

## +++ 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](mailto:arno.wess@envigo.com)  
[www.envigo.com](http://www.envigo.com)

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