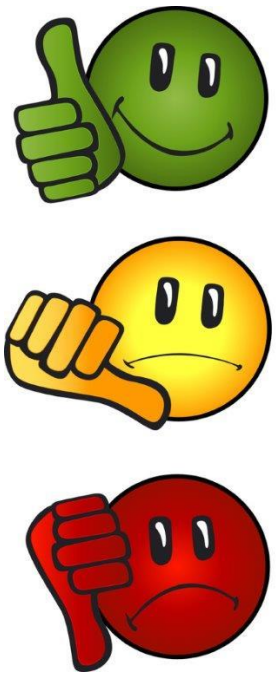
IFA
Institut für Arbeitsschutz der
Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung



© jehafo – Fotolia.com

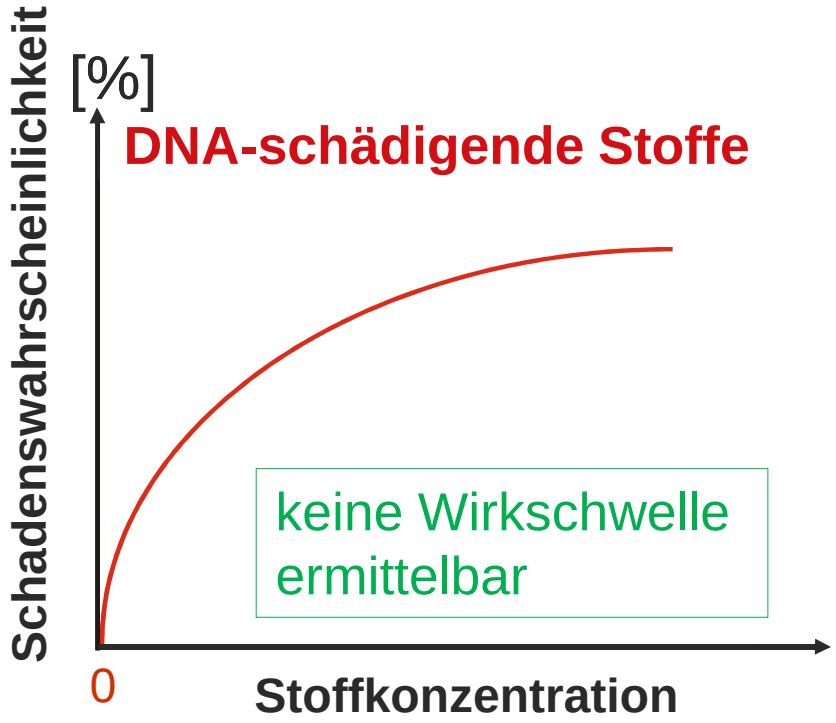
Risikobasierte Standards für krebserzeugende Arbeitsstoffe in Europa

Eberhard Nies, Sankt Augustin

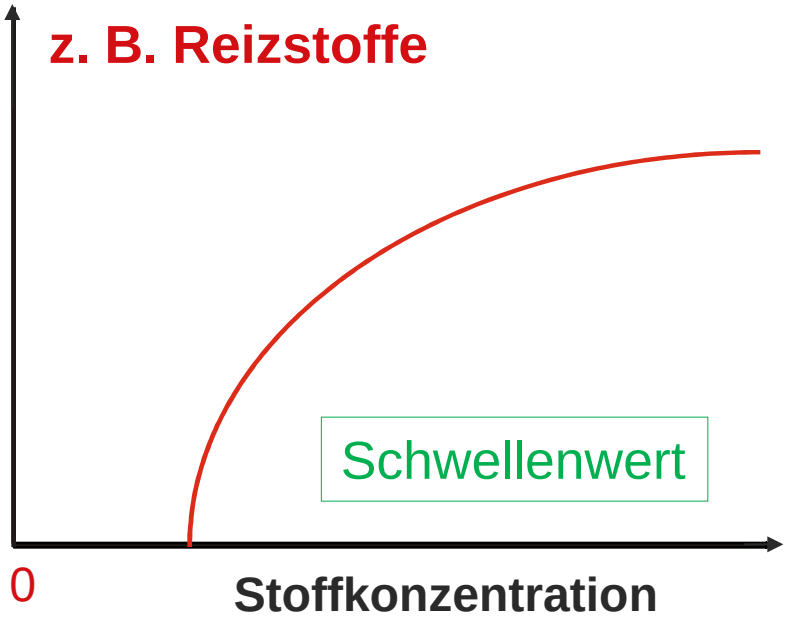
Gliederung

- Problemstellung
- Expositions-Risiko-Beziehungen in Deutschland
- Europäische Union (außer SCOEL)
- Polen
- Niederlande
- Frankreich
- persönliches Fazit

Dosis-Wirkungs-Beziehungen

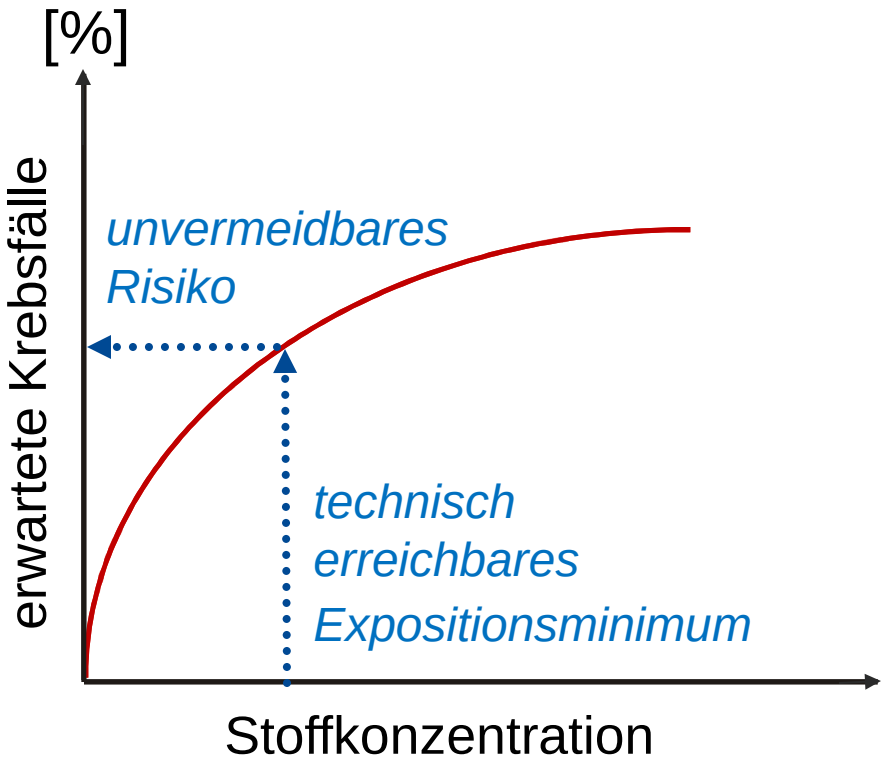


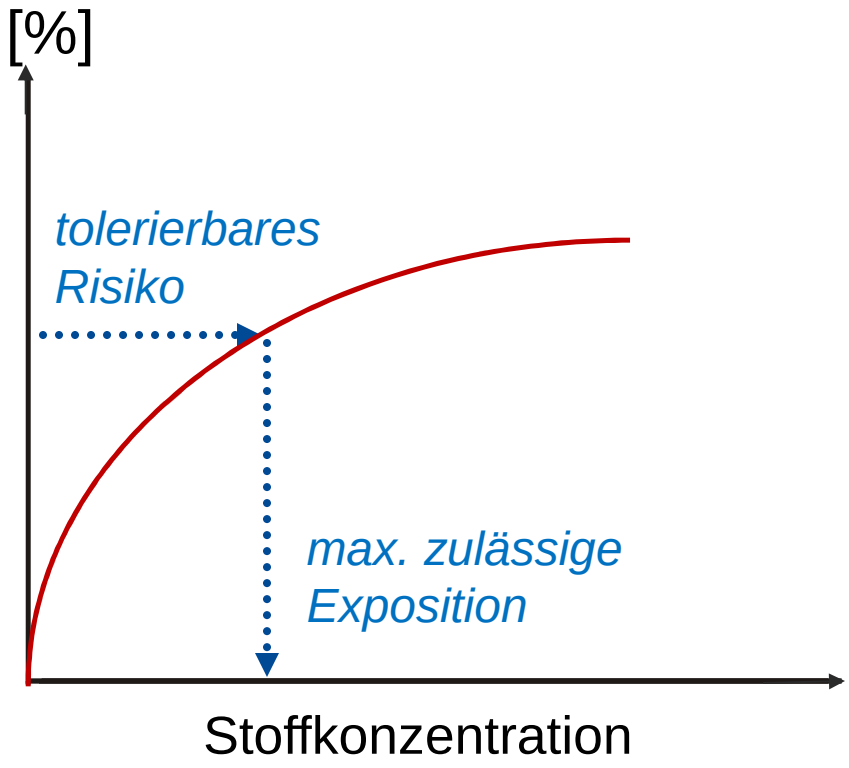
- **Risikominimierung (ALARA)**
- **risikobasierter Grenzwert**



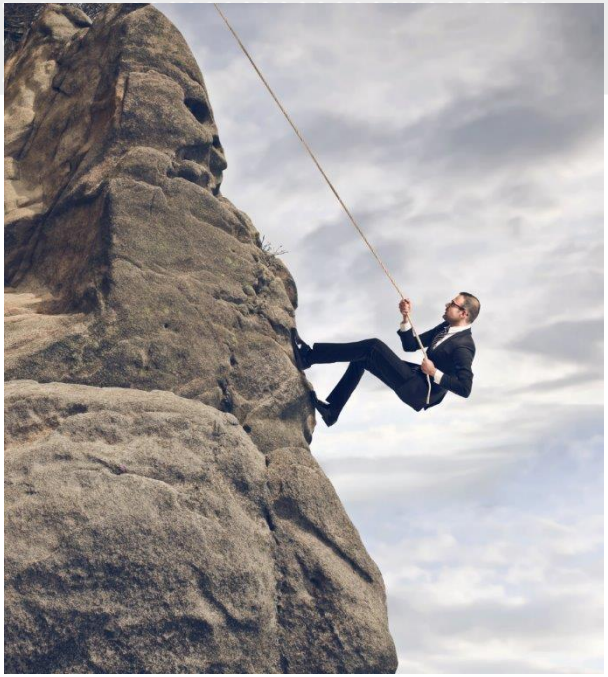
- **gesundheitsbasierter Grenzwert (AGW)**

Ansätze der Risikopolitik (gentox. Kanzerogene)





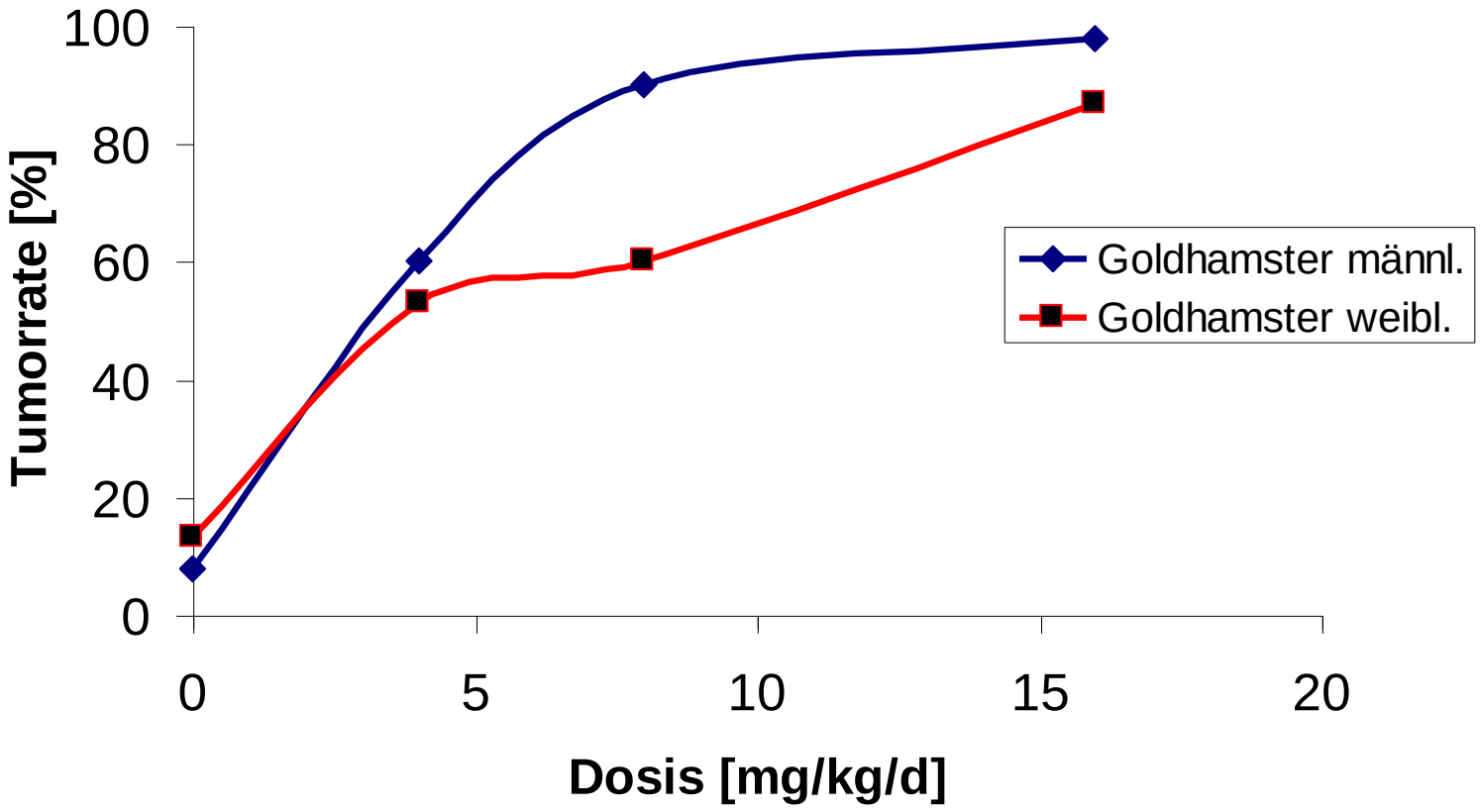
Orientierungsmarken



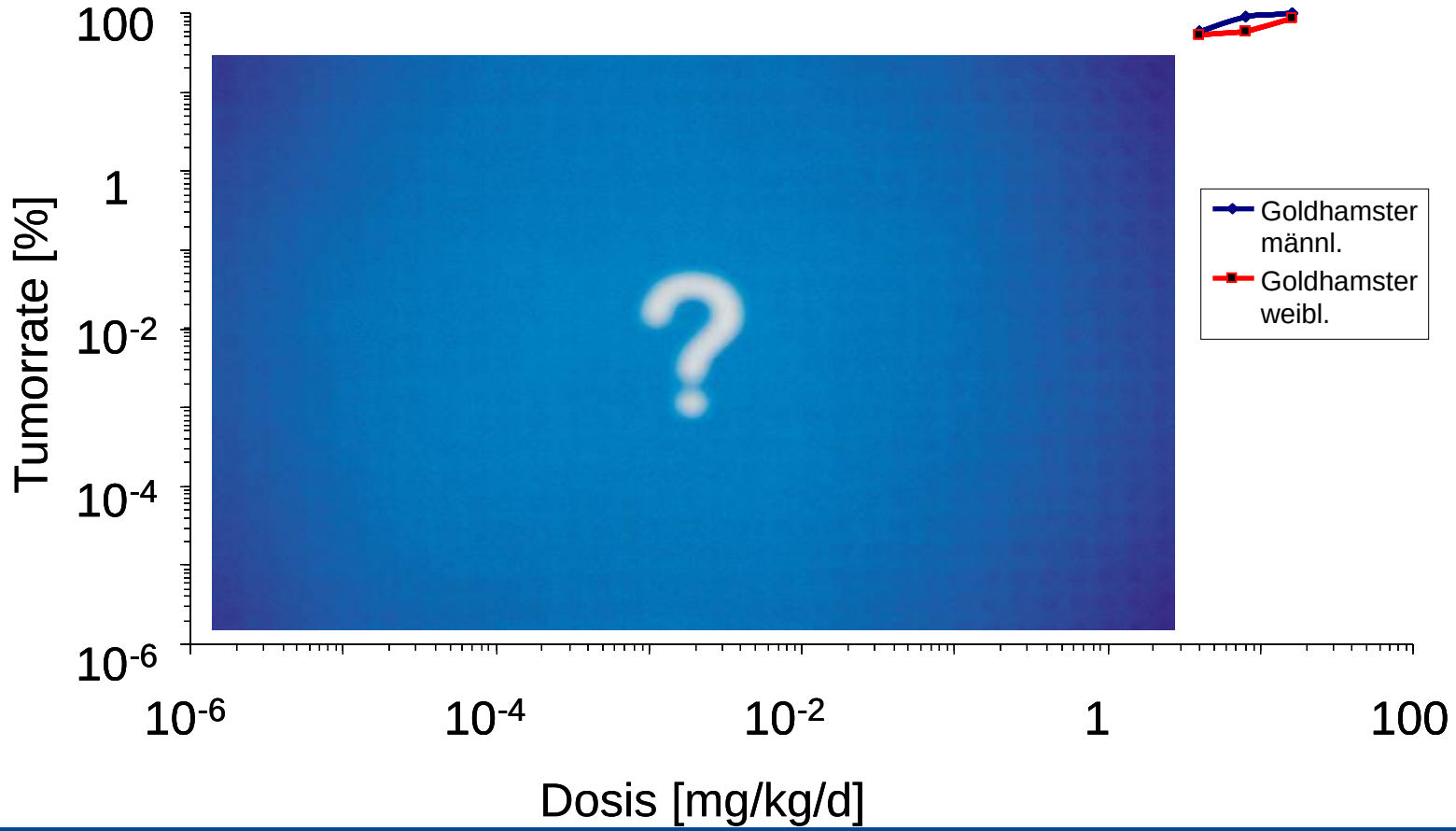
© Fotolia

- Tödliche Arbeitsunfälle im dt. Einzelhandel (40 Jahre): 4 : 10.000
- Lebenszeit-Krebsrisiko durch zul. Arsen im Trinkwasser: 5 : 10.000
- Lebenszeit-Lungenkrebsrisiko für Nichtraucher: 4 : 1.000
- Krebsrisiko durch max. Lebensstrahlendosis (dt. StrlSchV): 2 : 100

Dosis-Wirkungs-Kurve für Hexachlorbenzol



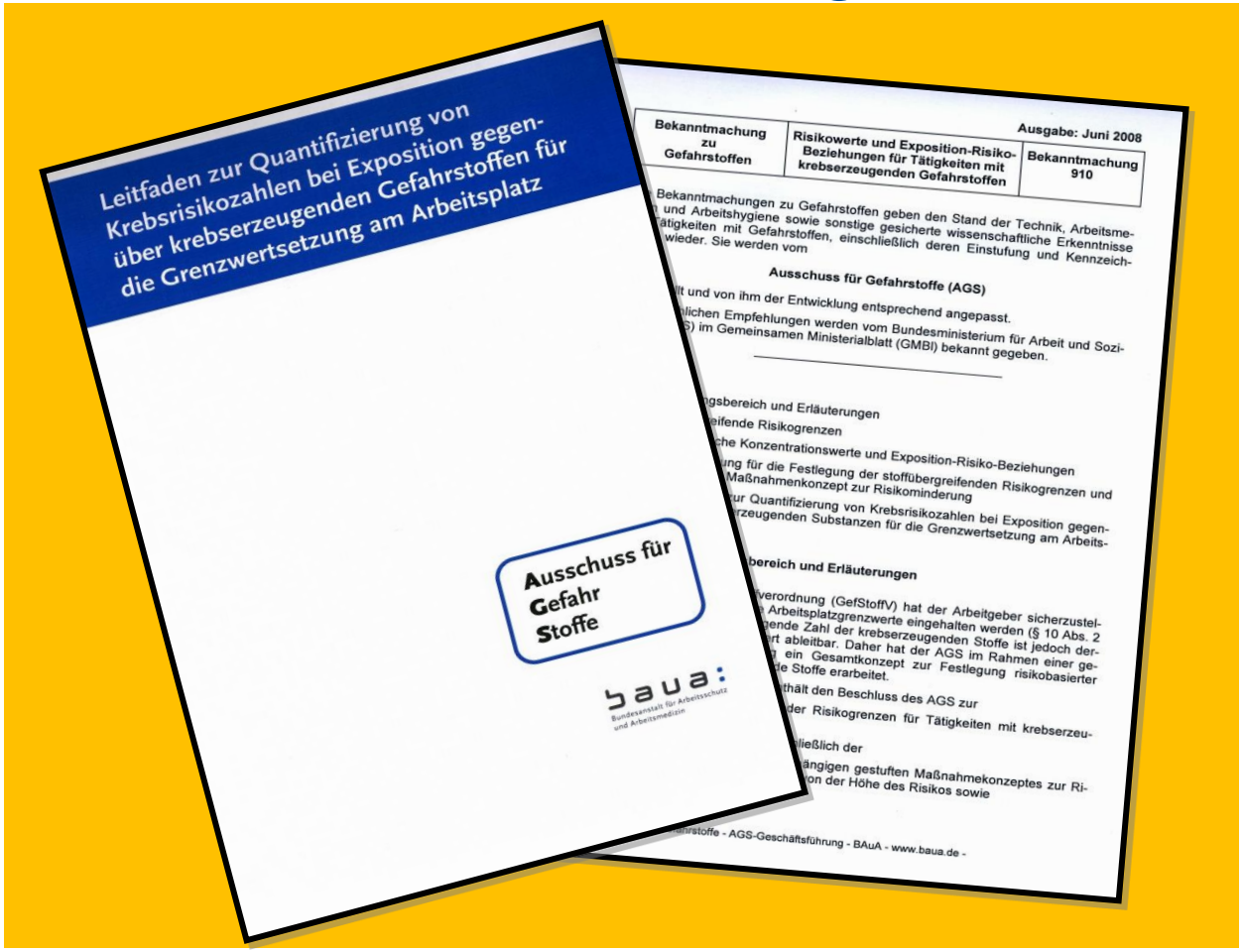
Risikoextrapolation in den Niedrigdosisbereich



Deutsches „Ampelmodell“: stoffübergreifend

* *vorläufig 4 : 10 000*

„Risiko-Leitfaden“ und Technische Regel 910



Krebsrisikozahlen

- relative Einordnung von Stoffen durch Abschätzung eines durchschnittlichen „Exzess“-Krebserkrankungsrisikos bei arbeitslebenslanger Exposition in definierter Höhe

- bevorzugter Ausgangspunkt: geeignete Humandaten

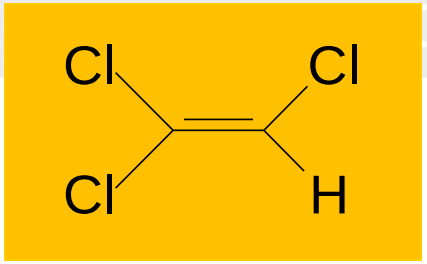
- Standardmodell: Risikokontinuum ohne Wirkschwelle

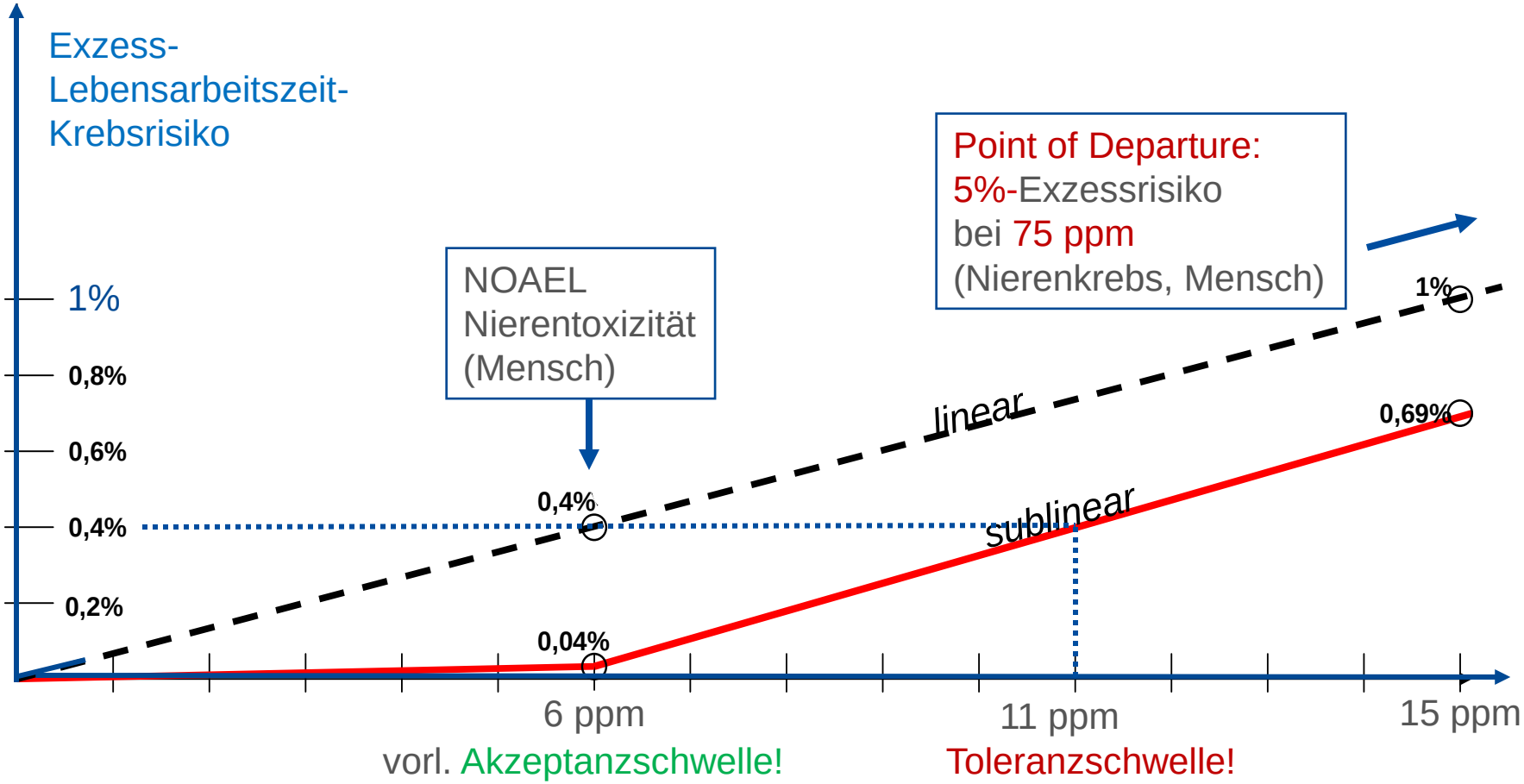
- mittlere Schätzwerte bei jedem Rechenschritt

Expositions-Risiko-Beziehungen: Prinzipien

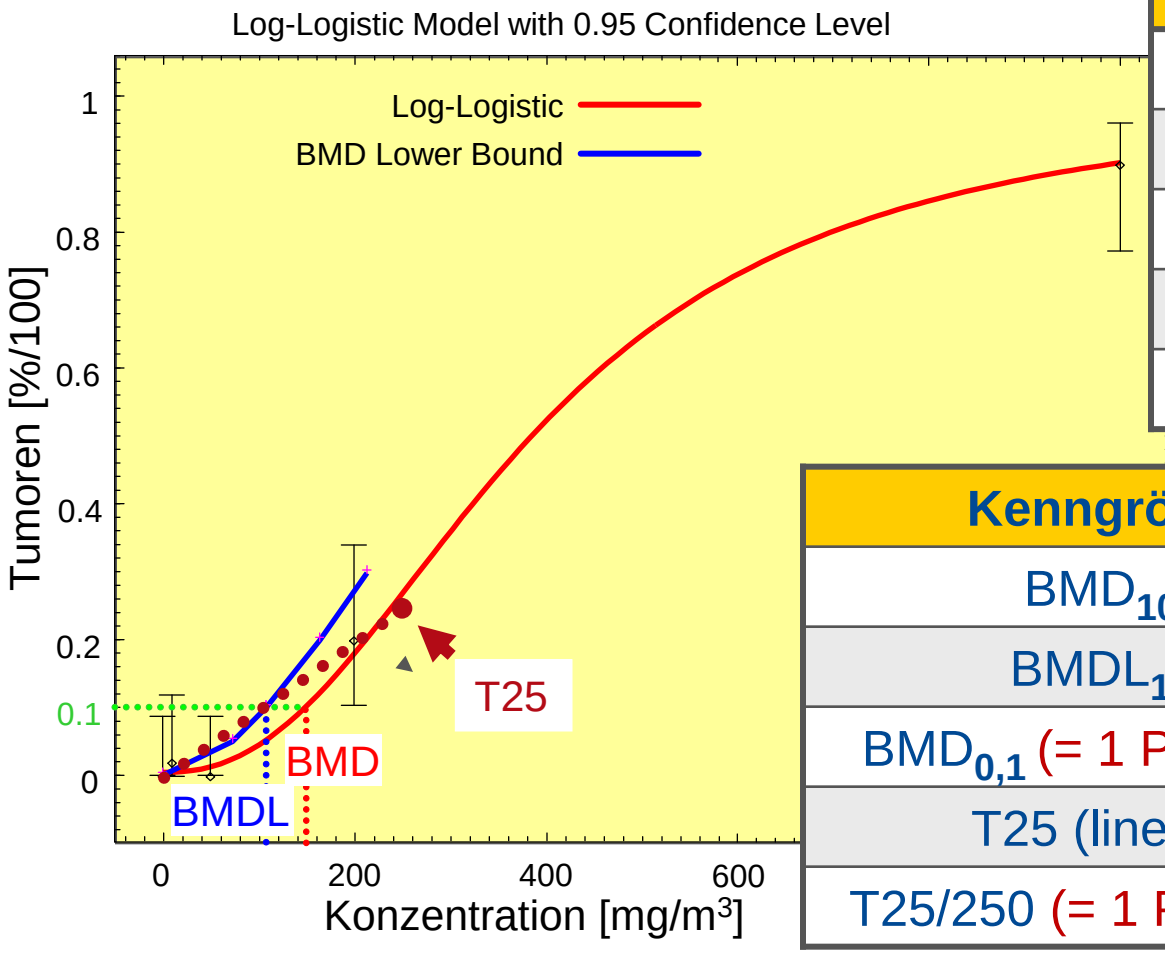
- Leitfaden mit Konventionscharakter
- Transparenz von Regeln
  und Umsetzung
- Beschreibung der Unsicherheiten
- kein Verzicht auf Expert/inn/enwissen,
  Berücksichtigung des Wirkmechanismus
- regelmäßige Anpassung an wissenschaftlichen Fortschritt

Trichlorethen: ERB





Benchmark-Dose-Modellierung



Konz. [mg/m³]	Tiere	Tumoren
0	50	0
10	50	1
50	50	0
200	50	10
1000	50	45

Kenngröße	Konz. [mg/m³]
BMD_{10}	150
$BMDL_{10}$	110
$BMD_{0,1}$ (= 1 Promille)	40
T25 (linear)	250
T25/250 (= 1 Promille)	1

Konzentrationseinträge in TRGS 910

Stoff	Akzeptanzkonzentration (vorläufig 4 : 10.000)	Toleranzkonzentration (4 : 1.000)
Acrylamid	0,07 mg/m³	0,15 mg/m³
Acrylnitril	0,12 ppm	1,2 ppm
Arsen-Verbindungen	0,83 µg/m³ (E)	8,3 µg/m³ (E)
Asbest, Aluminiumsilikatfasern	10.000 Fasern/m³	100.000 Fasern/m³
Benzo[a]pyren (spez. Gemische)	70 ng/m³ (E)	700 ng/m³ (E)
Benzol	60 ppb	0,6 ppm
1,3-Butadien	0,2 ppm	2 ppm
Cadmium und Verbindungen	0,16 µg/m³ (A)	1 µg/m³ (E)
1,2-Dichlorethan	0,2 ppm	1 ppm

Konzentrationseinträge in TRGS 910 (Fortsetzung)

Stoff	Akzeptanzkonzentration (vorläufig 4 : 10.000)	Toleranzkonzentration (4 : 1.000)
Dimethylnitrosamin	0,075 µg/m³	0,75 µg/m³
Epichlorhydrin	0,6 ppm	2 ppm
Ethylenoxid	0,1 ppm	1 ppm
Hydrazin	1,7 ppb	17 ppb
4,4‘-Methylendianilin	0,07 mg/m³	0,7 mg/m³
Nitropropan	0,05 ppm	0,5 ppm
Trichlorethen	6 ppm	11 ppm

Wichtige Fußnoten in der TRGS 910

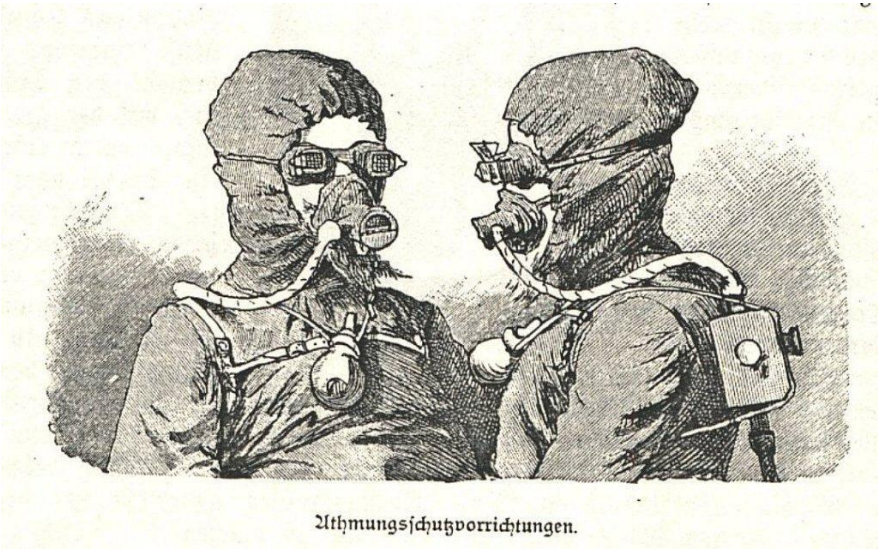
Stoff	Akzeptanzkonzentration (vorläufig 4 : 10.000)	Toleranzkonzentration (4 : 1.000)
Acrylamid	0,07 mg/m³ ***C***	***D***
Epichlorhydrin	0,6 ppm	***G***
4,4‘-Methylendianilin	0,07 mg/m³	0,7 mg/m³ ***C***

C Nach dem Stand der Technik kann der Wert unterschritten werden.

D Ab 0,15 mg/m³ ist mit neurotoxischen Effekten zu rechnen.

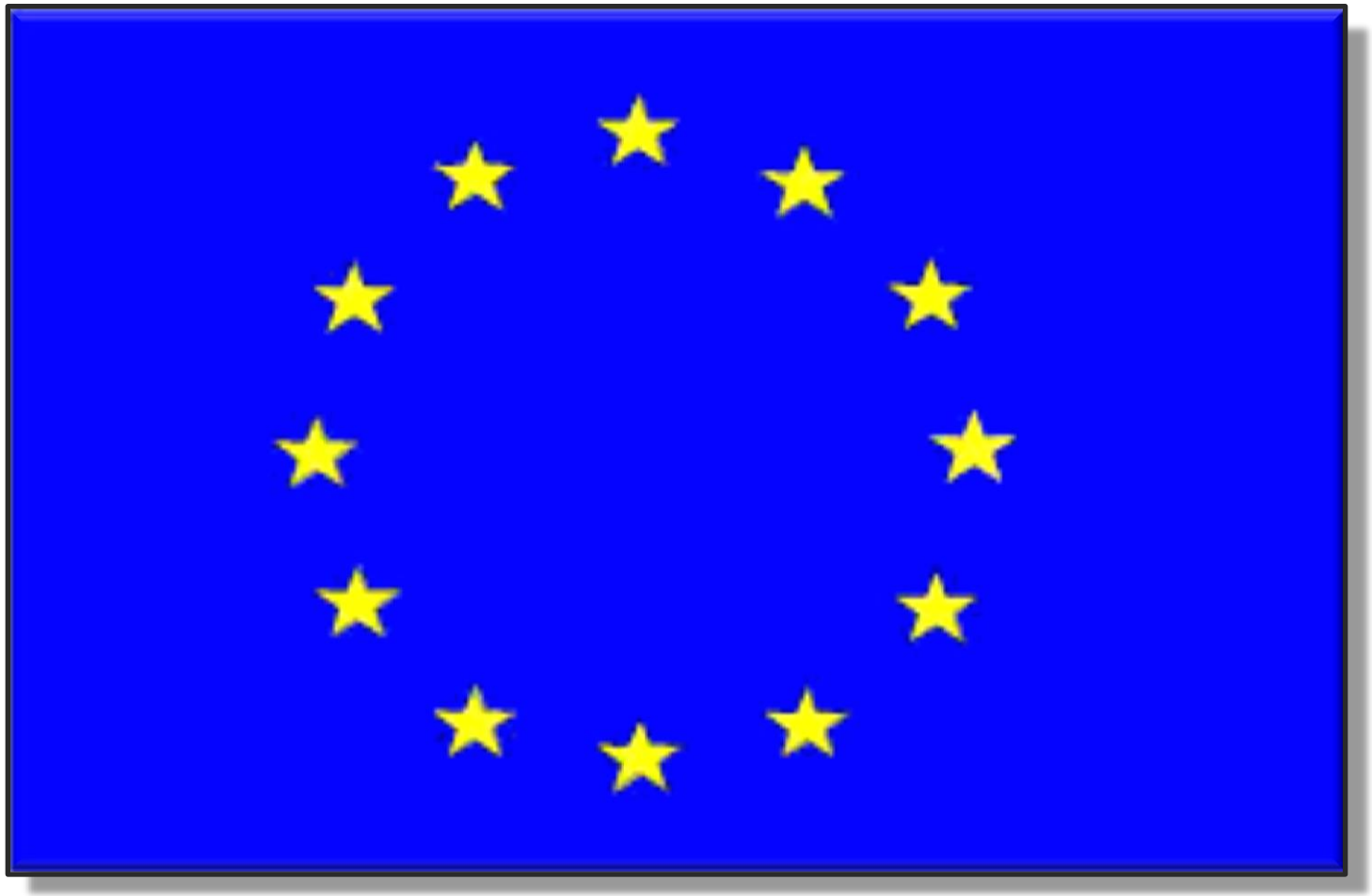
G Ab 2 ppm ist mit Reizungen des Respirationstrakts zu rechnen.

Maßnahmenkonzept nach TRGS 910/GefStoffV



- Gestufte Maßnahmen bei niedrigem, mittlerem und hohem Krebsrisiko

- Beispiele für besondere Maßnahmen bei hohem Risiko:
  - Substitution prioritär
  - Atemschutz muss zur Verfügung gestellt und getragen werden
  - konkreter Maßnahmenplan an die Aufsichtsbehörde



Europa I: REACH-Verordnung

- Für diejenigen Wirkungen auf den Menschen […], für die kein DNEL- […]Wert bestimmt werden konnte, wird eine qualitative Beurteilung der Wahrscheinlichkeit, dass bei Anwendung des Expositionsszenariums Auswirkungen vermieden werden, vorgenommen.
  REACH-Verordnung, Anh. I

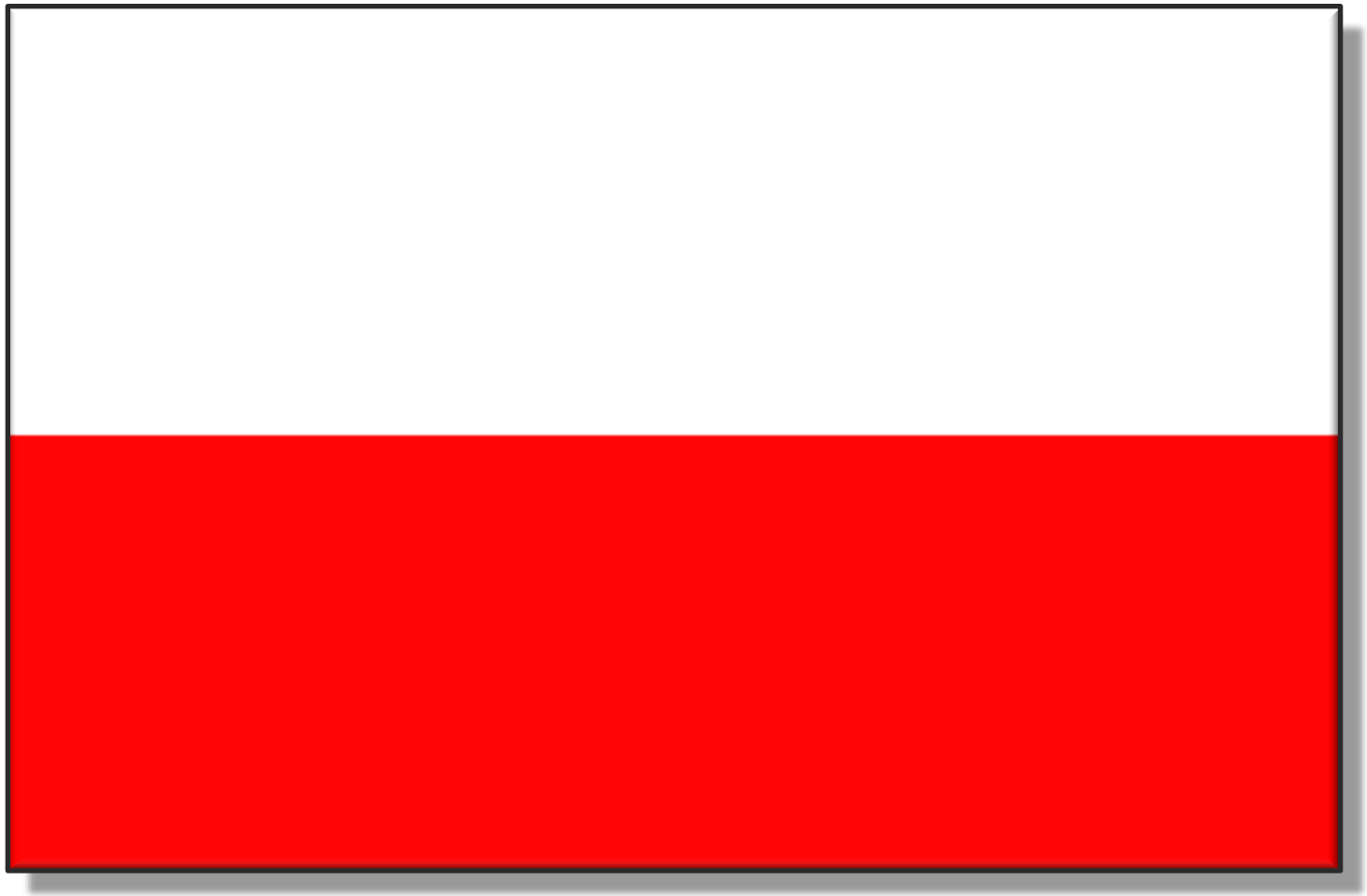
- No DNEL can be derived for non-threshold mutagens/carcinogens as it is assumed that a no-effect-level cannot be established for these substances (either because there is no threshold or the threshold level cannot be determined). In such cases, and assuming that there are data allowing it, the registrant should develop a **DMEL** (derived minimal effect level), a reference risk level which is considered to be of very low concern. DMEL derived in accordance with the guidance should be seen as a tolerable level of effects and it should be noted that it is not a level where no potential effects can be foreseen.
  ECHA Guidance on information requirements & chemical safety assessment, R.8

Problem: Hinnehmbares Risikoniveau nicht klar definiert!

Europa II: Committee for Risk Assessment (RAC)

- „Reference Dose-Response Relationships“
- rechtlich nicht bindend
- keine Risikogrenzen

Stoff	**Risiko 4 : 10.000 (inhalative Exposition)**	***Zum Vergleich: AGS (D)***
Arsenverbb. (anorgan.)	2,8 µg/m³	*0,8 µg/m³*
Chrom(VI)	0,1 µg/m³	*(0,1 µg/m³)*
1,2-Dichlorethan	0,7 µg/m³	*(0,8 µg/m³)*
MOCA	0,04 mg/m³	-
MDA (techn.)	0,07 mg/m³	0,07 mg/m³
Trichlorethen	6 ppm	*6 ppm*

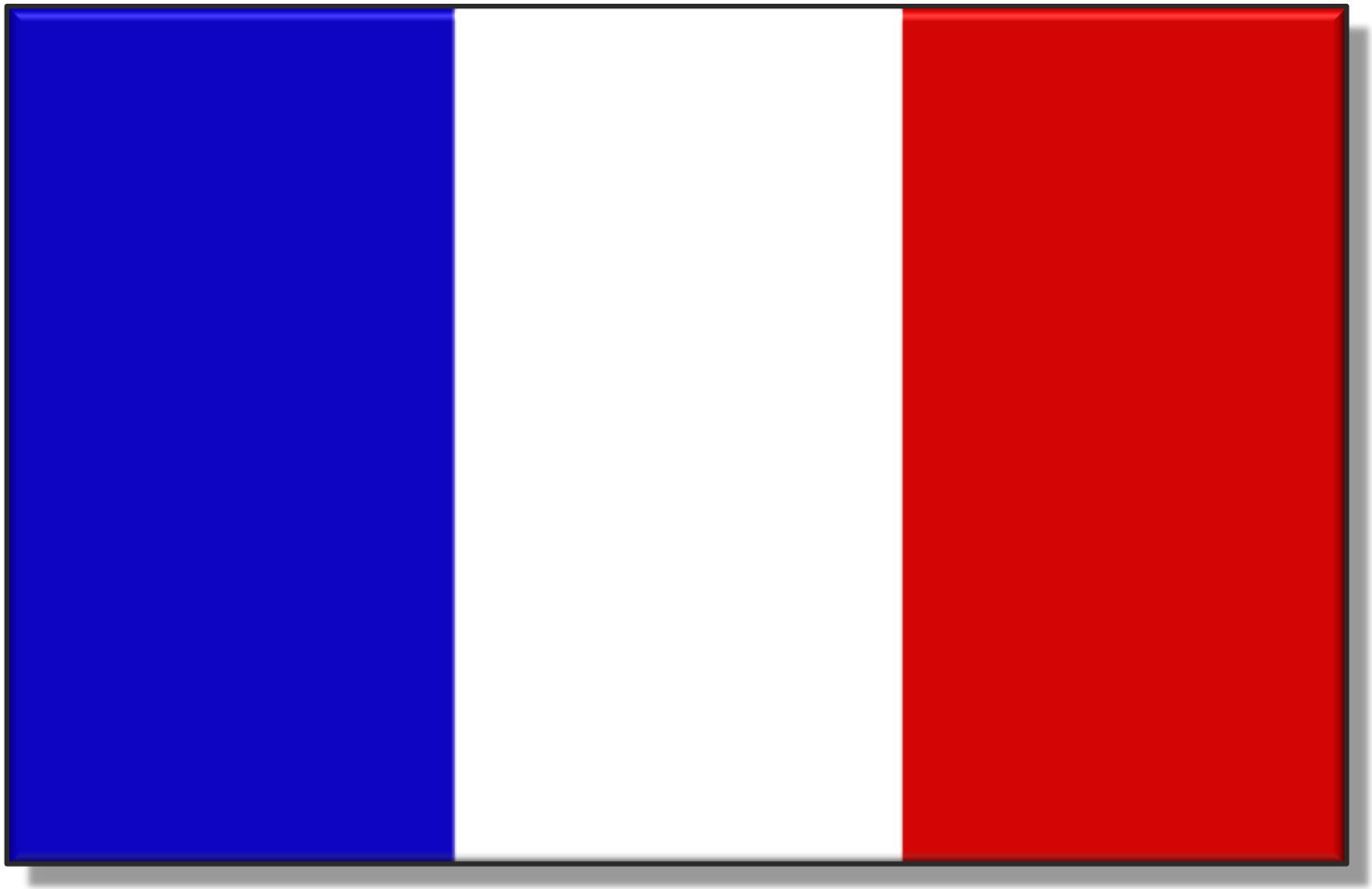


Polen: MAC

- „Interdepartmental Commission for Maximum Admissible Concentrations and Intensities for Agents Harmful to Health in the Working Environment" hält ein zusätzliches Krebsrisiko von 10^{-4} to 10^{-3} für gesellschaftlich akzeptabel
- für jeden Stoff mehrstufiges Verfahren:
  1. unabhängige wissenschaftliche Bewertung (ausschließlich gesundheitsbezogene und wissenschaftliche Kriterien)
  2. Umsetzung als Arbeitsplatzgrenzwert (linear oder angepasste Extrapolation), der der "Commission" vorgeschlagen wird
  3. soziale und ressortübergreifende Dialogphase
  4. Veröffentlichung des MAC-Werts durch das Arbeitsministerium
- seit 1996 mehr als 50 MAC-Werte für Kanzerogene veröffentlicht

Niederlande: HBC-OCRV

- Untragbares arbeitsbedingtes Krebsrisiko: > 10^{-4} Krebsfälle pro Jahr und Stoff
  Zielwert für arbeitsbedingtes Krebsrisiko: < 10^{-6} Krebsfälle pro Jahr und Stoff
- Ausführliche Verfahrensbeschreibung zur wissenschaftlichen Risikoabschätzung aus dem Jahr 1995 in englischer Sprache
- Health-Based Calculated Occupational Cancer Risk Values basieren auf wissenschaftlichen Risikoberechnungen (linear, Benchmark-Dose-Verfahren) des Dutch Expert Committee of Occupational Standards (DECOS)
- Drittelparitätischer „Sociaal-Economische Raad“ (SER) schlägt einen Wert vor, der einem Risiko zwischen 10^{-4} und 10^{-6} entspricht
- Veröffentlichung durch das Arbeitsministerium; bisher über 30 HBC-OCRV



Frankreich: VTR

- Nationale Agentur für Lebensmittel-, Umwelt- & Arbeitssicherheit (ANSES)
- Methode “Substances chimiques cancérogènes et construction de Valeurs toxicologiques de référence” (VTR) veröffentlicht 2012
- Parallelen zum “Unit Risk”-Ansatz der U.S.-Umweltbehörde EPA:
  - Lineare Extrapolation als Standardverfahren
  - Lebenszeit-Exzess-Krebsrisiko (excès de risque unitaire, ERU) wird stoffspezifisch für bestimmte Risikohöhen ausgewiesen (10^{-4}, 10^{-5}, 10^{-6})
- In den Begründungsdokumenten (Rapports d’expertise collective) wird das “niveau de confiance” sowohl für die Gesamtberechnung als auch für die Auswahl des kritischen Effekts, die Schlüsselstudie und die VTR-Ableitung beschrieben (niedrig/mittel/hoch). Bisher wenige VTR für Kanzerogene.

VTR für Kanzerogene: Beispiele

- **Benzol (2014)**
  VTR (Leukämie): 2.6 x 10^{-5} (µg x m^{-3})$^{-1}$ (Vertrauenswürdigkeit: stark)
  0,012 ppm entspricht Risiko 10^{-6}
  0,12 ppm entspricht Risiko 10^{-5}
  1,2 ppm entspricht Risiko 10^{-4}

- **Naphthalin (2013)**
  Non-threshold VTR (Neuroblastom olfakt. Epithel, Ratte weibl., lin. Extrapol.):
  ERU = 5,6 x 10^{-3} (mg x m^{-3})$^{-1}$ (Vertrauenswürdigkeit: mittel)
  0,18 µg x m^{-3} entspricht Risiko 10^{-6}
  1,8 µg x m^{-3} entspricht Risiko 10^{-5}
  18 µg x m^{-3} entspricht Risiko 10^{-4}
  Threshold VTR (chron. Entzündg. respir. & olfakt. Epithel, Ratte): 37 µg x m^{-3}

- **Trichlorethen (2013)**
  Übernahme des VTR der U.S.-EPA (2011) nicht empfohlen.

Mein vorläufiges Fazit: Erfolgsfaktoren der risikobasierten Regulation von Kanzerogenen

- Einbeziehung von Sozialpartnern, Politik, UV, Wissenschaft und Behörden
- klare Trennung zwischen wissenschaftlichen und politischen Prozessen
- Zeit für Diskussion und Risikokommunikation; Übergangsregelungen
- Sozialpolitischer Konsens zu Zielgrößen und/oder „Schmerzgrenzen“
- Bereitstellung eines Grundinstrumentariums zur wiss. Risikoabschätzung
- Transparenz bei der Ableitung von Expositions-Risiko-Beziehungen
- Fortgesetzter Austausch aller Beteiligter, gemeinsame Suche nach pragmatischen Lösungen bei objektivierbaren Umsetzungsproblemen

Keine ERB oder Werte nicht einhaltbar: Was tun?

pragmatische Lösungen im sozialpartnerschaftlichen Konsens:

- Ausnahmeregelungen, Übergangsfristen, konkreter Maßnahmenplan, geschlossene Systeme…
- Deutsche Technische Regeln (TRGS): Beschreibung d. Standes der Technik, geeignete Schutzmaßnahmen, arbeitsmedizinische Empfehlungen
  - TRGS „Holzstaub“
  - TRGS „Metalle“ (in Arbeit)
  - TRGS „Nitrosamine“ (in Arbeit)

Verlorene Lebensjahre (YLL) als Alternative?

	AGS	YLL
Endpunkt	Krebserkrankung	Krebstod
Kenngröße	Exzess-Erkrankungsrisiko	verlorene Lebenszeit
Risiko-management	abh. vom Erkrankungsrisiko; für alle Krebsarten gleich	abhängig u. a. von: Aggressivität, Therapierkarkeit, Latenzzeit des spezif. Tumortyps

Danksagung

Dr. Jolanta Skowroń

Dr. Aafje van den Burght

Dr. Stefan Vink

Dr. Dominique Brunet

© Fotolia