

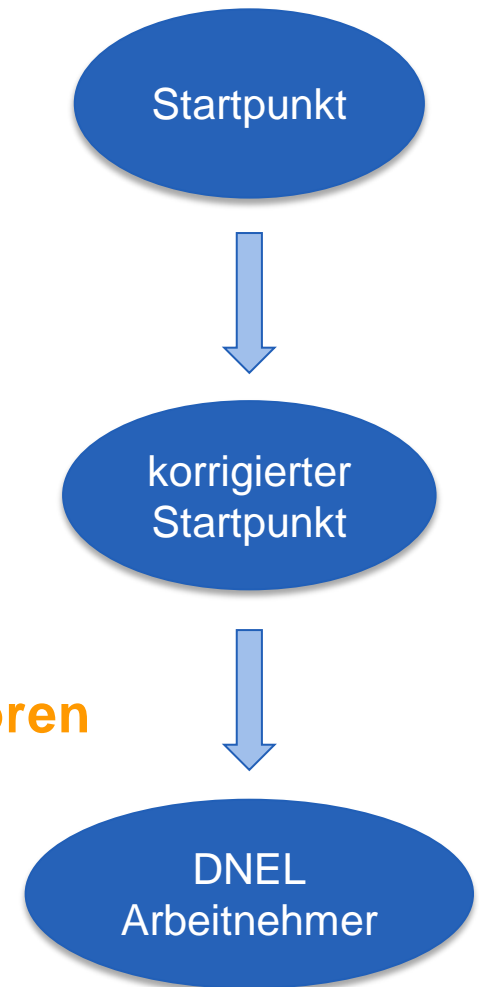
„... und jetzt nur noch dividieren!?“
Schritt 3: Anwendung von Extrapolationsfaktoren

In drei Schritten zum DNEL

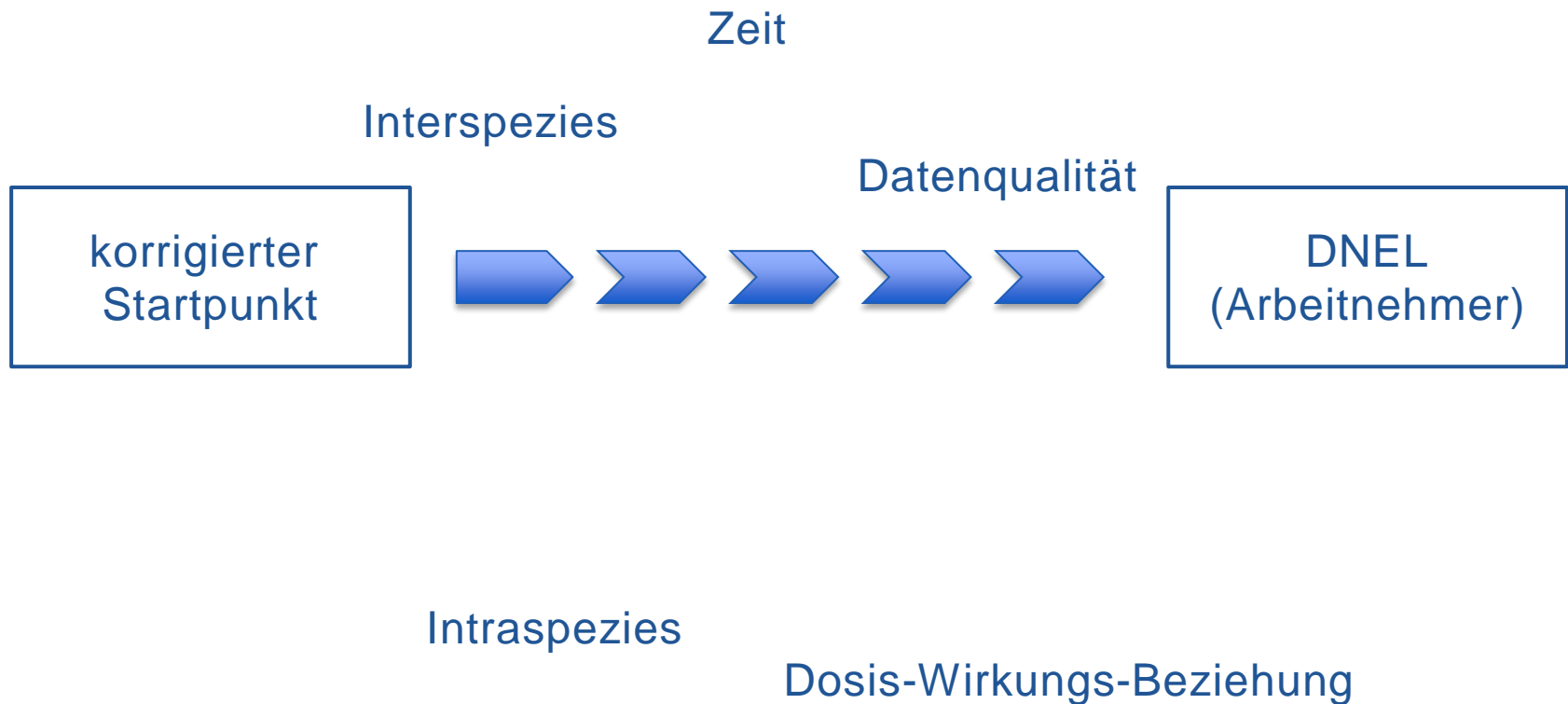
Schritt 1: Auswahl des Startpunktes

Schritt 2: Anpassung des Startpunktes

Schritt 3: Anwendung von Extrapolationsfaktoren



Datenlücken überbrücken ...



... mit Standardfaktoren (ECHA-Leitlinie R.8)

| Faktoren für Unterschiede in ... | Standardfaktor (systemische Effekte) | Standardfaktor (lokale Effekte) |
|------------------------------------|---|------------------------------------|
| Interspezies | | |
| • Allometrische Skalierung | speziesabhängig | - |
| • weitere Unterschiede | 2,5 | 1 oder 2,5 |
| Intraspezies (Arbeitnehmer) | 5 | 5 |
| Expositionsdauer | | |
| • subakut → subchronisch | 3 | 3 ^a |
| • subchronisch → chronisch | 2 | 2 ^a |
| • subakut → chronisch | 6 | 6 ^a |
| Dosis-Wirkungs-Beziehung | ≥1 | ≥1 |
| Datenqualität | ≥1 | ≥1 |

a: für Effekte an den Atemwegen

Der richtige Begriff ...

Extrapolationsfaktoren (physiologisch/empirisch begründet)

- Interspezies
- Intraspezies
- Zeit
- Dosis-Wirkungs-
Beziehung
(LOAEL/NAEL)

Sicherheitsfaktoren (Berücksichtigung qualitativer Aspekte)

- Datenqualität
- Dosis-Wirkungs-
Beziehung (Steilheit,
Schweregrad)

Interspeziesextrapolation

... adressiert Unterschiede in Toxikokinetik und Toxikodynamik

| Toxikokinetische Phase | Toxikodynamische Phase |
|--|---|
| ... beschreibt den Zusammenhang zwischen externer Dosis und Dosis am Zielorgan | ... beschreibt die Intensität der Wirkung am Zielorgan infolge der Dosis am Zielorgan |



Standardfaktor für



Allometrische Skalierung

systemisch:
speziesspezifisch

weitere Unterschiede

systemisch: 2,5
lokal: 1 oder 2,5

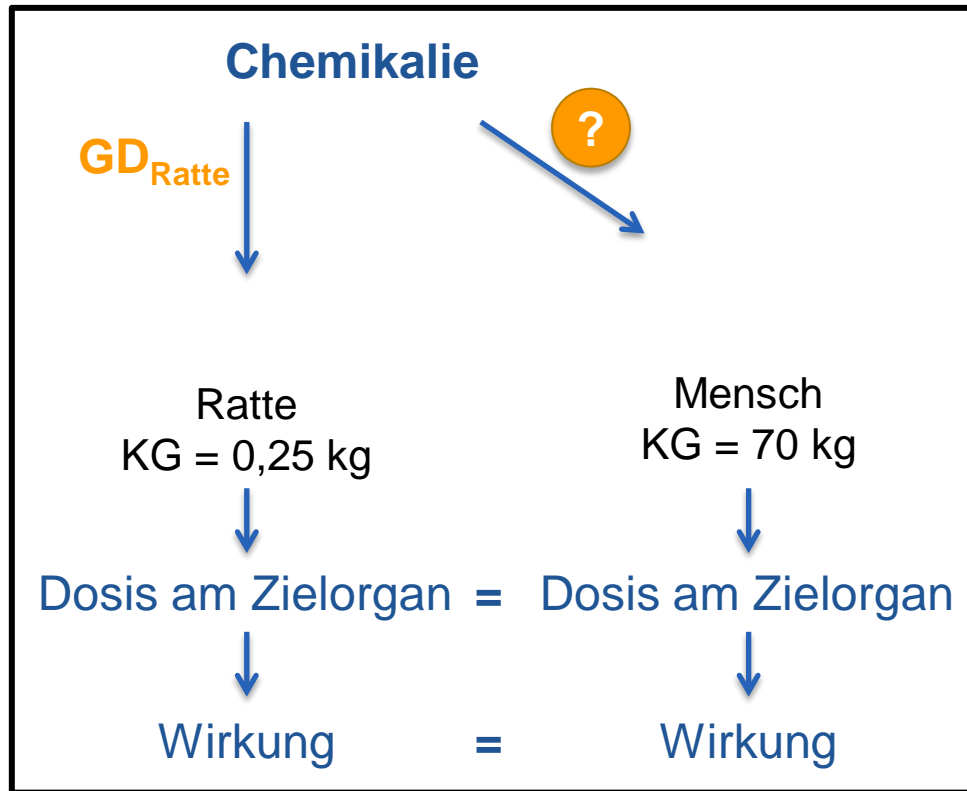
Interspeziesextrapolation - Allometrische Skalierung

Speziesspezifische Faktoren (ECHA-Leitlinie R.8)

| Spezies | KG | Standardfaktor |
|-----------------|------|----------------|
| Maus | 0,03 | 7 |
| Hamster | 0,11 | 5 |
| Ratte | 0,25 | 4 |
| Meerschweinchen | 0,8 | 3 |
| Kaninchen | 2 | 2,4 |
| Affe | 4 | 2 |
| Hund | 18 | 1,4 |

KG: Körpergewicht [kg]

Exkurs: Allometrische Skalierung über Grundumsatz I



$$\frac{GU_{Mensch}}{GU_{Tier}} = \left(\frac{KG_{Mensch}}{KG_{Tier}} \right)^{0,75}$$

$$\frac{GU_{Mensch}}{GU_{Ratte}} = \left(\frac{70}{0,25} \right)^{0,75} = 68,5$$

$$? \quad GD_{Mensch} = GD_{Ratte} \times 68,5$$

GU: Grundumsatz; KG: Körpergewicht; GD: Gesamtdosis

Exkurs: Allometrische Skalierung über Grundumsatz II

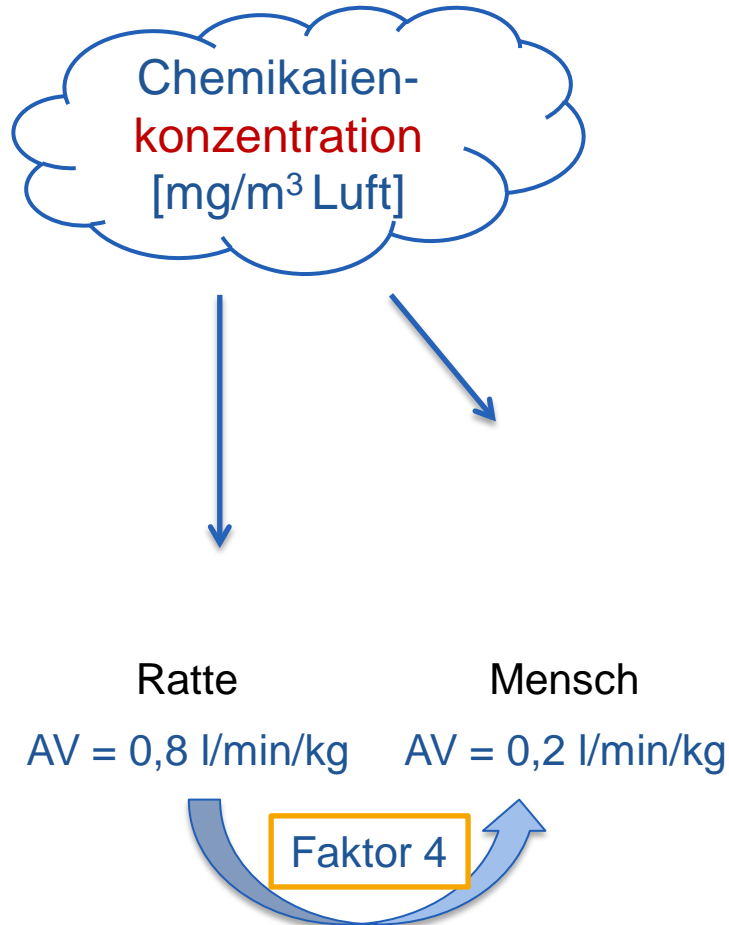
| | | | |
|------------------------------|-------------------------|--|-----------------------------------|
| Ratte KG = 0,25 kg | Gesamtdosis: 1 mg | Dosis: = 1 mg / 0,25 kg = 4 mg/kg KG/Tag | Wirkschwelle Ratte |
| | x 68,5 | | Skalierung nach Grundumsatz |
| Mensch KG = 70 kg | Gesamtdosis: 68,5 mg | Dosis: = 68,5 mg / 70 kg ≈ 1 mg/kg KG/Tag | Wirkschwelle Mensch |



Standardfaktor Allometrie Ratte/Mensch: 4

KG: Körpergewicht

Interspeziesextrapolation - Allometrische Skalierung



$$\text{Dosis} = \text{Luftkonzentration} \times \text{AV}$$

Bei gleicher Luftkonzentration werden bei Ratte und Mensch gleiche Wirkungen erwartet.



kein Faktor für Allometrische Skalierung anzuwenden

AV: Atemminutenvolumen

Interspeziesextrapolation - Allometrische Skalierung

... über **Grundumsatz** nicht anzuwenden



1. ... in Fällen ohne Pfad-zu-Pfad-Extrapolation bei **Konzentrationsangaben** (mg/m³ in Luft, ppm im Futter, mg/l im Trinkwasser)

2. ... bei **lokalen Effekten**

Intraspeziesextrapolation

... adressiert Unterschiede in der Bevölkerung durch z.B. Alter, Gesundheitszustand

| | Standardfaktor* |
|----------------------|-----------------|
| Allgemeinbevölkerung | 10 |
| Arbeitnehmer | 5 |

*für systemische und lokale Effekte

Zeitextrapolation

... adressiert Unterschiede in der Expositionsdauer

Empirische Verteilung
für das Dosis-Verhältnis
subakut /chronisch für
verschiedene Stoffe:

25% : ~ 3
50% : ~ 4
75% : ~ 7
95% : ~12



Standardfaktor (subakut → chronisch): 6

| Dauer | Standardfaktor* |
|--------------------------|-----------------|
| subakut → chronisch | 6 |
| subchronisch → chronisch | 2 |
| subakut → subchronisch | 3 |

*für systemische Effekte sowie lokale Effekte an den Atemwegen

Exkurs: Anpassung der Expositionsdauer

Arbeitnehmer (Standard)

8 Std/Tag

5 Tage/Woche

chronisch

Tierexperiment

z.B. 6 Std/Tag

z.B. 7 Tage/Woche

z.B. subchronisch

DNEL-Ableitung

Schritt 2: Anpassung
Expositionsbedingungen

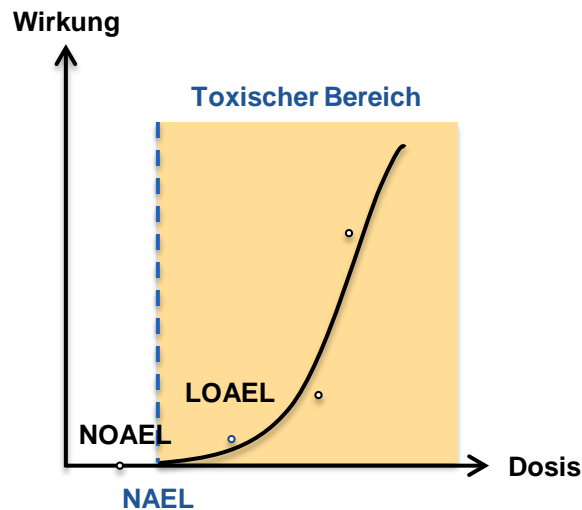
Schritt 2: Anpassung
Expositionsbedingungen

Schritt 3: Zeitextrapolation

Dosis-Wirkungs-Beziehung

a) LOAEL/NAEL-Extrapolation

... Extrapolation auf eine Dosis ohne schädliche Wirkung



Standardfaktor: 3

b) Sicherheitsfaktor bei

- einer steilen Dosis-Wirkungs-Kurve
- schwerwiegenden Effekten

DNEL-Berechnung

Allgemeine Formel zur DNEL-Berechnung:

$$DNEL = \frac{\textit{korrigierter Startpunkt}}{\textit{Gesamtfaktor}}$$

$$DNEL = \frac{\textit{korrigierter Startpunkt}}{\textit{Faktor}_{\textit{Interspezies}} \times \textit{Faktor}_{\textit{Intraspezies}} \times \textit{Faktor}_{\textit{Zeit}} \dots}$$

Ein Beispiel ...

| | | | |
|---|--|--|--|
| Ratte oral, subchronisch, systemischer Effekt | Extrapolation | | Arbeitnehmer dermal, Langzeitbelastung, systemisch |
| | Interspezies (Allometrie) | | |
| | Interspezies (weitere Unterschiede) | | |
| | Intraspezies | | |
| | Zeit | | |
| Dosis-Wirkung | | | |
| NOAEL(korr.): 100 mg/kg KG/Tag | Gesamtfaktor: | | DNEL?: |

Geht es auch anders?

Für die gleiche Substanz wurden nach oraler Verabreichung einer Dosis von 100 µg/kg KG/Tag die Blutspiegel, bestimmt als AUC, ermittelt:

| | AUC [nmol x h x 1/L] |
|--------|-------------------------|
| Mensch | 4 |
| Ratte | 2 |

Welche Auswirkung hat diese Erkenntnis auf die Anwendung der Extrapolationsfaktoren?

AUC: area under the curve

Geht es auch anders?

| | | | |
|---|--|--|--|
| Ratte oral, subchronisch, systemischer Effekt | Extrapolation | | Arbeitnehmer dermal, Langzeitbelastung, systemisch |
| | Interspezies (Allometrie) | | |
| | Interspezies (weitere Unterschiede) | | |
| | Intraspezies | | |
| | Zeit | | |
| Dosis-Wirkung | | | |
| NOAEL(korr.): 100 mg/kg KG/Tag | Gesamtfaktor: | | DNEL?: |

Unsere Erfahrung ...

Fehler bei der DNEL-Ableitung:

- falscher Faktor für Allometrische Skalierung (!speziesabhängig)
- falsche Anwendung des Faktors für Allometrische Skalierung
- fehlender Faktor 2,5 für Interspeziesextrapolation
- Intraspeziesfaktor von 3 für den Arbeitnehmer

ECHA akzeptiert nicht

eine DNEL-Ableitung unter Verwendung der Standardfaktoren
nach ECETOC TR No. 110

Take-Home-Message

1. ... nicht einfach dividieren, sondern immer den eigenen Sachverstand einbringen!
2. Beim Fehlen substanzspezifischer Daten werden Standardfaktoren verwendet.
3. Die Wahl der Extrapolationsfaktoren ist immer zu begründen.

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!