

+++ Riskobewertung

- Grundlagen
- Herangehensweise
- Werkzeuge

R. Arno Wess, Expert Consultant, Envigo
Wien, 03. November 2016

Intrinsische Eigenschaften / Stoffidentität 1/2

+ Der Startpunkt jeder Risikobewertung

- + Physikchemische Eigenschaften
 - + (Stereo-)Chemische Struktur
 - + Zusammensetzung / Reinheit
 - + Aggregatzustand
 - + Schmelz- und Siedepunkt
 - + Spektren etc.
- + UVCB
- + Stoffidentität = Basis für Übertragungsgrundsätze

Intrinsische Eigenschaften / Stoffidentität 2/2

- + Im Behördenfokus
- + In den ersten Jahren der Regulatorik ging es bei der behördlichen Evaluation noch um die
 - + Biologie
 - + Testorganismen
 - + Versuchsbedingungen
- + Dann ging das Augenmerk zu der
 - + Exposition / Analytischen Dosisverifikation
- + Immer häufiger steht nun die
 - + Stoffidentität
 in Rede

Gefahrenpotential (Öko-) Toxikodynamik & Kinetik 1/6

- + Dosis, Ladung oder Konzentration?
- + Art und Schwere einer Gefahr (Einstufung)
- + Akute Wirkungen:
 - + LC, EC, IC, LL, EL, LD, ED – 0 bis 100 %
- + Keine (schädlichen) Effekte
 - + NO(A)EC, NOE(A)LR, NO(A)EL, NO(A)D
- + Erste (schädliche) Effekte
 - + LO(A)EC, LOE(A)LR, LO(A)EL, LO(A)D
- + Die geometrischen Mittel daraus:
 - + MATC / ChV
- + „Innere“ oder „äussere“ Konzentration?
 - + Die Rolle der Anreicherung (Paracelsus)

Gefahrenpotential (Öko-) Toxikodynamik & Kinetik 2/6

- + Wie wird gemessen?

- + Stellvertreterorganismen
- + Humandaten
- + Übertragung zwischen unterschiedlichen
 - + Organismen
 - + Expositionspfaden
 - + Expositionsdauern (akut/chronisch)
- + Unsicherheiten
 - + Die Rolle der Assessmentfaktoren

Gefahrenpotential (Öko-) Toxikodynamik & Kinetik 3/6

- + Effekte

- + Schädlich (advers) oder adaptiv
- + Reversibel oder irreversibel
- + Physikalisch/Chemisch oder „echt“ toxisch (intrinsische Toxizität)
- + Lokal oder systemisch
- + Dosis- Wirkungsbeziehung oder „alles oder nichts“
- + Basistoxizität oder spezifischer Wirkmechanismus

Gefahrenpotential (Öko-) Toxikodynamik & Kinetik 4/6

- + Die sichere Grenzkonzentration PNEC / DNEL
- + Startpunkt (dose descriptor)
- + Modifikation
 - + Umrechnung von Expositionswegen
 - + Dermal, oral, inhalativ (Körnchengrösse ...)
 - + Wasser – Sediment – Boden: EPM
 - + Expositionsdauer (Acute to Chronic Ratio, ACR)
- + Assessmentfaktoren (Unsicherheitsfaktoren)
 - + Interspezies und Intraspezies-Unterschiede
 - + Studiendauer
 - + Expositionsdauer (Versuchsdauer, Lebenszyklus)
 - + Verbleibende Unsicherheiten, e.g. Datenqualität, Repräsentativität der Stellvertreterorganismen

Gefahrenpotential (Öko-) Toxikodynamik & Kinetik 5/6

- + (Öko-) Toxikodynamik:
“Was macht der Stoff mit dem Organismus?“
- + Wirkschwellen
 - + Cut-off = Grenzwerte aus der Erfahrung
 - + E.g. Klassen der Akuten Toxizität
 - + 100 mg/L für aquatisches Umwelt-Milieu akut
 - + 1000 mg/L für Kläranlagen
 - + 10 mg/L für aquatischen Milieu, chronisch
 - + „Threshold of Toxicological Concern“ TTC
 - + Limite relevanter Exposition / Referenzwert für „Exposure based Waiving“
 - + Hängt vom Wirkmechanismus/Substanzkategorie ab

Gefahrenpotential (Öko-) Toxikodynamik & Kinetik 6/6

- + (Eco-) Toxikokinetik:
 - “Was macht der Organismus mit dem Stoff?“
- + Metabolism / transformation
 - + Toxification or detoxification
- + Xenobiotics and how to get rid of them
- + Enrichment
 - + In the individual organism
 - + Passive Diffusion from
 - + Medium (BCF) or
 - + Nutrition (BAF)
 - + Active absorption (or elimination)
 - + In the food chain/web

Exposition “Genug ist genug”

- + „Szenario“
 - + EUSES – Exceldatei
 - + Verwendungskategorien „Uses“
 - + Prozesskategorie „Processes“
- + Hintergrundkonzentrationen
 - + Freisetzung aus
 - + natürlicher Quelle
 - + aufgrund von Kontamination
 - + Biotischer / abiotischer Abbau
- + Verteilung
 - + zwischen den Medien Wasser, Klärschlamm, Sediment, Boden, Luft
 - + Von Medien zu Organismen und innerhalb von Organismen
 - + Fugazität, Verdünnung

Risiko – Unter Kontrolle?

- + Das Mass der Dinge ist ein Quotient:
 - + Quotient der Konzentrationen von
 - + Unschädlicher Konz. / Berechneter Expositions-Konz. >1?
- + Verfeinern von
 - + Wissen über Effekte
 - + Reduktion der Assessmentfaktoren
 - + Expositionsmodelle / -messungen
 - + Risikomanagementmassnahmen
 - + Ausschluss von Verwendungen (Änderung des Expositionsszenarios)

Risiko der Mischungen

- + «Something from nothing»
 - + Additive Effekte oder
 - + Unabhängige Effekte
 - + Multiple Kontaminationen

Allgemeine Prinzipien

- + Vorsichtsprinzip
 - + Messung an Stellvertreterorganismen
 - + Drei „R“ der Tierversuche (zu Deutsch drei „V“)
- + Reduce - Verringern des Tierverbrauchs
 - + Refine – Verfeinern des experimentellen Prinzips
 - + Replace – Vermeiden von Tierversuchen, z. B. durch Berechnung

QSAR / QSPR / SAR – Nutzen von Analogien

- + SAR – die mechanistische Herangehensweise
- + Toxikophoren
 - + Wirkmechanismen
 - + Cut-Off Limite (TTC)
- + QSAR – eine Frage der Statistik
- + OECD-Prinzipien
- + QSPR
- + Immer wieder Lipophilie (K_{ow} , D_{ow} , K_{mw} aber bei Lungenatmern auch K_{oa} , D_{oa} ...)
- + Beispiele für Programme zur Abschätzung:
- + Derek, Toxtree, OECD-Toolbox, EPI-Suite, TOPKAT, VEGA, T.E.S.T., OncoLogic

Danke für die Aufmerksamkeit!

R. Arno Wess
Diplom-Biologe
Expert Consultant
Technical Lead Ecotoxicology and
Environmental Fate (industrial
Chemicals and Pharmaceuticals)
T +41 (61) 9064 626
F +41 (61) 9064 698
arno.wess@envigo.com
www.envigo.com

Envigo CRS (Switzerland) Ltd.
Regulatory Consulting
Postfach 223 (P.O. Box)
Rheinstrasse 74
CH-4414 Füllinsdorf
Switzerland