition**

      + $AEL_{short\text{-}term}$: **Teratogenitäts- oder 28-Tagestudien ("subakute Studien")**
      + $AEL_{medium\text{-}term}$: **90-Tagestudien ("subchronische Studien) in der Ratte/Hund oder 1-Jahresstudien im Hund**
      + $AEL_{long\text{-}term}$: **18-Monats-bzw. 24-Monats-Studien zur chronischen Toxizität/Kanzerogenität in Maus/Ratte oder 1-Jahresstudien im Hund**

    - **AEC_{dermal}/AEC_{inhal} bei lokalen Effekten nach dermaler/inhalativer Exposition**

  - **PSM:**
    - **A(O)EL/AA(O)EL nach dermaler/inhalativer Exposition** von **Anwendern/Arbeitern, Anwohnern und nebenstehenden Personen**

Vorgehensweise bei der Ableitung von Referenzwerten

- **Arten von Referenzwerten (III):**
  - **REACH:**
    - **$DNEL_{dermal/inhal./oral}$** für systemische und lokale Effekte (Arbeiter und Allgemeinbevölkerung)
  - **ADI (Acceptable Daily Intake)/ARfD (Acute Reference Dose):**
    - **stellen „externe“ Referenzwerte ausschließlich bei Kurz-/Langzeitexposition** von Verbrauchern über den oralen Aufnahmeweg dar
    - **keine Bioverfügbarkeitskorrektur notwendig,** NOAEL wird i.d.R. aus Tierstudien nach oraler Verabreichung abgeleitet

Vorgehensweise bei der Ableitung von Referenzwerten

❖ **Arten von Referenzwerten (IV):**

Reference value "identifier	Regulatory area		
	PPP	**Biocides**	**REACh**
Worker/non-professional/amateur: **Systemic effects**	A(O)EL AA(O)EL	AEL_{acute} $AEL_{medium\text{-}term}$ $AEL_{long\text{-}term}$	$DNEL_{acute/short\text{-}term,\ dermal}$ $DNEL_{long\text{-}term,\ dermal}$ $DNEL_{acute/short\text{-}term,\ inahalation}$ $DNEL_{long\text{-}term,\ inhalation}$
Worker/non-professional/amateur: **Local effects**	n.a.	AEC_{dermal} $AEC_{inhalation}$	$DNEL_{acute/short\text{-}term,\ dermal}$ $DNEL_{long\text{-}term,\ dermal}$ $DNEL_{acute/short\text{-}term,\ inhalation}$ $DNEL_{long\text{-}term,\ inhalation}$
Consumer/general population **Systemic effects**	ARfD ADI	ARfD ADI	$DNEL_{long\text{-}term,\ dermal}$ $DNEL_{long\text{-}term,\ inhalation}$ $DNEL_{long\text{-}term,\ oral}$

© 2021 Prosacon

Vorgehensweise bei der Ableitung von Referenzwerten

- **Regularienübergreifende Synergismen/Diskrepanzen bei der Ableitung von Referenzwerten:**
  - **Beispiel: Insektizider Wirkstoff (z.B. Pyrethroid)**
    - Einsatz im Bereich **Biozide (PT18), PSM (Insektizid), Veterinärmedizin (Flohhalsband)**
    - **Kompletter und identischer toxikologischer Datensatz vorhanden!**
  - **Synergismus zwischen den Gesetzgebungen:**
    - **Bewertung auf Basis des/der identischen Endpunkte(s) unter Berücksichtigung identischer Sicherheitsfaktoren**
    - Erwartung: **Ableitung von identische Referenzwerte nach dem Prinzip „one substance one assessment“!**

  - **Realität:**
    - **gleicher Wirkstoff** bei Bioziden/PSM **mit unterschiedlichen anwender-spezifischen Referenzwerten!**
    - **Harmonisierungsbedarf vorhanden!**

Expositionsabschätzungen: Herangehensweisen

Identifikation der Expositionsszenarien und relevanter Eintragswege

↓

Expositionsabschätzung (Modellierung/Messung)

Expositionsabschätzungen: Herangehensweisen

- **Ermittlung der Exposition (I):**
  - **Ziel:** Abschätzung der Menge (Dosis), die bei beabsichtigter Anwendung oder über Rückstände aufgenommen wird
  - **Voraussetzung: Exakte Kenntnis über das "Use Pattern"**
    - **Tätigkeiten** im Expositionsszenarium
    - **Häufigkeit/Dauer/Menge/Ort** der Verwendung
    - **betroffene Bevölkerungsgruppen:**
      - **professionelle/nicht-professionelle Anwender**
      - **umstehende Personen, Allgemeinbevölkerung**

  - **Art der Exposition und Eintragswege:**
    - **Primär-/Anwenderexposition, Sekundärexposition**
    - **Dermale/inhalative Expositionsroute:** z.B. berufsmäßige Anwendung von Bioziden, Pflanzenschutzmitteln, Industriechemikalien
    - **Orale Exposition:** Rückstände in Lebensmitteln, **„hand-to-mouth Exposition" bei Kindern**

© 2021 Prosacon

Expositionsabschätzungen: Modelling oder Messung

- **Ermittlung der Exposition (II):**

→ Modellabschätzungen oder Messdaten?

- **Expositionsmodelle:**
  - **breite Anwendbarkeit auf verschiedene Expositionsszenarien** mit ähnlichem Verwendungsmuster
  - **Modelle abhängig vom regulatorischen Bereich**:
    - **REACH:** ECETOC TRA, CHESAR, EASY TRA
    - **Biozide:** TNsG 2007, HEEG, HEAdhoc, ECHA Guidance Volume III (Parts B+C)
    - **PSM:** EFSA Model, US PHED, NL Gewächshausmodell
- **Messdaten:**
  - **Hohe Spezifität für eine bestimmte Anwendung**, **Übertragbarkeit** auf ähnliche Szenarien **selten möglich → "Read Across" = Fall zu Fall Entscheidung**

Spezifität

Allgemeine Anwenderbarkeit

Expositionsabschätzungen: Expositionsszenarien

- **Ermittlung der Exposition (III) – Definition der Expositionsszenarien:**

  - **PSM**
    - **Anwendungsmethoden und Expositionsmodelle sind größtenteils standardisiert (Traktor, handgetragene Geräte, Gewächshaus)**
    - **Ausgangsparameter sind in der GAP ("Good Agricultural Practice") zu finden**

  - **Biozide:**
    - **Anwendungsmuster ("Use Pattern") ist Grundlage zur Selektion der geeigneten Expositionsmodelle** (Art der Tätigkeiten, Anwendungsmethoden, Anwenderkategorie)
    - **Bildung "generischer Expositionsmodelle",** wenn verfügbare Modelle nicht geeignet sind

  - **REACH:**
    - Bildung von **Expositionsszenarien auf Basis von Verwendungsdeskriptoren**
    - Art der Tätigkeit wird über **"PROCs" (Process Categories)** grob beschrieben

© 2021 Prosacon

Expositionsabschätzungen: Modelle

❖ **Ermittlung der Exposition (IV) – Verwendete Expositionsmodelle**

	Auswahl von angewandten Expositionsmodellen
PPP	EFSA Model, Seed Tropex, US PHED, Dutch Glasshouse model
Biozide	ART Tool, TNsG 2002/TNsG 2007 models, BEAT, HEEG opinions, HEAdhoc recommendations, ConsExpo, RiskOfDerm, Generic Expositonsmodelle
REACH	ECETOC TRA, EASY TRA, CHESAR, ART, TGD-Modelle, ConsExpo

Expositionsabschätzungen: Schutzausrüstung

- **Ermittlung der Exposition (V) – Persönliche Schutzausrüstung:**

  - **Anwendbarkeit:**
    - Generell gilt: **Schutzmaßnahmen werden nur bei industriellen/ professionellen Anwendungen akzeptiert → Kenntnis bei Umgang/Verwendung!**
    - **Amateure/nicht-professionelle Anwender: geringe bis keine Berücksichtigung von Schutzmaßnahmen → keine Erfahrung/Übung bei Umgang/Verwendung**

  - **Dermale Exposition - PPE („Personal Protective Equipment“)**
    - **Handschuhe mit verschiedenen Schutzgraden**
    - **Arbeitsanzug (“Coverall”) mit verschiedenen Schutzgraden**

Expositionsabschätzungen: Schutzausrüstung

- **Ermittlung der Exposition (VI) – Persönliche Schutzausrüstung:**
  - **Inhalationsexposition - RPE („Respiratory Protective Equipment“)**
    - **Verschiedene Typen von Atemmasken mit verschiedenen Schutzgraden → APF = “Assigned Protection Factor”**
    - **Zu prüfen: Machbarkeit/Verfügbarkeit** bei industriellen/professionllen Anwendungen!

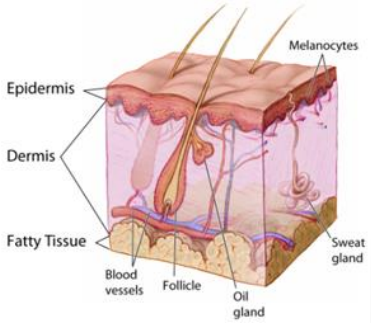
Table 1: Overview of ‘Assigned Protection Factors’ for filtering devices (British standard, American standard and German standard)

Mask type	Filter type	BS 4275	ANSI Z88.2		BGR 190
Filtering half masks	FFP1	4			4
	FFP2	10			10
	FFP3	20	10		30
Half or quarter mask and filter	P1	4			4
	P2	10			10
	Gas	10	10		30
	GasXP3	10	10		30
	P3	20	10		30
Filtering half masks without inhalation valves	FMP1	4			
	FMP2	10			
	FMGasX	10	10		
	FMGasXP3	10			
	FMP3	20	10		
Valved filtering half masks	FFGasXP1	4			
	FFGasX	10	10		
	FFGasXP2	10			
	FFGasXP3	10	10		
Full face masks and filter	P1	4			4
	P2	10			15
	Gas	20	100		400
	GasXP3	20			
	P3	40	100		400
Powered filtering devices incorporating helmets or hoods	TH1 all types	10	100		5
	TH2 all types	20	100		20
	TH3 (semi)hood/ blouse	40	1000		100
Power assisted filtering devices incorporating full, half or quarter masks	TM1 (all types)	10	50 (Half face)	100 (full face)	10
	TM2 (all types)	20	50 (Half face)	100 (full face)	100
	TM3 (half face) particle, gas or combined filters	20	50		
	TM 3 (full face) gas or combined filters	40	1000		500

Quelle: TNsG on Human Exposure, January 2008

Expositionsabschätzungen: Dermale Absorption

❖ **Dermale Absorption - Angaben/Messdaten (I):**



- **Essentieller Parameter zur Expositionsermittlung und zum Nachweis einer sicheren Verwendungbei PSM/Bioziden!**

➢ **Dermale Exposition ist in den meisten Anwendungsszenarien der "Expositionstreiber"**

➢ **Bei Anwendung von Produkten:**

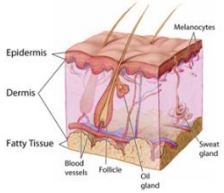
→ **Deposition von Inhaltsstoffen auf (Arbeits-)Kleidung**

→ **Deposition auf der Haut**

→ **Durchdringung der Haut und Verteilung im systemischen Kreislauf**

Expositionsabschätzungen: Dermale Absorption

- **Dermale Absorption - Erfahrungen (II):**

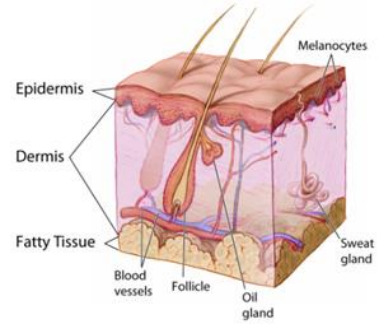


  - **Biozide/PSM:**
    - **Ohne (Mess-)Daten zur dermalen Absorption kann nur in seltenen Fällen und auch nur bei Verwendung von Schutzkleidung eine sichere Exposition von Arbeitern aufgezeigt werden**
    - **Exposition von umstehenden Personen/Anwohnern und nicht beteiligten Personen ist in den meisten Fällen bei Verwendung der "Default-Werte" sicher**

  - **REACH:**
    - **spezifische Daten** zur dermalen Absorption **selten vorhanden**
    - **sehr häufig akzeptable systemische Exposition für Arbeiter und die Allgemeinbvölkerung** aufgrund **relativ hoher Referenzwerte ("DNELs")**

Expositionsabschätzungen: Dermale Absorption

- **Angaben/Messdaten zur dermalen Absorption (III):**



  - **Bestimmung der dermalen Pentration von Stoffen**
    - ***In vivo* dermale Absorptionsstudien (OECD TG 427)**
    - ***In vitro* dermale Absorptionsstudien (OECD TG 428)**
    - **Durchführung eines "triple pack"**
    - → ***in vitro* Studien an präparierter Haut von Ratte und Menschen + *in vivo* dermale Penetrationsstudie in der Ratte**

$$\textit{In vivo}\ \text{human abs.} = \textit{in vivo}\ \text{animal abs} \times \frac{\textit{in vitro}\ \text{human abs}}{\textit{in vitro}\ \text{animal abs.}}$$

  - **Ziel von dermalen Absorptionsstudien:**
    - **Bestimmung der dermalen Penetration von Stoffen in den relevanten Anwendungskonzentrationen (im Konzentrat bzw. in der Anwendungslösung)**
    - **Verfeinerung des "Body Burden" über den dermalen Expositionsweg**

© 2021 Prosacon

Expositionsabschätzungen: Dermale Absorption

- **Anforderungen an Angaben zur dermalen Penetration in verschiedenen Gesetzgebungen**:

	PPP	Biocides	REACH
Data required/ mandatory	-	-	-
Safe use w/o dermal penetration data	only a few cases known	only a few cases known	Many cases/examples known
When used	- at the level of dermal exposure assessment - refinement of systemic exposure via the dermal route	- at the level of dermal exposure assessment - refinement of systemic exposure via the dermal route	- at the level reference figure ($DNEL_{dermal}$) deduction - Note: Caution to be taken at locally irritating/corrosive concentrations of a substance
Type of study (if available or performed)	- *In vitro* human skin - "triple pack" (*in vitro* rat +human skin plus *in vivo* rat) → preferred	- *In vitro* human skin sufficient - "triple pack" not mandatory	- *In vitro* human skin sufficient - "triple pack" not mandatory

Expositionsabschätzungen: Synergismen

- **Regulatorische Synergismen in der Expositionsermittlung?**
  - **Anforderungen an die Expositionsermittlung** aufgrund der Anwendungsmuster und Expositionsszenarien **sehr unterschiedlich zwischen den regulatorischen Bereichen**
  - I. d. R.: **spezifische Expositionsmodelle und Defaultwerte** für die relevanten Anwendungen **in verschiedenen regulatorischen Bereichen**:
    - REACH vs. PPPs vs. Biozide

  - **Fallstricke: Duplizierung der Expositionsabschätzungen!**
    - Abschätzung der Exposition gegenüber Ko-Formulantien in Biozidprodukten unter REACH (PC8) über “PROCs”
    - kein Synergismus durch REACH, da spezifische Biozidmodelle zu verwenden sind und eine Übertragbarkeit zwischen verschiedenen Regularien nicht gegeben ist!

© 2021 Prosacon

Der letzte Schritt: Risikocharakterisierung

Expo < RfD

Risikocharakterisierung

Expo > RfD

akzeptables Gesundheitsrisiko

Verfeinerung
(RfD und/oder Exposition)**!**

unakzeptables Gesundheitsrisiko

Der letzte Schritt: Risikoabschätzungen

- **Ursprung des Risikobegriffes:**
  - **Versicherungswesen!**
    - **Risiko = Wahrscheinlichkeit eines Schadenseinrittes**
    - **“Übersetzung” in den Bereich der Toxikologie:**

Gefährlichkeit (Gefahrenbeurteilung) x **Exposition** = **Risiko**

  - **Fallunterscheidung zwischen der Vermittlung**
    - **der Gefährlichkeit** eines Stoffes **ohne gegebene Exposition (“strictly controlled conditions”)**
    - **des Risikos infolge einer Exposition gegenüber eines gefährlicheren Stoffes**

Der letzte Schritt: Risikocharakterisierung

- **Risikocharakterisierung in verschiedenen regulatorischen Bereichen:**

- **Allgemeingültig in allen regulatorischen Bereichen:**
  - **Vergleich der** abgeleiteten **relevanten Referenzwerte mit den über Modellierung oder Messungen** für die beabsichtigten Anwendungen **erhaltenen Expositionswerten**

    → **Exposition < Referenzwert = sichere Verwendung, akzeptables Gesundheitsrisiko**

    → **Exposition > Referenzwert = unsichere Verwendung, nicht akzeptables Gesundheitsrisiko**

- **Biozide/PSM**
  - **Risiko wird ausgedrückt**

    → **in "% A(O)EL" oder "%ADI/%ARfD" = Exposition: A(O)EL/ADI/ARfD x 100 (sollte < 100% sein)**

    → **als MOS (Margin of Safety) = NOAEL : Exposition (MOS sollte > 100 sein)**

- **REACH**
  - **Risiko wird ausgedrückt als**

    → **RCR (Risk Characterization Ratio) = Exposition : DNEL sollte < 1 sein für ein akzeptables Risiko**

Der letzte Schritt: Risikocharakterisierung

- **„Higher Tier“ Risikocharakterisierung: Aggregiertes/kumulatives Risiko (I)**

  - **„Aggregierte Expositions-/Risikoabschätzung“**
    - **Ermittlung des Gesamtrisikos** gegenüber dem **identischen (Wirk-)Stoff** nach **Exposition aus verschiedenen Expositionsquellen** (d.h. verschiedenen regulatorischen Bereichen):
      - **“dual uses”, z.B. Anwendung eines Insektizids in Bioziden und Veterinärpharmaka**
      - **Addition der Exposition/der Risiken**

$$HQ_{AS1PSM} + HQ_{AS1Biozide} + HQ_{AS\ 1\ Vet} = \sum HQ_{AS1} = HI < 1: ✓;\ HI > 1 ✗$$

→ **HQ: Hazard Quotient = Exposition/Referenzwert**

→ **HI: Hazard Index = ∑HQs**

Der letzte Schritt: Risikocharakterisierung

- **„Higher Tier“ Risikocharakterisierung: Aggregiertes/kumulatives Risiko (II)**
  - **„Kumulierte Expositions-/Risikoabschätzung“**
    - **Ermittlung des Gesamtrisikos** gegenüber **verschiedenen (Wirk-)Stoffen mit ähnlichen Wirkmechanismus/Zielorgan/Zielgewebe** nach **Exposition in einem regulatorischen Bereich (= 1 Anwendung)**:
      - **Ermittlung der individuellen Expositionen und des Gesamtrisikos über Aufaddition der individuellen Risiken**
      - **Bei Vorhandensein von “TEFs/TEQs” (“Toxicity Equivalency Factors/Quotients” → Potenzierungsfaktoren für individuelle Substanzen der gleichen chemischen Substanzgruppe):**
        - → **Aufaddition der angepassten individuellen Expositionen und Vergleich mit Referenzwert der Bezugssubstanz**

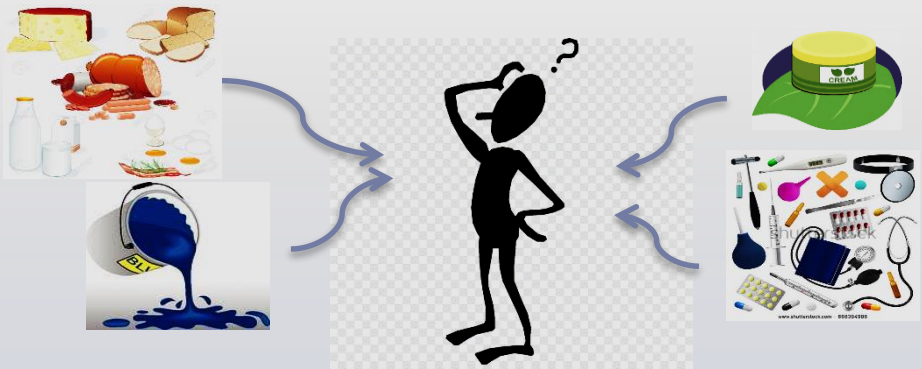
$$HQ_{AS1Biozide} + HQ_{AS2Biozide} + HQ_{AS3Biozide} = \sum HQ_{AS1\text{-}AS3} = HI < 1: ✓;\ HI > 1\ ✗$$

! **Herausforderung bei Ermittlung des kumulatives Risikos:**
Nachweis des gleichen Wirkmechanismus und Ableitung “zielorganspezifischer” Referenzwerte ! !

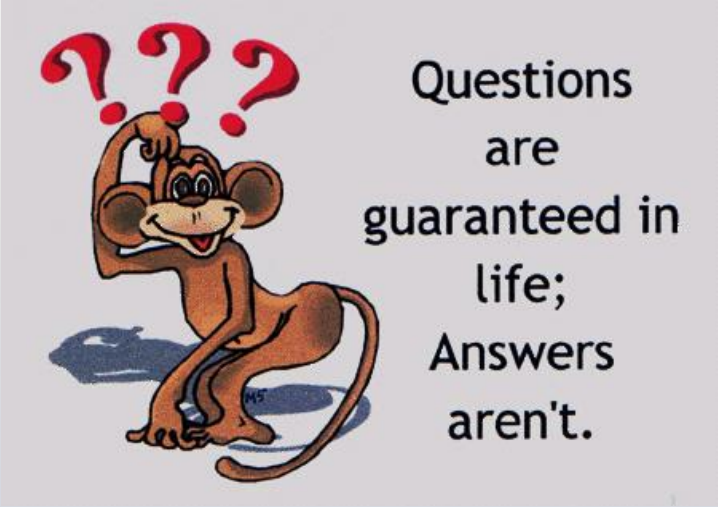
Der letzte Schritt: Risikocharakterisierung

- **Kombination aus aggregiertem/kumuliertem Risiko:**
  - **Aktueller Status bei Bioziden:**
    - Betrachtung des **Gesamtrisikos nach Exposition gegenüber verschiedenen Wirkstoffen und Nicht-Wirkstoffen („Ko-Formulantien“)** sowie gegenüber dem **identischen Wirkstoff aus kombinierten Expositionsszenarien**

∑ Primäre + Sekundäre + Nahrungsmittel-Exposition



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit



© 2021 Prosacon