



Mischungen und Hintergrundexpositionen aus regulatorischer Sicht

-

“The need to separate the good from the bad and the ugly”

Dr. Tewes Tralau

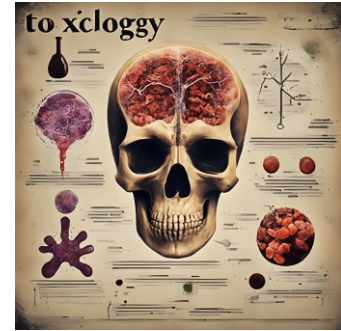
Abteilung Sicherheit von Pestiziden, Bundesinstitut für
Risikobewertung (BfR)

Das BfR – Wissenschaftliche Politikberatung für den Verbraucherschutz



(Toxikologische) Sicherheit, was ist das?

“Toxikologie beschäftigt sich mit möglichen schädlichen Auswirkungen von Chemikalien, Substanzen oder Stoffen auf Menschen, Tiere und die Umwelt.



Als Wissenschaft steht die Toxikologie im Dienste der Verbrauchersicherheit mit dem (historisch gewachsenen) Ziel die Exposition gegenüber Giften zu reduzieren und schädliche Auswirkungen zu vermeiden.”
(frei nach www.niehs.nih.gov/health/topics/science/toxicology)

“Toxikologische Sicherheit (TS) ist das Ergebnis einer nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft durchgeführten Risikobewertung, gefolgt von einem Risikomanagement welches sicherstellt, dass das Risiko (R) unterhalb dessen bleibt, was als akzeptabel angesehen wird (AR)!“

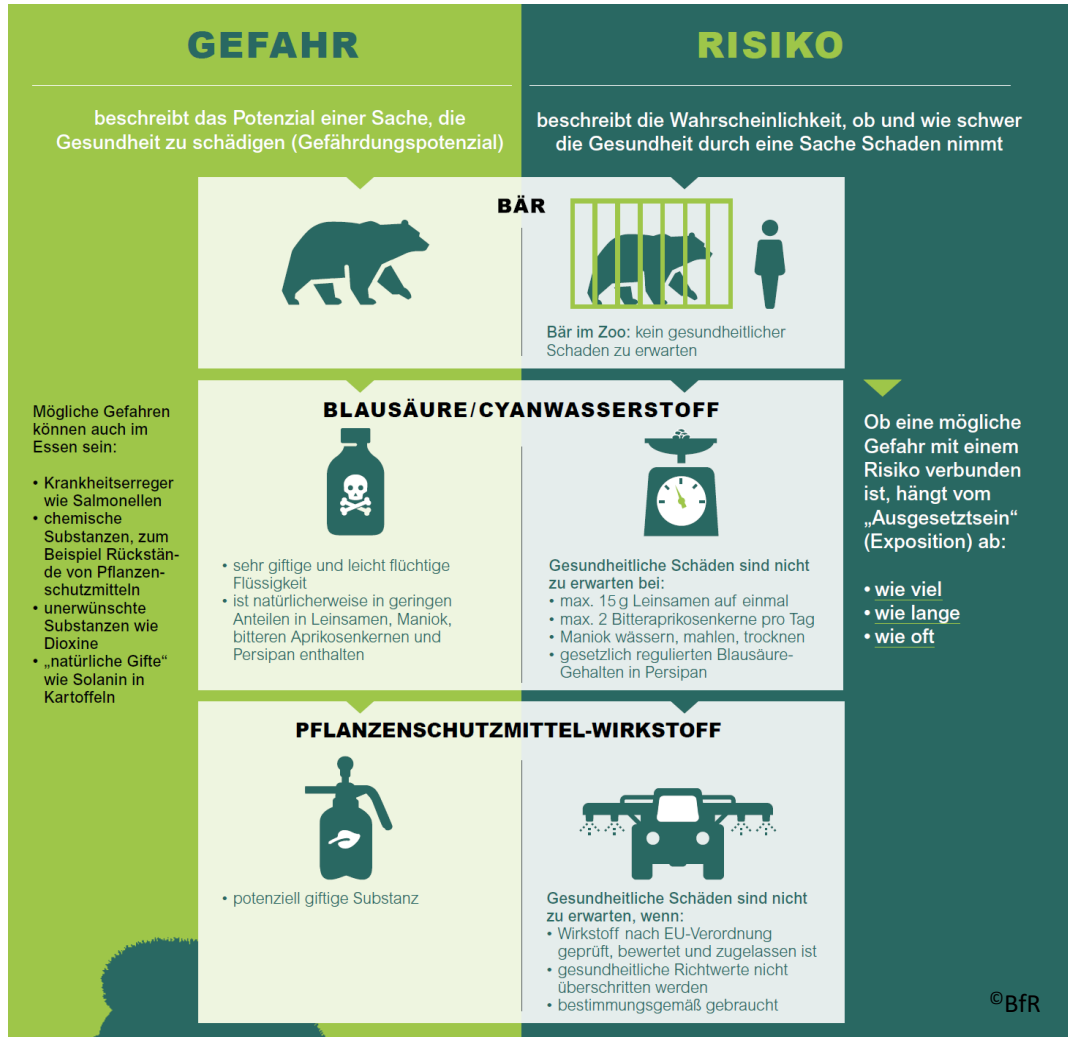
$$(TS = R \leq AR)$$

≠

“Toxicological Safety is minimising any health risk from chemical substances, ideally to zero!”
[Krewski *et al.*, Health, Risk & Society 2008)

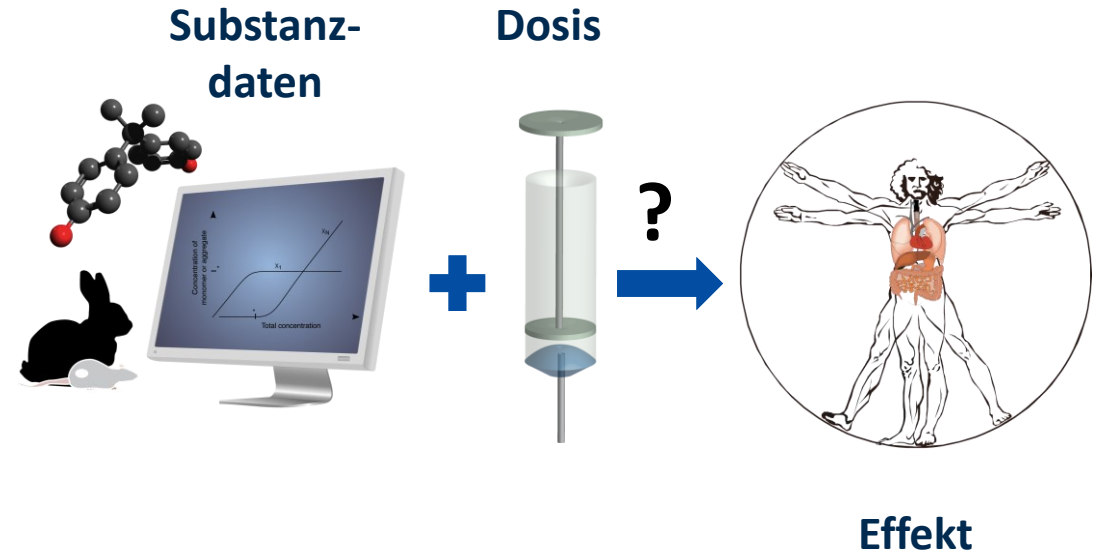


Hazard vs. Risiko als Grundlage der Risikobewertung



“Dosis facit venenum”

Paracelsus
(1493-1541)



Toxikologischer Verbraucherschutz - Rechtsrahmen

Chemicals legislation:

REACH
(EC) No 1907/2006

CLP
(EC) No 1272/2008

Plant protection products
Regulation (EC) No 1107/2009

Biocidal products
Regulation (EU) No 528/2012

Cosmetic products
Regulation (EC) No 1223/2009

Toy safety
Directive 2009/48/EC

Detergents
Regulation (EC) No 648/2004

Tobacco and related products
Directive 2014/40/EU

Food contact materials
Regulation (EC) No 1935/2004

um den Menschen zu schützen



Toxikologischer Verbraucherschutz - Rechtsrahmen

Chemicals legislation:

REACH
(EC) No 1907/2006

CLP
(EC) No 1272/2008

Plant protection products
Regulation (EC) No 1107/2009

Biocidal products
Regulation (EU) No 528/2012

Cosmetic products
Regulation (EC) No 1223/2009

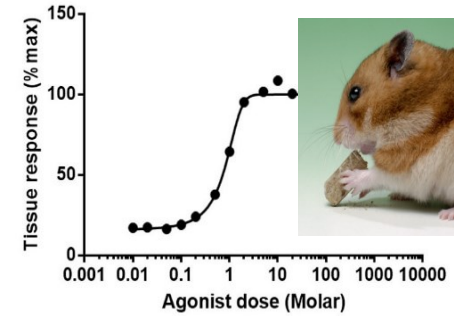
Toy safety
Directive 2009/48/EC

Detergents
Regulation (EC) No 648/2004

Tobacco and related products
Directive 2014/40/EU

Food contact materials
Regulation (EC) No 1935/2004

bewerten wir

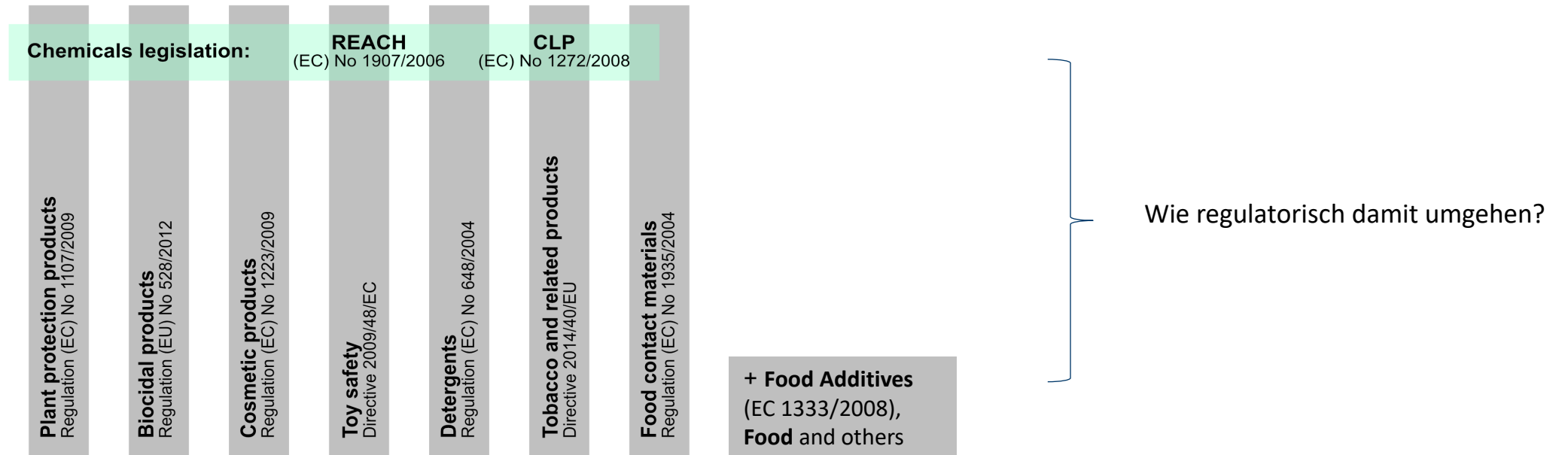


Herausforderung

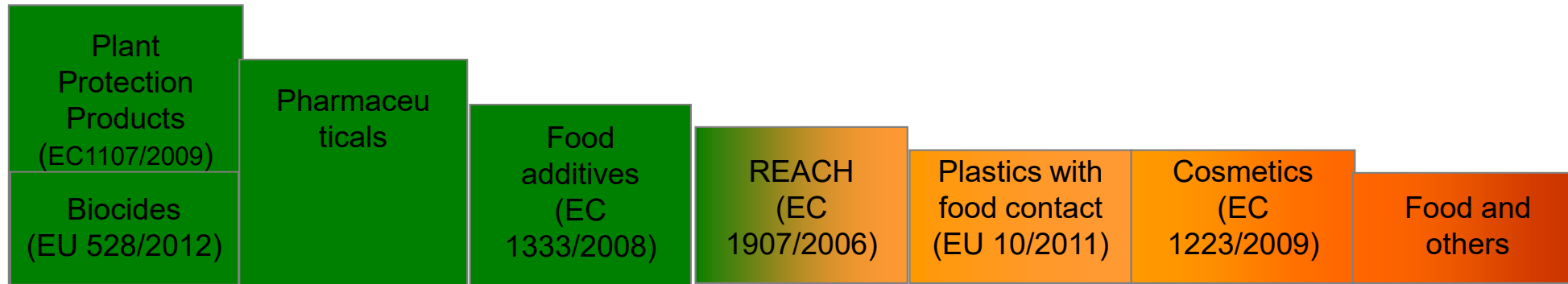
Weltweit derzeit ≥ 350.000 Chemikalien (REACH: > 20.000), Aktive Substanzen und Lebensmittelzusatzstoffe auf dem Markt + ca. 2000/a... (zum Vergleich: mehr als 500.000 Naturstoffe, in Teilen überlappend)

Regulatorischer Anspruch: Von diesen Stoffen soll kein gesundheitliches Risiko ausgehen!

=> Bisher: Toxikologische Bewertung in Abhängigkeit von der vorgesehenen Verwendung.




Betrachtung von Kombinationseffekten

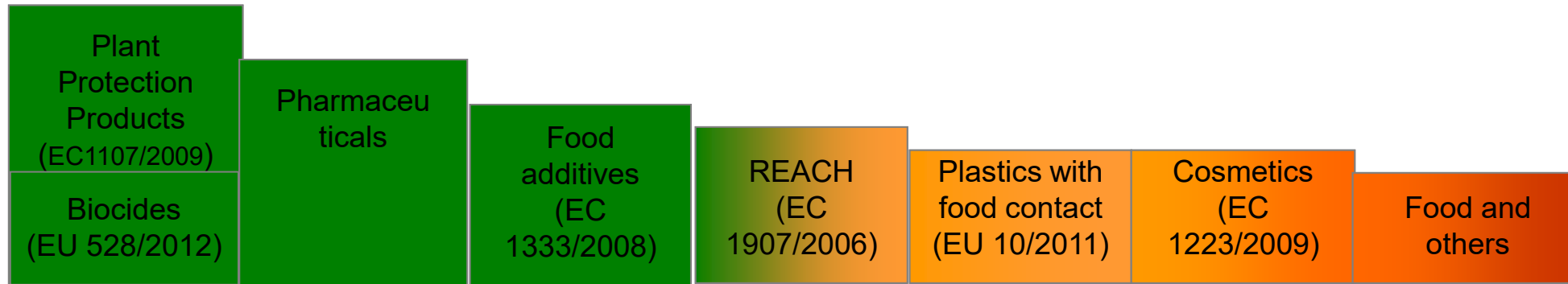


Approval procedure	Approval procedure	Approval	Registration, authorisation	Risk assessment	Risk assessment	Risk assessments
--------------------	--------------------	----------	-----------------------------	-----------------	-----------------	------------------

Betrachtung von Kombinationseffekten?


(✓)	(✓)	x	x	(✓)*	x	x
	Betrachtung erfolgt, so den überhaupt, ausschließlich Silo-spezifisch!					
	*bei FCM finden, eingeschränkt, regelungsübergreifende Bewertungen statt...					

Betrachtung von Kombinationseffekten



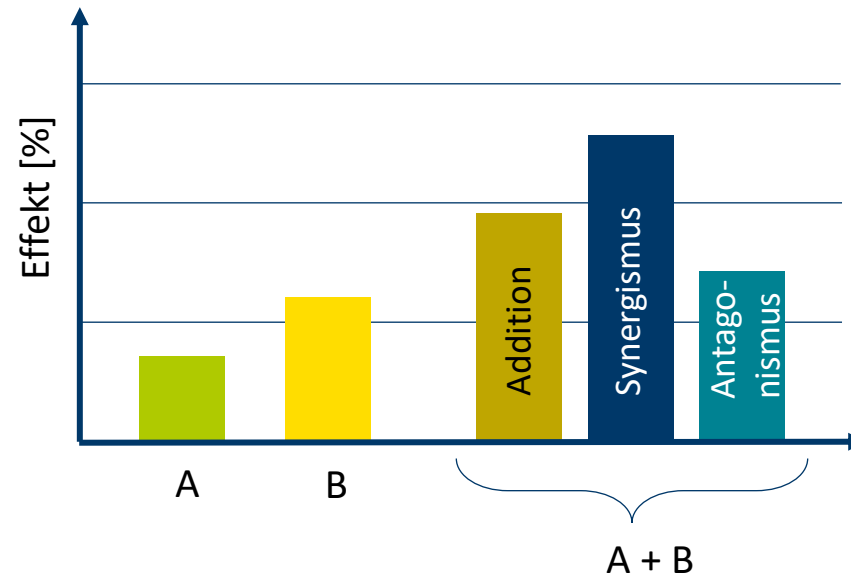
Approval procedure	Approval procedure	Approval	Registration, authorisation	Risk assessment	Risk assessment	Risk assessments
--------------------	--------------------	----------	-----------------------------	-----------------	-----------------	------------------

Betrachtung von Kombinationseffekten?

(✓)	(✓)	x	x	(✓)*	x	x
	<p>Betrachtung erfolgt, so den überhaupt, ausschließlich Silo-spezifisch!</p> <p>a) Ist das ein Problem? b) Wenn ja, wie gravierend ist es? c) Was leitet sich regulatorisch daraus ab?</p>					

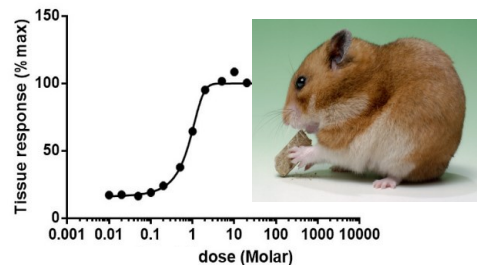
Allgemeine Voraussetzungen für das Eintreten von Mischungstoxizität

- Damit Mischungstoxizität auftritt müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:
 - a) Ko-Exposition,
 - b) bei einer Dosis bei der natürliche Entgiftungsmechanismen nicht mehr wirken (Effektkonzentration)
 - c) und es zu einer Wirkung auf denselben (adversen) Endpunkt kommt.
- Abhängig vom Mechanismus kann es dann zu einer additiven, antagonistischen oder synergistischen Wirkung kommen.



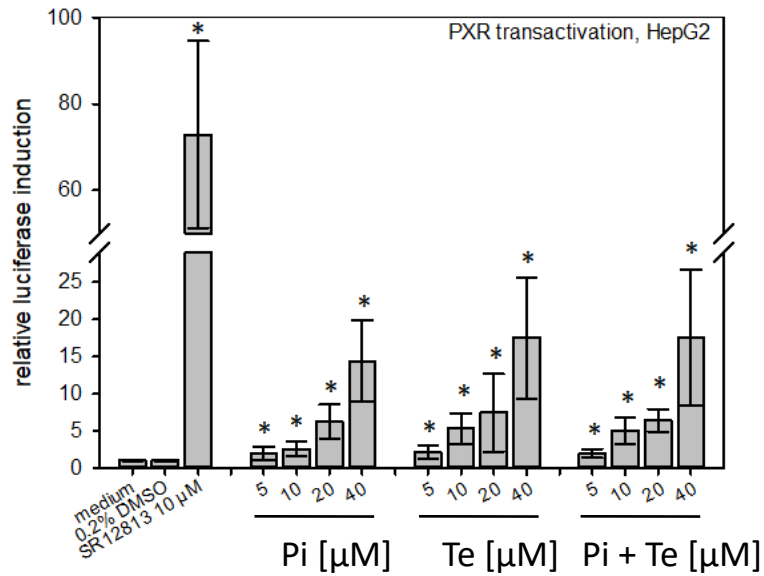
Ad a) - Problembeschreibung

- Das Auftreten von Kombinationseffekten ist bekannt, wenngleich weder besonders häufig beobachtet, noch bisher regulatorisch „auffällig“ (weder allgemein, noch dort wo Mischungen bewertet werden).
- Einer generellen Annahme von ubiquitären Mischungseffekten steht unter anderem die Erfahrung permanenter (und meist verträglicher) Exposition gegenüber Naturstoffen oder Nahrungsmitteln gegenüber.
- Datenlücken bestehen bei chronischen Endpunkten und Langzeitexpositionen. Hier gibt es weder genug stichhaltige Evidenz für ein (akutes) Problem, noch dafür, daß dieser bisher nicht regelungsübergreifend adressierte Punkt generell vernachlässigbar wäre.
- Im Sinne einer stetigen Verbesserung des gesundheitlichen Verbraucherschutzes sollte das Thema Mischungen daher mittelfristig konzeptionell adressiert werden, idealerweise über Regelungsbereiche hinweg.



Ad b) – Ausmaß

- Voraussetzung für Mischungseffekte ist eine Wirkung auf denselben Endpunkt und zwar entweder über den gleichen Mechanismus (“similar MoA”) oder aber über sich ergänzende/verstärkende molekulare Wechselwirkungen (“dissimilar MoA”).
- Effekte können additiv, antagonistisch oder synergistisch sein. Letztere bewegen sich typischerweise in einem Bereich von $2 \leq 100$ -fach und wären, wenn nicht durch bestehende Sicherheitsfaktoren abgedeckt, potentiell besonders kritisch.



Triazole fungicides (propiconazole (Pi); tebuconazole (Te)) tested for individual and combined effects on liver toxicity-related endpoints.

Both substances are PXR agonists, with the mixture suggesting additive effects on PXR activation.

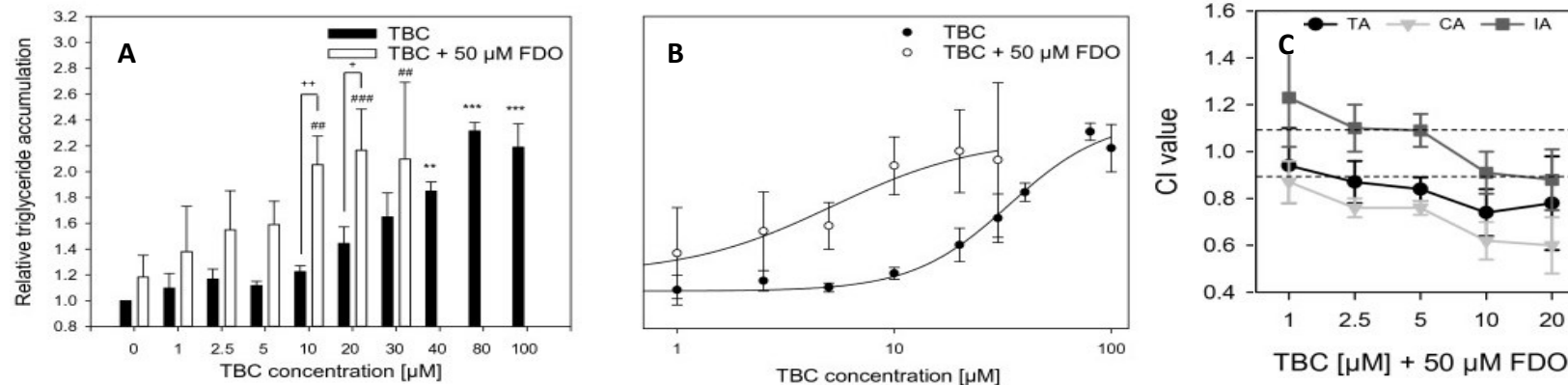
Shown is dose-dependent induction of a luciferase reporter based on a fusion protein of GAL4 with the ligand binding domain of human PXR. n

Data shown are from 3 independent experiments with $p < 0.05$ indicated by asterisks.

Knebel C. *et al.* (2018), *Toxicol. Sci.* 163 (1):170–81.

Ad b) – Ausmaß

- Voraussetzung für Mischungseffekte ist eine Wirkung auf denselben Endpunkt und zwar entweder über den gleichen Mechanismus (“similar MoA”) oder aber über sich ergänzende/verstärkende molekulare Wechselwirkungen (“dissimilar MoA”).
- Effekte können additiv, antagonistisch oder synergistisch sein. Letztere bewegen sich typischerweise in einem Bereich von $2 \leq 100$ -fach und wären, wenn nicht durch bestehende Sicherheitsfaktoren abgedeckt, potentiell besonders kritisch.



Triglyceride accumulation in HepaRG cells induced by tebuconazole (TBC) in absence or presence of 50 µM fludioxonil (FDO). Shown is the relative accumulation of intracellular triglycerides as determined with AdipoRed after 72 h of incubation (A; * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$), the corresponding dose response curves as fitted for calculation of the EC_{50} (B) and the combination indices (CI) calculated based on the assumptions of technical additivity (TA), concentration additivity (CA) or independent action (IA), respectively (C). $CI < 0.9$ indicates synergism, $CI \approx 1$ dose addition, and $CI > 1.1$ antagonism.

Lasch A. *et al.* (2021), Arch. Toxicol. 95 (4):1397-411.

Ad b) – Ausmaß

- Voraussetzung für Mischungseffekte ist eine Wirkung auf denselben Endpunkt und zwar entweder über den gleichen Mechanismus (“similar MoA”) oder aber über sich ergänzende/verstärkende molekulare Wechselwirkungen (“dissimilar MoA”).
- Effekte können additiv, antagonistisch oder synergistisch sein. Letztere bewegen sich typischerweise in einem Bereich von $2 \leq 100$ -fach und wären, wenn nicht durch bestehende Sicherheitsfaktoren abgedeckt, potentiell besonders kritisch.

- **Cave:**

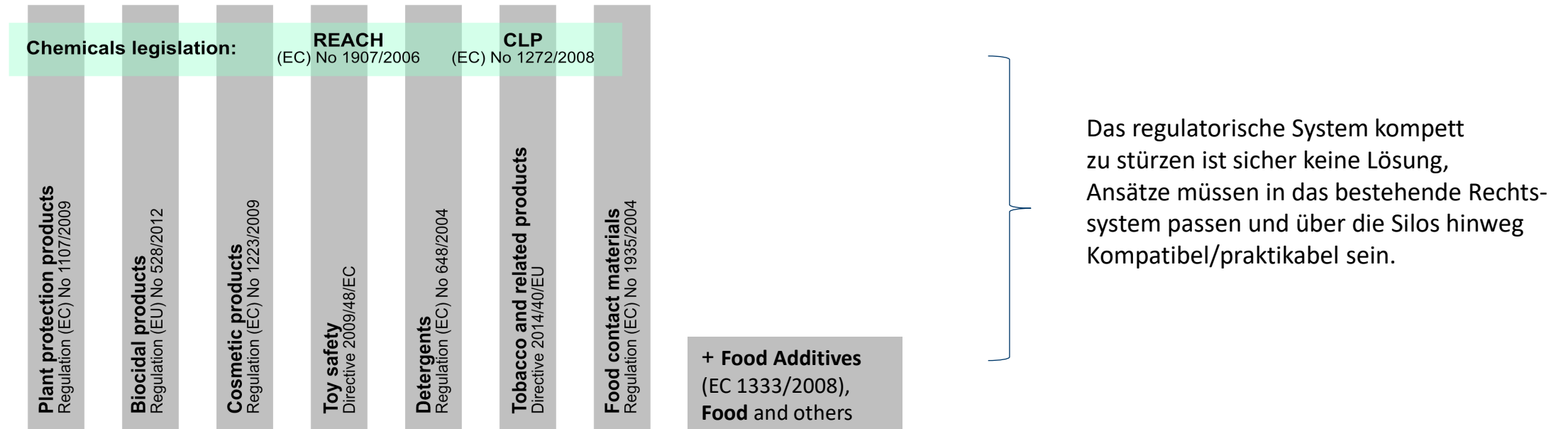
Synergismen bedingen einen unterschiedlichen MoA bzw. kinetische Wechselwirkungen und werden in der Literatur mit unterschiedlichen (niedrigen) Frequenzen angegeben.

Synergismen verlieren mit zunehmender Anzahl Konstituenten in einer Mischung schnell an Relevanz, da die Effekte in diesem Fall häufig durch das Hervortreten anderer (sensitiverer) Endpunkte oder weiterer additiver Treiber überlagert werden.

- In der Praxis spielen Synergismen daher eher eine untergeordnete Rolle. In den meisten bekannten Fällen von Mischungseffekten ist Effektaddition in der Regel hinreichend konservativ. Möglicher Effekte werden zudem u. a. durch bereits bestehende Standardsicherheitsfaktoren kompensiert.

Ad c) – Regulatorischer Umgang

- Mischungseffekte sind in dem bestehenden Kontext v. a. für unvorhergesehene/unbeabsichtigte Expositionen relevant. Voraussetzung ist dabei, daß es (über einen längeren Zeitraum) zu Ko-Expositionen in hinreichender Höhe kommt.
- Silospezifische Lösungen erscheinen für diese Szenarien nicht geeignet, da Substanzen regelungsübergreifend verwendet werden.
- Jedweder Ansatz sollte daher regelungsübergreifend funktionieren und sowohl technisch als auch funktional kompatibel sein zu dem bestehenden regulatorischen Rahmen. --> „**The need to separate the good from the bad and the ugly!**“





Dr. Tewes Tralau

Abteilung Sicherheit von Pestiziden,
Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR),
Max-Dohrn Str. 8-10 • D-10589 Berlin