

Het modelleren van menselijke kinetiek van pesticiden gebaseerd op orale en dermale data uit blootstelling in een gecontroleerde setting

Gepubliceerd: 02-10-2023 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek is om menselijke kinetiek data te verzamelen na één enkele dermale of orale toediening van pesticide om zo een fysiologie-gebaseerd kinetisch (PBK)-model te bouwen. Secundaire doelen van het onderzoek zijn; Het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53236

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Menselijke kinetiek van pesticiden

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

N/A

Aandoening

Er wordt geen aandoening onderzocht omdat het om een kinetiek studie gaat

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universiteit Nijmegen

Overige ondersteuning: EU

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: huid, kinetiek, modelleren, pesticiden

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Concentratie van parent en metabolieten in bloed, urine, ontlasting en huid na een enkele orale of dermale blootstelling

Secundaire uitkomstmaten

Conversie factoren en recovery van metabolieten

Excretiepatroon van de parent en metabolieten over 96 uur

Residue op en in de huid na dermale exposure

Microbioom van ontlasting na blootstelling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gewasbeschermingsmiddelen, ook wel 'pesticiden' genoemd, worden door de mens voornamelijk opgenomen uit voeding. Daarnaast zijn er ook andere manieren van blootstelling die variëren per subgroep in de populatie, zoals boeren of de buren van boeren die worden blootgesteld via direct contact of verneveling van de stof.

In het SPRINT project wordt de blootstelling van drie subgroepen binnen de Europese bevolking bestudeerd: boeren, buren (van boeren) en consumenten. Hiervoor wordt humane biomonitoring (HBM) ingezet. Om HBM data te kunnen interpreteren is meer kennis nodig over kinetische processen absorptie, distributie, metabolisme en excretie (ADME). In het huidige protocol wordt een studie voorgesteld waarbij deze kinetische parameters worden bestudeerd na toediening van een lage dosis. Deze data kan vervolgens worden gebruikt om een

fysiologie-gebaseerd bio-kinetisch (PBK) model te bouwen, welke kan worden ingezet voor HBM data interpretatie en het berekenen van de dosis in doelorganen.

De multi-route blootstelling van pesticiden in de bevolking, in combinatie met het gebrek aan kennis van menselijke kinetiek van pesticiden, maken het moeilijk om een inschatting te maken over het overschrijden van de toegestane dagelijkse hoeveelheid (ADI). Een beter begrip van de pesticiden kinetiek zal helpen om de daadwerkelijke blootstelling van mensen beter in te schatten.

Het verzamelen van de HBM data in een populatie-gebaseerde observatiestudie is afgerond. Gebaseerd op deze studie uitkomsten is een voorselectie van pesticiden gemaakt voor de huidige studie op basis van vóórkomen en gevaar door middel van de 'hazard quotient' (HQ) om zo een ranglijst op te stellen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is om menselijke kinetiek data te verzamelen na één enkele dermale of orale toediening van pesticide om zo een fysiologie-gebaseerd kinetisch (PBK)-model te bouwen.

Secundaire doelen van het onderzoek zijn;

Het parametriseren van de modellen, zodat deze data ook gebruikt kan worden om

- a) berekeningen uit te voeren over de dosis van de parent en zijn metabolieten in interne organen voor follow-up tests van specifiek orgaantoxiciteit
- b) terugberekeningen te maken gerelateerd aan blootstellingsscenario's die geobserveerd worden in real-life om te evalueren hoe HBM bevindingen gerelateerd zijn aan huidig vastgestelde veilige waarden

Onderzoekopzet

Het onderzoek is een laboratorium-based kinetische studie. De deelnemers zijn hun eigen controle omdat er samples worden afgenomen voor toediening van het pesticide. Alle deelnemers krijgen dezelfde dosis en samples van lichaamsvloeistoffen worden over tijd verzameld. Een gelijksoortige onderzoekopzet is in onze onderzoeksgroep gebruikt door Oerlemans et al. om de kinetiek van tebuconazole in gezonde deelnemers te bestuderen.

Deelnemers worden gevraagd om deel te nemen aan twee enkele blootstellings-scenario's (orale en dermale absorptie), met een wash-out van op zijn minst één week. Blootstelling op baseline wordt vastgesteld voor toediening van het pesticide. Voor aanvang en tijdens deelname aan het onderzoek wordt de deelnemer gevraagd om eten en drinken met hoge residuen van pesticiden te vermijden, en hiervoor ook een voedingsdagboek bij te houden. Tijdens de bezoeken aan de Radboud Universiteit worden voedsel en dranken verzorgd.

De dosis die wordt toegediend overschrijdt de ADI niet. Een sessie wordt toegewijd aan orale blootstelling, en de andere aan dermale blootstelling. Om blootstelling te kunnen vergelijken krijgt elke deelnemer dezelfde stof oraal en dermaal toegediend.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eenmaal orale blootstelling Eenmaal dermale blootstelling

Inschatting van belasting en risico

De mogelijke risico's van korte-termijn exposure zijn samengevat in de international chemical safety cards (ISCS) voor de volgende pesticiden:

ICSC 0859 - LAMBDA-CYHALOTHRIN (ilo.org)

ICSC 0246 - CYPERMETHRIN (ilo.org)

ICSC 0247 - DELTAMETHRIN (ilo.org)

ICSC 0160 - GLYPHOSATE (ilo.org)

ICSC 1347 - PIPERONYL BUTOXIDE (ilo.org)

ICSC 1303 - IMAZALIL (ilo.org)

ICSC 0033 - 2,4-D (ilo.org)

Voor de volgende pesticiden zijn de risico's samengevat door Haz-Map

Tebuconazole - Hazardous Agents | Haz-Map

Acetamiprid - Hazardous Agents | Haz-Map

Cyprodinil - Hazardous Agents | Haz-Map

Bromoxynil - Hazardous Agents | Haz-Map

De risico's van fluopyram zijn te vinden bij het Ctgb

Fluopyram: Ctgb Toelating: Luna Sensation

Risico's van Fluazifop-P zijn te vinden op het etiket

00394108-001-002.pdf (nufarm.com)

(Zie ook: protocol blz 26 en 27)

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universiteit Nijmegen

Heyendaalseweg 135

Nijmegen 6525 AJ

NL

Wetenschappelijk

Radboud Universiteit Nijmegen

Heyendaalseweg 135

Nijmegen 6525 AJ

NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Deelnemer is in goede gezondheid, en gebruikt geen voorgeschreven of over-the-counter medicatie (uitzondering voor orale anticonceptie) die de kinetiek van pesticiden verandert;
- Leeftijd tussen de 18 en 55 jaar
- BMI tussen de 18 en 25
- Alcoholconsumptie is gemiddeld minder dan twee standaardglazen per dag

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Het gebruik van voorgeschreven of over-the-counter medicatie die CYP-enzymen induceert of vermindert, of op een andere manier van invloed is op metabolisme
- Zwangerschap of de intentie om zwanger te worden (ook partner) tijdens de studieduur
- Lacterende moeders
- Huidziekte, onder andere: gevoeligheid voor natuurlijke of synthetische

pyrethoiden, atopische eczeem, psoriasis of andere chronische huidziekten die hyperkeratosis veroorzaken

- Abnormaliteiten op de huid van de niet-dominante onderarm, zoals littekens of verwondingen
- Roken
- (Werk-gerelateerd) direct contact met pesticiden
- Deelname aan ander onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-05-2023

Aantal proefpersonen: 78

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-10-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-11-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL84110.091.23