Biologické expoziční testy (BET) v České republice: současný stav a možnosti do budoucna

Jaroslav Mráz, Šárka Dušková, Iveta Hanzlíková, Martina Vrtalová, Hana Chrástecká

Centrum hygieny práce a pracovního lékařství
Státní zdravotní ústav, Praha

Biologické expoziční testy (BET)

aplikace metod biologického monitorování v pracovním prostředí; zahrnuje porovnání naměřených hodnot s biologickými limitními hodnotami

BET v České republice

Historie:

Československo: jedna z průkopnických zemí BET ve výzkumu i praxi (od 50. let 20. stol.)

Výzkum

Koncepce oboru, rozvoj analytických postupů, návrhy BET na základě pokusů s dobrovolníky (prof. Teisinger, prof. Bardoděj, RNDr. Fišerová - Bergerová, RNDr. Šedivec, ing. Flek)

Prof. Fišerová-Bergerová (Thomas) zakládá Komisi pro biologické limity (BEI Committee) při ACGIH-USA

Praxe

BET zakotveny v legislativě, pravidelná součást hygienického dozoru na pracovištích, prováděny v řadě laboratoří

BET v České republice

Současnost:
BET využívány v menším rozsahu než dříve

(Velká Británie, Health and Safety Laboratory, 1996- 2018:
> 950 tis. analýz, > 120 tis. vyšetřených osob, > 8 tis. podniků)

Možné důvody snižování počtu vyšetření BET v ČR:

- Metoda překonána jinými přístupy?
- Legislativní a administrativní obtíže?
- Snižování expozice na pracovištích, menší počet exponovaných osob?
- Nedostatečná a/nebo nevhodná skladba nabízených BET?
- Nedostatečná kapacita laboratoří?
- Vysoké náklady?
- Nezájem ze strany objednavatelů (podniků a poskytovatelů PLS)?
- Jiné důvody?

Možné důvody snižování počtu vyšetření BET v ČR:

- Metoda překonána jinými přístupy? BET nelze ničím nahradit.
- Legislativní a administrativní obtíže? Ne větší než v minulosti.
- Snižování expozice na pracovištích, menší počet exponovaných osob? Ano
- Nedostatečná a/nebo nevhodná skladba nabízených BET?
  Nyní lepší než v minulosti.
- Nedostatečná kapacita laboratoří?
  Menší počet laboratoří, ale přesto nabídka převyšuje poptávku.
- Vysoké náklady?
  Většinou srovnatelné nebo nižší než analýza pracovního ovzduší.
- Nezájem ze strany podniků a poskytovatelů PLS? Ano
- Jiné důvody? ???

Jediný objektivní důvod pro nižší používání BET v ČR: snižování expozice na pracovištích, menší počet exponovaných osob

Vyhláška č. 432/2003 Sb. v platném znění, Příloha 2, Tab. 1:
Limitní hodnoty ukazatelů BET v moči

Látka	Ukazatel	Limitní hodnoty		Doba odběru
Anilin	p-Aminofenol	50 mg/g kreat.	52 µmol/mmol kreat.	konec směny
Arsen a arsenovodík	Arsen	0,05 mg/g kreat.	0,075 µmol/mmol kreat.	konec prac. týdne
Benzen	S-Fenylmerkapturová kyselina	0,05 mg/g kreat.	0,024 µmol/mmol kreat.	konec směny
	t,t-Mukonová kyselina	1,5 mg/g kreat.	1,2 µmol/mmol kreat.	konec směny
Cyklohexanon	1,2-Cyklohexandiol (po hydrolýze)	50 mg/g kreat.	0,049 mmol/mmol kreat.	konec směny na konci prac. týdne
Dimethylformamid	N-Methylformamid	15 mg/g kreat.	0,029 mmol/mmol kreat.	konec směny
Ethylbenzen	Mandlová kyselina	1500 mg/g kreat.	1100 µmol/mmol kreat.	konec směny
Ethylenglykolmonobutylether	Butoxyoctová kyselina (po hydrolýze)	200 mg/g kreat.	0,17 mmol/mmol kreat.	konec směny na konci prac. týdne
Ethylenglykolmonobutyletheracetát	Butoxyoctová kyselina (po hydrolýze)	200 mg/g kreat.	0,17 mmol/mmol kreat.	konec směny na konci prac. týdne
Ethylenglykolmonoethylether	Ethoxyoctová kyselina (po hydrolýze)	50 mg/g kreat.	0,048 mmol/mmol kreat.	konec směny na konci prac. týdne
Ethylenglykolmonoethyletheracetát	Ethoxyoctová kyselina (po hydrolýze)	50 mg/g kreat.	0,048 mmol/mmol kreat.	konec směny na konci prac. týdne
Fenol	Fenol	300 mg/g kreat.	360 µmol/mmol kreat.	konec směny
Fluoridy	Fluorid	10 mg/g kreat.	60 µmol/mmol kreat.	konec směny
Fural	Pyroslizová kyselina (2-furoová)	200 mg/g kreat.	200 µmol/mmol kreat.	konec směny
Chrom (VI), sloučeniny	Celkový chrom	0,030 mg/g kreat.	0,065 µmol/mmol kreat.	konec směny na konci prac. týdne
Kadmium	Kadmium	0,005 mg/g kreat.	0,005 µmol/mmol kreat.	nerozhoduje
Methanol	Methanol	15 mg/l	0,47 mmol/l	konec směny
Nikl	Nikl	0,04 mg/g kreat.	0,077 µmol/mmol kreat.	nerozhoduje
Nitrobenzen	p-Nitrofenol	5 mg/g kreat.	4 µmol/mmol kreat.	konec směny
Olovo	5-Aminolevulová kyselina	15 mg/g kreat.	13 µmol/mmol kreat.	nerozhoduje
	Koproporfyrin	0,2 mg/g kreat.	0,035 µmol/mmol kreat.	
Pentachlorfenol	Pentachlorfenol	2 mg/g kreat.	0,85 µmol/mmol kreat.	před poslední směnou prac. týdne
Rtuť a její sloučeniny anorganické a fenylrtuťnaté	Rtuť	0,1 mg/g kreat.	0,056 µmol/mmol kreat.	nerozhoduje
Sirouhlík	2-Thiothiazolidin-4-karboxylová kys.	1,5 mg/g kreat.	1,04 µmol/mmol kreat.	konec směny
Styren	Mandlová kyselina	400 mg/g kreat.	300 µmol/mmol kreat.	konec směny
	Mandlová + fenylglyoxylová kyselina	600 mg/g kreat.		konec směny
Toluen	o-Kresol (po hydrolýze)	1,5 mg/g kreat.	1,6 µmol/mmol kreat.	konec směny
	Hippurová kyselina**	1600 mg/g kreat.	1000 µmol/mmol kreat.	konec směny
Trichlorethylen	Trichloroctová kyselina	100 mg/g kreat.	70 µmol/mmol kreat.	konec prac. týdne
	Trichlorethanol	200 mg/g kreat.	150 µmol/mmol kreat.	konec směny
Xyleny	Methylhippurová kyselina	1400 mg/g kreat.	820 µmol/mmol kreat.	konec směny

Vyhláška č. 432/2003 Sb., Příloha 2, Tab. 2:
Limitní hodnoty ukazatelů BET v krvi

Látka	Ukazatel	Limitní hodnoty	Doba odběru
Anilin	Methemoglobin	1.5 % hemoglobinu	konec směny
Ethylenoxid	N-(2-Hydroxyethyl)valin v globinu	0.3 µg/g globinu; 1.9 nmol/g globinu	Nerozhoduje
Kadmium	Kadmium	0.005 mg/l; 0.045 µmol/l	Nerozhoduje
Inhibitory cholinesterázy a acetylcholinesterázy	Aktivita cholinesterázy a acetylcholinesterázy	Pokles o 20 % z hodnoty před započetím prací	konec směny
Nitrobenzen	Methemoglobin	1.5 % hemoglobinu	konec směny
Oxid uhelnatý	Karbonylhemoglobin	5 % hemoglobinu	konec směny
Olovo	Olovo	0.4 mg/l	nerozhoduje
Polychlorované bifenyly	Polychlorované bifenyly	0.05 mg/l	nerozhoduje

Poslední změny Tab. 1 a 2 v roce 2013

- nové látky
- nové ukazatele
- změněné hodnoty limitů (návaznost na hodnoty PEL), změny jednotek z mg/l na mg/g kreatininu

Vyhláška č. 432/2003 Sb. v platném znění, Příloha 2, Tab. 1:
Limitní hodnoty ukazatelů BET v moči - nabídka SZÚ

Látka	Ukazatel	Limitní hodnoty		Doba odběru
Anilin	p-Aminofenol	50 mg/g kreat.	52 µmol/mmol kreat.	konec směny
Arsen a arsenovodík	Arsen	0,05 mg/g kreat.	0,075 µmol/mmol kreat.	konec prac. týdne
Benzen	S-Fenylmerkapturová kyselina	0,05 mg/g kreat.	0,024 µmol/mmol kreat.	konec směny
	t,t-Mukonová kyselina	1,5 mg/g kreat.	1,2 µmol/mmol kreat.	konec směny
Cyklohexanon	1,2-Cyklohexandiol (po hydrolýze)	50 mg/g kreat.	0,049 mmol/mmol kreat.	konec směny na konci prac. týdne
Dimethylformamid	N-Methylformamid	15 mg/g kreat.	0,029 mmol/mmol kreat.	konec směny
Ethylbenzen	Mandlová kyselina	1500 mg/g kreat.	1100 µmol/mmol kreat.	konec směny
Ethylenglykolmonobutylether	Butoxyoctová kyselina (po hydrolýze)	200 mg/g kreat.	0,17 mmol/mmol kreat.	konec směny na konci prac. týdne
Ethylenglykolmonobutyletheracetát	Butoxyoctová kyselina (po hydrolýze)	200 mg/g kreat.	0,17 mmol/mmol kreat.	konec směny na konci prac. týdne
Ethylenglykolmonoethylether	Ethoxyoctová kyselina (po hydrolýze)	50 mg/g kreat.	0,048 mmol/mmol kreat.	konec směny na konci prac. týdne
Ethylenglykolmonoethyletheracetát	Ethoxyoctová kyselina (po hydrolýze)	50 mg/g kreat.	0,048 mmol/mmol kreat.	konec směny na konci prac. týdne
Fenol	Fenol	300 mg/g kreat.	360 µmol/mmol kreat.	konec směny
Fluoridy	Fluorid	10 mg/g kreat.	60 µmol/mmol kreat.	konec směny
Fural	Pyroslizová kyselina (2-furoová)	200 mg/g kreat.	200 µmol/mmol kreat.	konec směny
Chrom (VI), sloučeniny	Celkový chrom	0,030 mg/g kreat.	0,065 µmol/mmol kreat.	konec směny na konci prac. týdne
Kadmium	Kadmium	0,005 mg/g kreat.	0,005 µmol/mmol kreat.	nerozhoduje
Methanol	Methanol	15 mg/l	0,47 mmol/l	konec směny
Nikl	Nikl	0,04 mg/g kreat.	0,077 µmol/mmol kreat.	nerozhoduje
Nitrobenzen	p-Nitrofenol	5 mg/g kreat.	4 µmol/mmol kreat.	konec směny
Olovo	5-Aminolevulová kyselina	15 mg/g kreat.	13 µmol/mmol kreat.	nerozhoduje
	Koproporfyrin	0,2 mg/g kreat.	0,035 µmol/mmol kreat.	
Pentachlorfenol	Pentachlorfenol	2 mg/g kreat.	0,85 µmol/mmol kreat.	před poslední směnou prac. týdne
Rtuť a její sloučeniny anorganické a fenylrtuťnaté	Rtuť	0,1 mg/g kreat.	0,056 µmol/mmol kreat.	nerozhoduje
Sirouhlík	2-Thiothiazolidin-4-karboxylová kys.	1,5 mg/g kreat.	1,04 µmol/mmol kreat.	konec směny
Styren	Mandlová kyselina	400 mg/g kreat.	300 µmol/mmol kreat.	konec směny
	Mandlová + fenylglyoxylová kyselina	600 mg/g kreat.		konec směny
Toluen	o-Kresol (po hydrolýze)	1,5 mg/g kreat.	1,6 µmol/mmol kreat.	konec směny
	Hippurová kyselina**	1600 mg/g kreat.	1000 µmol/mmol kreat.	konec směny
Trichlorethylen	Trichloroctová kyselina	100 mg/g kreat.	70 µmol/mmol kreat.	konec prac. týdne
	Trichlorethanol	200 mg/g kreat.	150 µmol/mmol kreat.	konec směny
Xyleny	Methylhippurová kyselina	1400 mg/g kreat.	820 µmol/mmol kreat.	konec směny

provádí CHPPL – OHECHPL, RNDr. Jaroslav Mráz, CSc , jaroslav.mraz@szu.cz
provádí CZŽP – Pracoviště analýzy stopových prvků, RNDr. Lucie Kašparová, lucie.kasparova@szu.cz

Vyhláška č. 432/2003 Sb., Příloha 2, Tab. 2:
Limitní hodnoty ukazatelů BET v krvi - nabídka SZÚ

Látka	Ukazatel	Limitní hodnoty	Doba odběru
Anilin	Methemoglobin	1.5 % hemoglobinu	konec směny
Ethylenoxid	N-(2-Hydroxyethyl)valin v globinu	0.3 µg/g globinu; 1.9 nmol/g globinu	nerozhoduje
Kadmium	Kadmium	0.005 mg/l; 0.045 µmol/l	nerozhoduje
Inhibitory cholinesterázy a acetylcholinesterázy	Aktivita cholinesterázy a acetylcholinesterázy	Pokles o 20 % z hodnoty před započetím prací	konec směny
Nitrobenzen	Methemoglobin	1.5 % hemoglobinu	konec směny
Oxid uhelnatý	Karbonylhemoglobin	5 % hemoglobinu	konec směny
Olovo	Olovo	0.4 mg/l	nerozhoduje
Polychlorované bifenyly	Polychlorované bifenyly	0.05 mg/l	nerozhoduje

provádí CHPPL – OHECHPL, RNDr. Jaroslav Mráz, CSc , jaroslav.mraz@szu.cz
provádí CZŽP – Pracoviště analýzy stopových prvků, RNDr. Lucie Kašparová, lucie.kasparova@szu.cz

Ukazatel	SZÚ Praha	ZÚ Ústí n. L.	ZÚ Ostrava
Karboxylové kys. (MA, PGA, HA, MHA)	+	+	
Kys. hippurová	+	+	+
Kys. pyroslizová	+		
Kys. t,t-mukonová	+		
Kys. TTCA	+		
Kys. MAA, EAA, BAA	+		
Kys. trichloroctová	+		+
Kys. 5-aminolevulová			
Fenol	+		
o-Kresol	+		
N-(2-Hydroxyethyl)valin v krvi (HEV)	+		
4,4´-MDA	+		
1,2-Cyklohexandiol	(+)		
N-Methylformamid	(+)		
Cd, Cr, Ni, Pg, Hg v moči	+	+	+
As v moči			+
Cd, Pb v krvi	+	+	+
Fluoridy			+

Počet látek a ukazatelů BET v různých zemích

Země	Počet látek s BET	Počet ukazatelů v moči	Počet ukazatelů v krvi	Počet ukazatelů celkem	Název limitu
ČR	30	31	8	39	Limitní hodnota ukazatele BET
SR	41	35	18	53	Biologická smerná hodnota (BSH)
Německo (DFG)	112	99	38	137	Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert (BAT) a další (BLW, EKA, BAR)
USA (ACGIH)	51	44	11	59	Biological exposure index (BEI)
V. Británie (HSE)	17	14	1	17	Biological monitoring guidance value (BMGV)

Poznámka:
Počet zavedených BET zavedených v jednotlivých státech neodráží jejich skutečný dostupný počet. Např. v ČR nebo SR se provádí jen část zavedených BET, zatímco britská Health and Safety Laboratory (HSL) nabízí 85 druhů vyšetření.

Jak povzbudit větší využívání BET?

- Vzdělávání a propagace
- Legislativa
- Rozšíření seznamu BET

Jsou výsledky BET jsou osobním údajem?

Rozšíření seznamu BET v ČR?

Pokud budeme chtít seznam BET rozšířit, možno převzít podklady a hodnoty biologických limitů ze zahraničí nebo odvodit vlastní.

Budou nové BET využívány? Mají být zaváděny s tím, že „třeba se jednou budou hodit“, nebo až poté, co bude o ně projeven zájem?

Návrh řešení: na doporučení odborníků zavést nové BET tam, kde se to jeví jako účelné pro ochranu zdraví.

Kandidátské látky navržené pro zavedení nových BET	
Aceton	Oxid vanadičný
n-Butylalkohol	Tetrachlorethen
p-terc-Butylfenol	Tetrahydrofuran
Dichlormethan	1,1,1-Trichlorethan
Ethylen	PAH
Halothan	N-Methyl-2-pyrrolidon
2-Hexanon	Difenylmethan-4,4´-diisokyanát (MDI)
Methylisobutylketon	2,4-Toluendiisokyanát (2,4-TDI)
Hliník	Hexamethylendiisokyanát (HDI)
Chlorbenzen	1,5-Naftalendiisokyanát (NDI)
Kobalt a sloučeniny	

Všechny uvedené látky mají zaveden BET v Německu a některých dalších zemích

Akreditace nových metod BET?

Mají být k novým BET rovnou zaváděny akreditované metody, i když rozsah využití těchto nových BET není předem znám?

Podle zákona č. 258/2001 a nařízení vlády č. 361/2007, pro kategorizaci mohou být použity jen výsledky získané akreditovanými metodami. Ale: proces akreditace je kapacitně i finančně náročný.

A co měření pro jiný účel než pro kategorizaci? Tam musí být též použity akreditované metody?

Návrh

Není-li v ČR metoda akreditována, OOVZ akceptují i výsledky získané metodou neakreditovanou, pokud je poskytla akreditovaná laboratoř. Akreditována bude až ta metoda, o jejíž používání bude přiměřený zájem.

Plánované nové BET

Polycyklické aromatické uhlovodíky

Výskyt: rozmanité typy pracovišť a pracovních činností
Možné ukazatele:

- **1-Hydroxypyren** (nejrozšířenější)
- **Hydroxyderiváty dalších PAH** (naftalen, fluoren, fenanthren...)
- **Hydroxyderiváty benzo(a)pyrenu**: 3-OHBaP, BaP tetrol (relevantní pro hodnocení rizika)

Diisokyanáty (4,4´-MDI, 2,4-TDI, 2,6-TDI, HDI, NDI, IPDI)

Výskyt: výroba polyurethanů
Možné ukazatele:

- **Diaminy v moči** (na konci směny jako ukazatele krátkodobé expozice)
- **Odštěpitelné diaminy v hemoglobinu nebo plasmě** (ukazatele kumul. expozice)

N-Methyl-2-pyrrolidon

Výskyt: průmyslové rozpouštědlo
Možné ukazatele:

- **5-hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon**
- **5-hydroxy-N-methylsuccinimid**

Evropský projekt HBM4EU

https://www.hbm4eu.eu

HBM4EU science and policy for a healthy future

První seznam prioritních látek	(prováděno 2017-2018)
▪ anilinové deriváty	▪ zpožďovače hoření
▪ bisfenoly	▪ polycyklické arom. uhlovodíky
▪ kadmium a chrom (VI)	▪ per-/poly- fluorované sloučeniny
▪ chemické směsi	▪ ftaláty a Hexamoll® DINCH
▪ nově se vyskytující látky	

Druhý seznam prioritních látek	(příprava 2017-2018)
▪ akrylamid	▪ rtuť
▪ aprotická rozpouštědla	▪ mykotoxiny
▪ arsen	▪ pesticidy
▪ diisokyanáty	▪ benzofenony
▪ olovo	

Třetí seznam prioritních látek	(bude prováděno po roce 2021)

Výzkumná činnost oddělení pro hodnocení expozice chemickým látkám na pracovištích

- Identifikace nových biomarkerů expozice
- Vývoj analytických postupů pro tradiční i nové biomarkery expozice
- Studium kvantitativních vztahů mezi velikostí expozice cizorodým látkám z prostředí a hladinou biomarkerů v organismu; validace biomarkerů

Hlavní zájmová oblast

Adukty cizorodých látek s globinem jako biomarkery dlouhodobé kumulativní expozice

- Grant AZV NV19-09-00378 „Štěpné produkty proteinových aduktů v moči jako nový typ biomarkerů v preventivní medicině“

Práce pro Ústředí monitoringu zdravotního stavu obyvatelstva

- Stanovení vitaminu D v plasmě *(HPLC-MS/MS)*
- Stanovení kotininu v moči *(GC-MS)*
- Stanovení kreatininu *(HPLC-UV)*