

**Substanzen mit unterschiedlichem
Wirkmechanismus – Notwendigkeit und
Möglichkeiten einer kumulativen Risikoabschätzung
im Niedrigdosisbereich?**

Dr. Ulrike Schuhmacher-Wolz

FoBiG, Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH

Freiburg

www.fobig.de

EFSA-Projekt

“Investigation of the **state of the science** on **combined actions** of **chemicals in food** through **dissimilar modes of action** and proposal for a **science-based approach** for performing related **cumulative risk assessment**”

CFT/EFSA/PPR/2010/02

Gesetzlicher Hintergrund

Rückstandshöchstmengen-Verordnung (VO (EG) Nr. 396/2005)

Artikel 36

„ ...Maßnahmen, die insbesondere auf die Entwicklung und Verwendung von Methoden zur Bewertung aggregierter, kumulativer und synergistischer Wirkungen gerichtet sind“

Pflanzenschutzmittel-Verordnung (VO (EG) Nr. 1107/2009)

Artikel 4

„unter Berücksichtigung bekannter Kumulations- und Synergieeffekte, soweit es von der Behörde anerkannte wissenschaftliche Methoden zur Bewertung solcher Effekte gibt“

EFSA-Opinions

2008

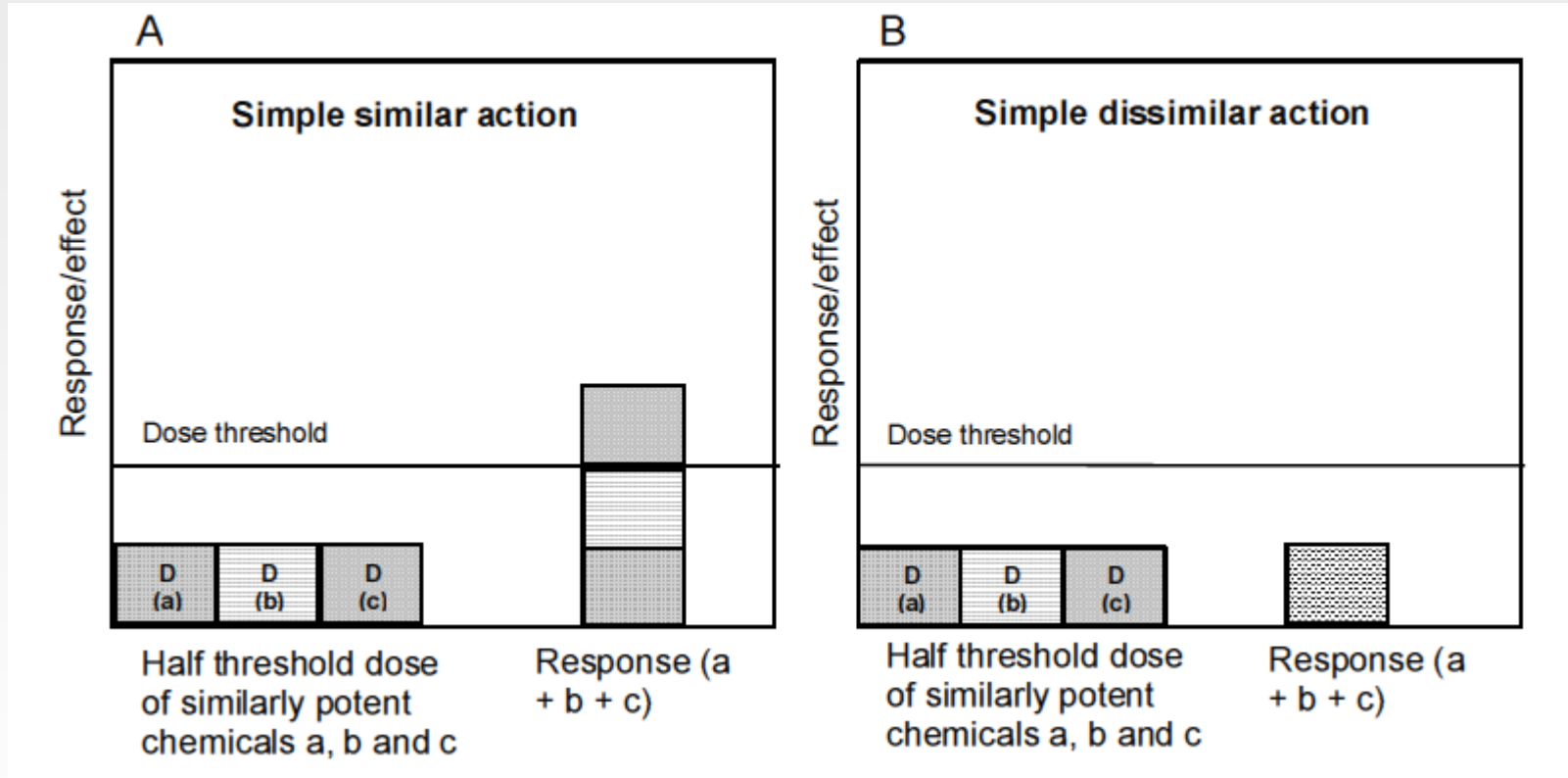
- **Methoden zur Bewertung von Gemischen
(Substanzen mit gleichem Wirkmechanismus)**

2009

- **Erprobung der Methode am Beispiel ausgewählter
Triazolpestizide**

Theoretischer Hintergrund

Konzept	Wirkmechanismus	Zu beobachtender Effekt
Interaktion	Gleich (similar)	Antagonismus oder Synergismus
Interaktion	Unterschiedlich (dissimilar)	Antagonismus oder Synergismus
Keine Interaktion	Gleich (similar)	Dosisaddition (DA)
Keine Interaktion	Unterschiedlich (dissimilar)	Wirkungsaddition (IA)



VKM (2008) Combined toxic effects of multiple chemical exposures

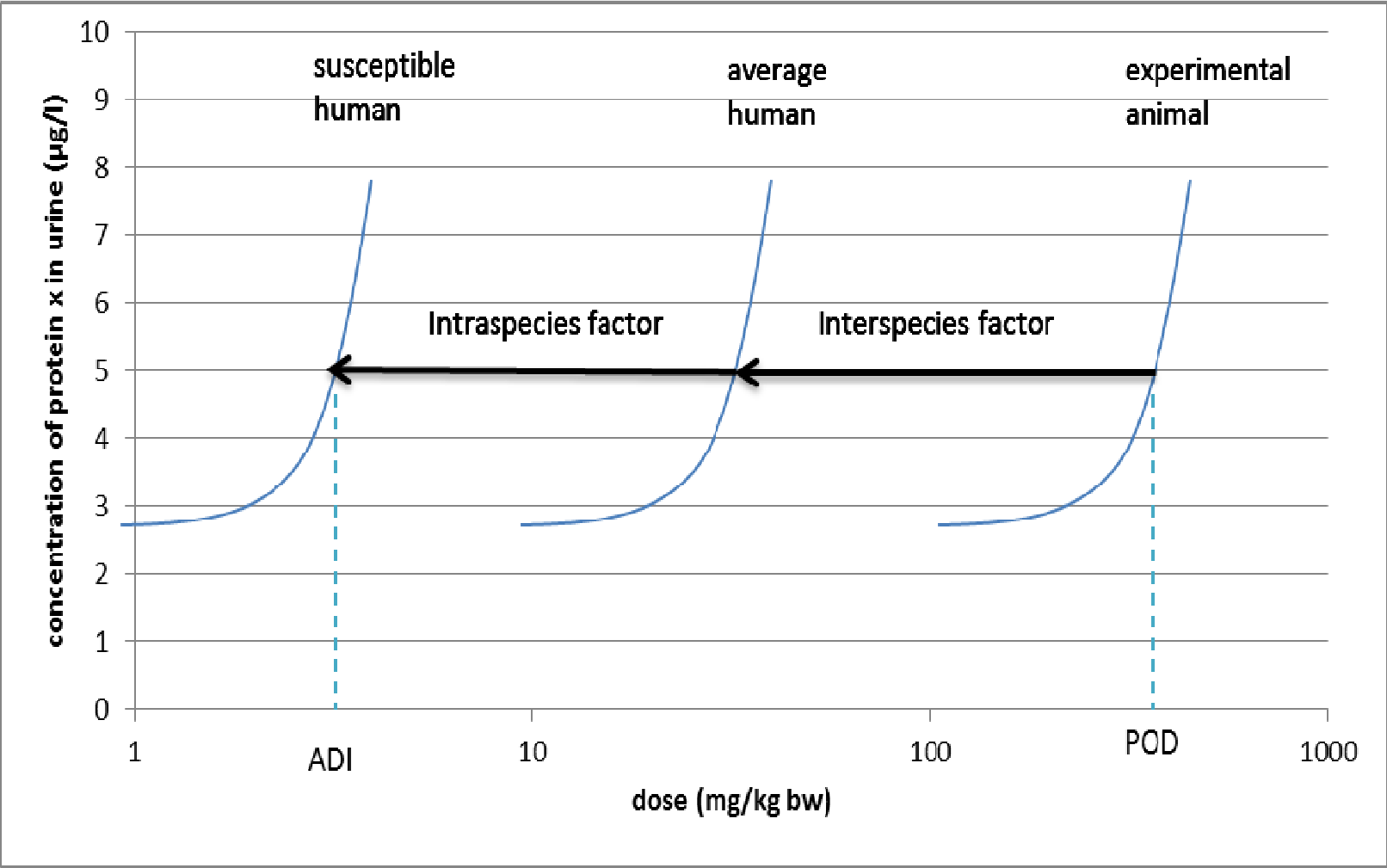
Chemikalien in Lebensmitteln

- **Exposition \leq ADI, TDI**
- **ADI, TDI = 0-Effekt?**

Definition ADI

“an estimate of the amount of a substance in food expressed on a body weight basis that can be ingested daily over a lifetime, **without appreciable risk** to any consumer on the basis of all known facts at the time of evaluation, taking into account **sensitive groups** within the population (e.g., children and the unborn).”

(Verordnung (EG) Nr. 396/2005)



Mögliche Effekte unterhalb des NOAEL bzw. ADI

- **Kontinuierliche Daten: Effekte unterhalb der als advers definierten kritischen Effektgröße**
- **Quantale Daten: ab wann spricht man von „betroffen“?**
- **Vorläufereffekte, Adaptionsprozesse**

Ableitung einer Referenzdosis (z.B. ADI)

- **ADI-Ableitung: Keine Extrapolation vom Hochdosis- in den Niedrigdosisbereich**
 - **Adverse Effekte bei Exposition im Bereich des ADI weitgehend auszuschließen (Unsicherheit)**
 - **Kumulation nicht-adverser Effekte bei Gemischezposition möglich, Prinzipien der Wirkung von Gemischen sind nicht an die Adversität gekoppelt**
-
- ➔ **Kumulative Effekte bei Substanzen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus bei Exposition \leq ADI plausibel, weil ADI = „0-advers“ aber \neq „0 Effekt“**
 - ➔ **CRA bei IA notwendig**
 - ➔ **Methode?**

Kumulative Risikoabschätzung bei IA

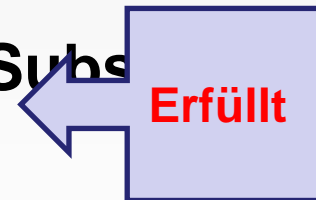
- **Wissen zum MoA begrenzt oder fehlend, keine klare Trennung zwischen similar/dissimilar**
 - ➔ **Entscheidung DA oder IA meist nicht möglich**
- **Vorliegende tierexperimentelle Daten nicht ausreichend zur Beschreibung des Effekts bei niedrigen Dosen**
 - ➔ **Beschreibung der Gemischwirkung mittels IA nicht möglich**

Idee

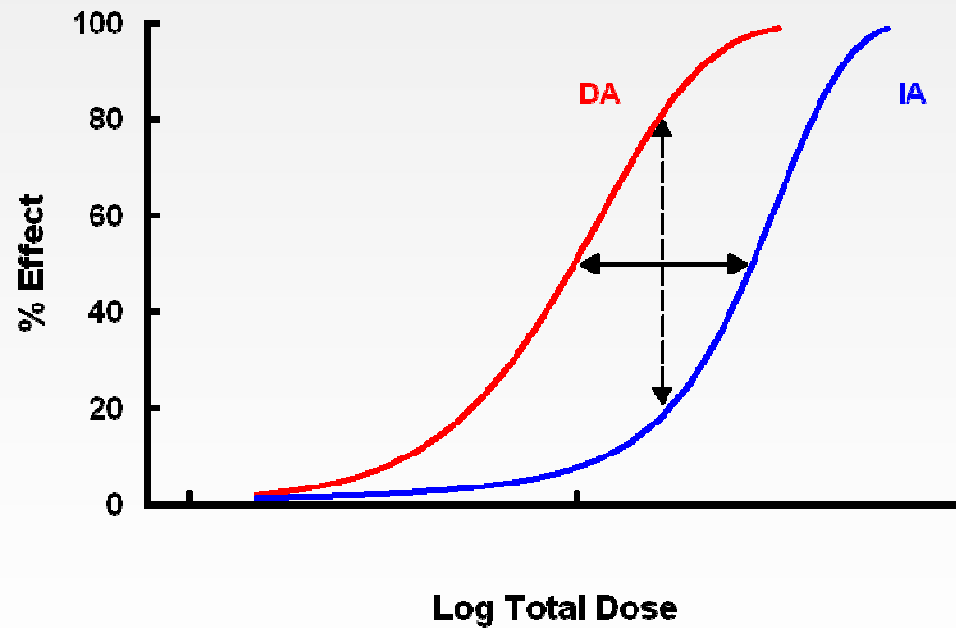
- **gemeinsame Bewertung** von Substanzen mit gleichem und unterschiedlichem Wirkmechanismus (**similar and dissimilar acting chemicals**)
- Einfache, **gestufte Methode** in Anlehnung an das Konzept der **Dosisadditivität**

Umsetzung nur möglich, wenn

- **Keine Risikounterschätzung** durch **DA** bei Subs mit unterschiedlichem MoA
- Vorhersage für Gemischwirkung nach Prinzipien der DA oder IA unterscheiden sich nur gering



Experimentelle Daten zum Unterschied IA vs. DA



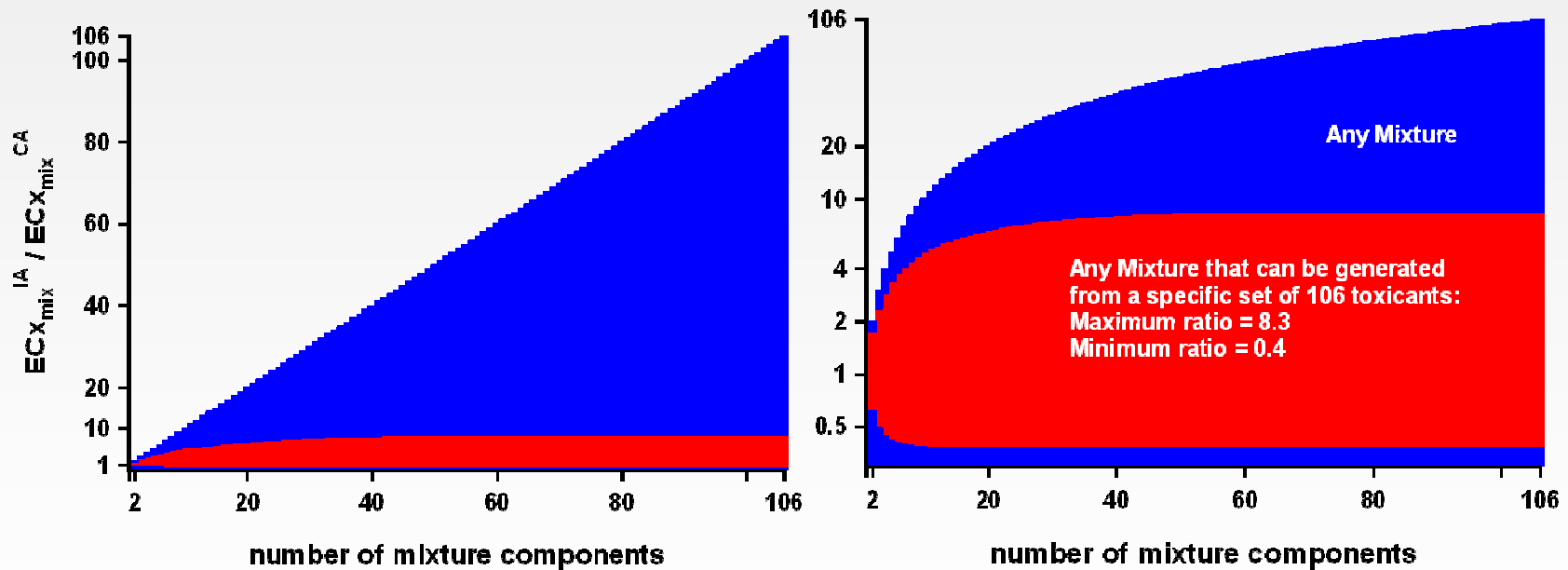
Welche Faktoren beeinflussen den Unterschied?

- Anzahl der Substanzen im Gemisch n
- Verhältnis der Substanzen im Gemisch zueinander
 $p_1 : p_2 : \dots : p_i$
(p_i – Gehalt an der Gesamtkonzentration)
- Funktion der Dosis-Wirkungsbeziehung F_i :
Steigung (β_i) \leftrightarrow Regressionsmodelle
- Betrachtetes Effektniveau x

- **Unterschied zwischen der Effektdosis vorhergesagt mit IA oder DA kann niemals größer als die Anzahl der Komponenten im Gemisch sein**
- **Experimentelle, ökotoxikologische Daten, mathematische Analysen und Simulationsstudien: Faktor < 10 bei bis zu 100 Substanzen**
- **Aussagen anhand von Studien zur Ökotoxizität, deren Prinzipien auch auf die Säugertoxizität übertragbar scheinen, experimentelle Bestätigung fehlt derzeit**

Deterministische Simulation

(Experimentelle Daten zur Algentoxizität von 106 Substanzen)



Vorgeschlagene Methode

- **Gemeinsame Bewertung aller Substanzen mit gleichzeitiger Exposition**
- **Gestuftes Verfahren in Anlehnung an Methoden zur DA**

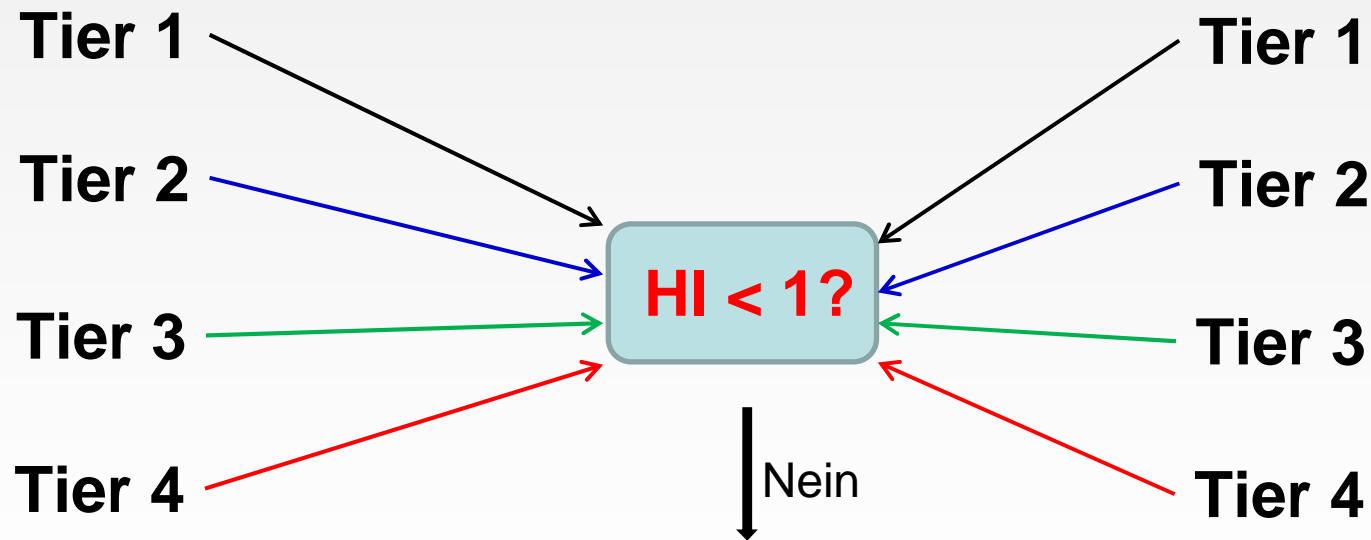
$$HI = HQ_1 + HQ_2 + HQ_3 + \dots$$

$$HQ = \frac{\textit{Exposition}}{\textit{Gefährdungsabschätzung}}$$

Gestuftes Verfahren zur kumulativen Risikoabschätzung

**Expositions-
schätzung**

**Gefährdungs-
schätzung**



Gestufte Expositionsabschätzung

TIER 0

Grobe Expositionsschätzung
(z.B. Produktionsmengen)

TIER 1

Deterministische Schätzung
(**Modellierung**)

TIER 2

Deterministische Schätzung
(**Messwerte**)

TIER 3

Probabilistische Schätzung

Gestufte Gefährdungsabschätzung

TIER 0

- Grobe substanzunspezifische Gefährdungsschätzung (z.B. TTC)

TIER 1

- Substanzspezifische Gefährdungsabschätzung (z.B. ADI)

TIER 2

- Ausschluss von Substanzen ohne Wirkung auf betrachteten Endpunkt
- Substanz- oder endpunktspezifische Gefährdungsabschätzung

TIER 3

- Gruppierung von Substanzen nach gemeinsamen Endpunkten
- Substanz- oder endpunktspezifische Gefährdungsabschätzung

Annahmen / Vereinfachungen

- **Exposition erfolgt nur über Lebensmittel**
- **Annahme einer gleichzeitigen Exposition**
- **Keine Berücksichtigung möglicher synergistischer oder antagonistischer Wirkungen (geringe Relevanz)**
- **Bei niedrigen Stufen: Verwendung von ADIs, die auf Basis unterschiedlicher Effekte abgeleitet wurden**

Zusammenfassung und Ausblick 1

- Auch bei **Substanzen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus** können (nicht-adverse) **Effekte im Dosisbereich \leq ADI** stattfinden.
- **Kumulative Risikobewertung** von solchen Gemischen wird als **notwendig** erachtet
- Bislang **keine praktikable Methode** zur Anwendung von **IA** im Niedrigdosisbereich
- Keine/**unzureichende Daten** zum **Wirkmechanismus** und zur **DWB** im Niedrigdosisbereich

Zusammenfassung und Ausblick 2

- Vorschlag zur **integrierten Bewertung** von **Substanzen mit gleichem und unterschiedlichem Wirkmechanismen** unter Berücksichtigung der **Prinzipien der DA**
- **Umsetzung in die Praxis** steht aus
- **Datenlücken** häufig beim **Wirkmechanismus**
- Weiterer **Forschungsbedarf** zu **kumulativen Effekten** von Substanzen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus **in Säugern bzw. Säugerzellen**

DANKE

EFSA (CFT/EFSA/PPR/2010/02)

Investigation of the **state of the science** on **combined actions** of **chemicals in food** through **dissimilar modes of action** and proposal for **science-based approach** for performing related **cumulative risk assessment**



The School of Pharmacy
University of London

Andreas Kortenkamp
Richard Evans
Martin Scholze



Faust Backhaus
environmental consulting

Michael Faust



FoBiG
Forschungs- und Beratungsinstitut
Gefahrstoffe GmbH

Fritz Kalberlah