

Österreichische Gesellschaft für Arbeitsmedizin
Jahrestagung Zell am See, 23.9.2016

**Arbeitsplatzbezogene Grenzwerte
für krebserzeugende Arbeitsstoffe:
Europäische Perspektive und
derzeitige Entwicklungen**

Hermann M. Bolt

Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo)

Interaktions-Geflecht (international sehr ähnlich)

Politisches Mandat

Politische
Institutionen

Gesetz-/Verordnungs-
Gebung

**Wissenschaft,
Experten**

Sozialpartner:

- Arbeitgeber/Industrie
- Gewerkschaften

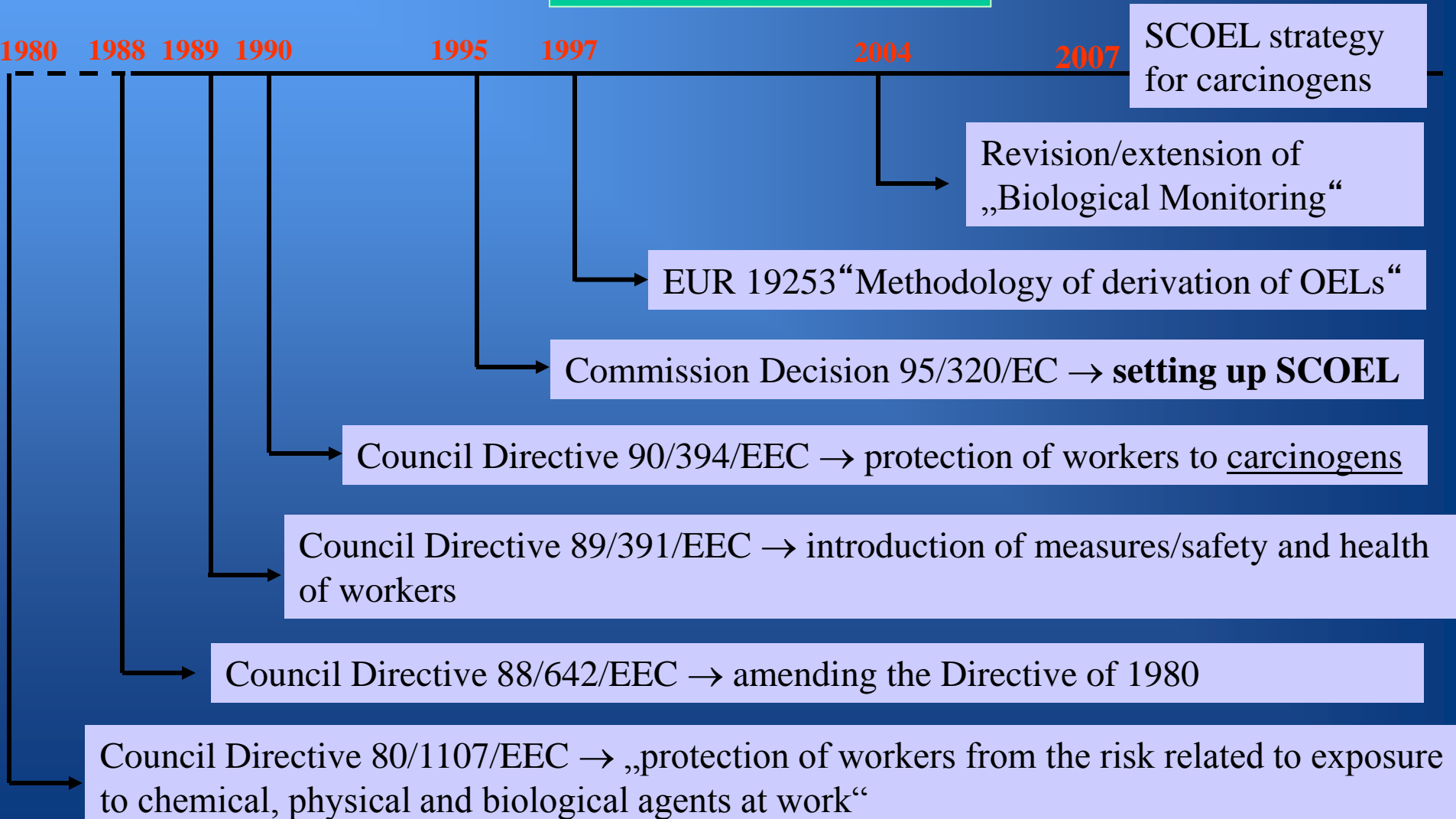
Politische Entwicklung:
Nationalstaaten ⇒ EU



Zeitliche Entwicklung des Mandates von SCOEL

(*Scientific Committee for Occupational Exposure Limits*)

2014: Neues Mandat



Kommissionsentscheidung (95/320/EC) vom 12. Juli 1995, Der Start von SCOEL

Article 2 (1)

... „The Committee shall in particular give advice on the setting of Occupational Exposure Limits (OELs) based on scientific data and, where appropriate, shall propose values which may include:

- the eight-hour time-weighted average (TWA),
- short-term limits/excursion limits (STEL),
- biological limit values.

Krebserzeugende Stoffe?

The OELs may be supplemented, as appropriate, by further notations. The Committee shall advise on any absorption of the substance in question via other routes (such as skin and/or mucous membranes) which is likely to occur.“

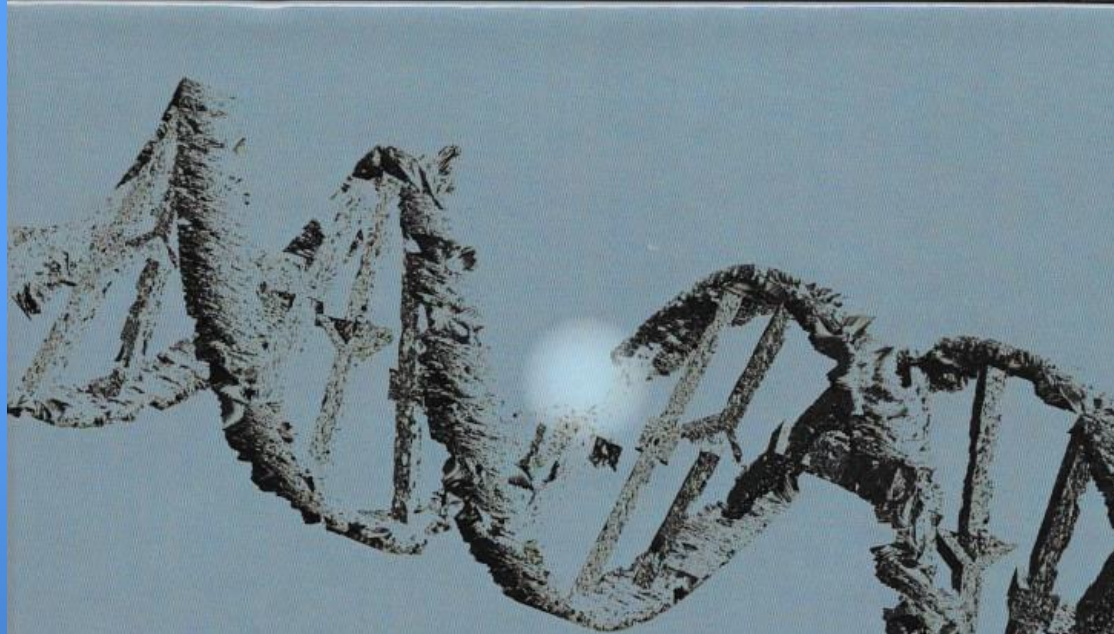
Krebserzeugende Stoffe - Konzepte

Zeitmarken: Wissenschaft

- **1950/60** Frühphase experimenteller Entwicklungen;
Analogie zu ionisierenden Strahlen
- **1970**er Jahre:
 - Ames et al. (1973)
 - Standardisierung Tierversuch
 - ED₀₁-Studie („Megamaus“)
 - „Muti-hit“ - Konzepte
- **1980**er Jahre:
 - Beginn diff. Überlegungen, z.B. „Formaldehyd-Bericht“, 1.10.1984
 - Entwicklung Molekularbiologie!
- Ab **2000**: Verstärkte internationale Diskussion zu „MoA“ und Dosisschwellen

Zeitmarken: Regulatorische Konzepte

- **1958/59**: „Delaney Clause“
- *Später*: Folgediskussionen, besonders zu Cyclamat / Sacharin
- Ab **1970**: Klassifizierung nach Art der Evidenz (3 Gruppen)
[Human / experim./ Verdacht]
- Ab **1980**: Differenzierung der Verdachtsstoffe *[Kat. 3a/b]*
- **2000**: MAK-Konzept mit 5 Kategorien
(mit/ohne Dosisschwelle)
- **2007**: SCOEL-Konzept mit 4 Kategorien
(mit/ohne Dosisschwelle)



THRESHOLDS OF GENOTOXIC CARCINOGENS

From Mechanisms to Regulation

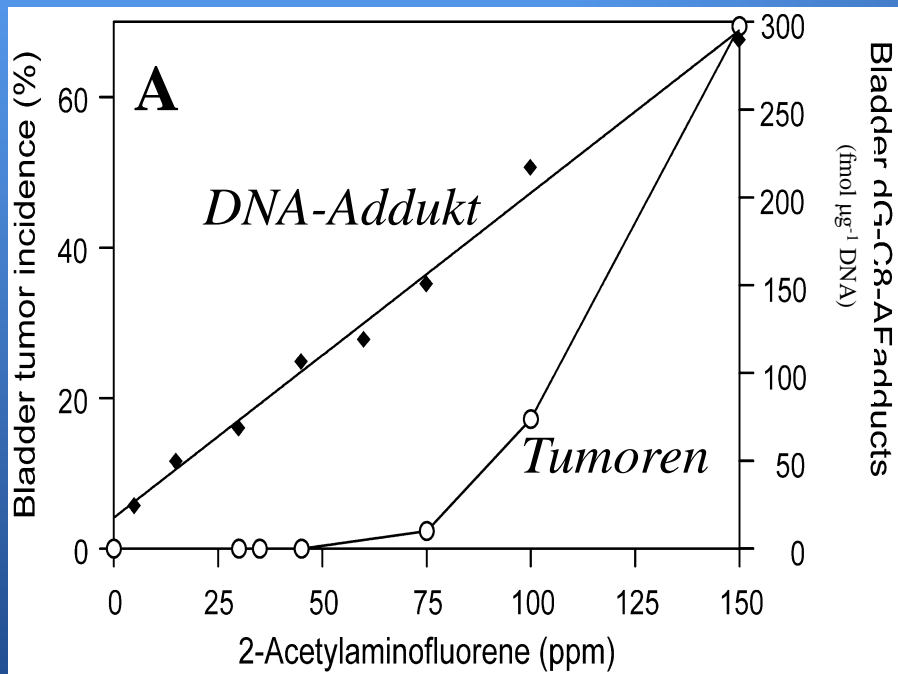
Edited by Takehiko Nohmi and Shoji Fukushima

Dauerthema in der Toxikologie

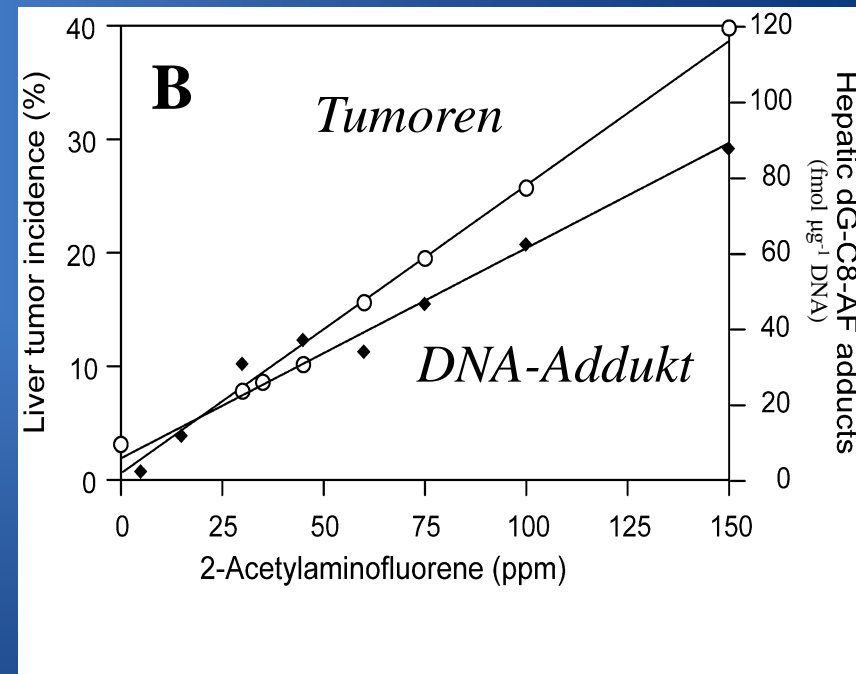
2016



„Megamaus“-Experiment: Acetylaminofluoren
 über 2 Jahre an 24000 weibl. Mäusen - „ED₀₁-Studie“

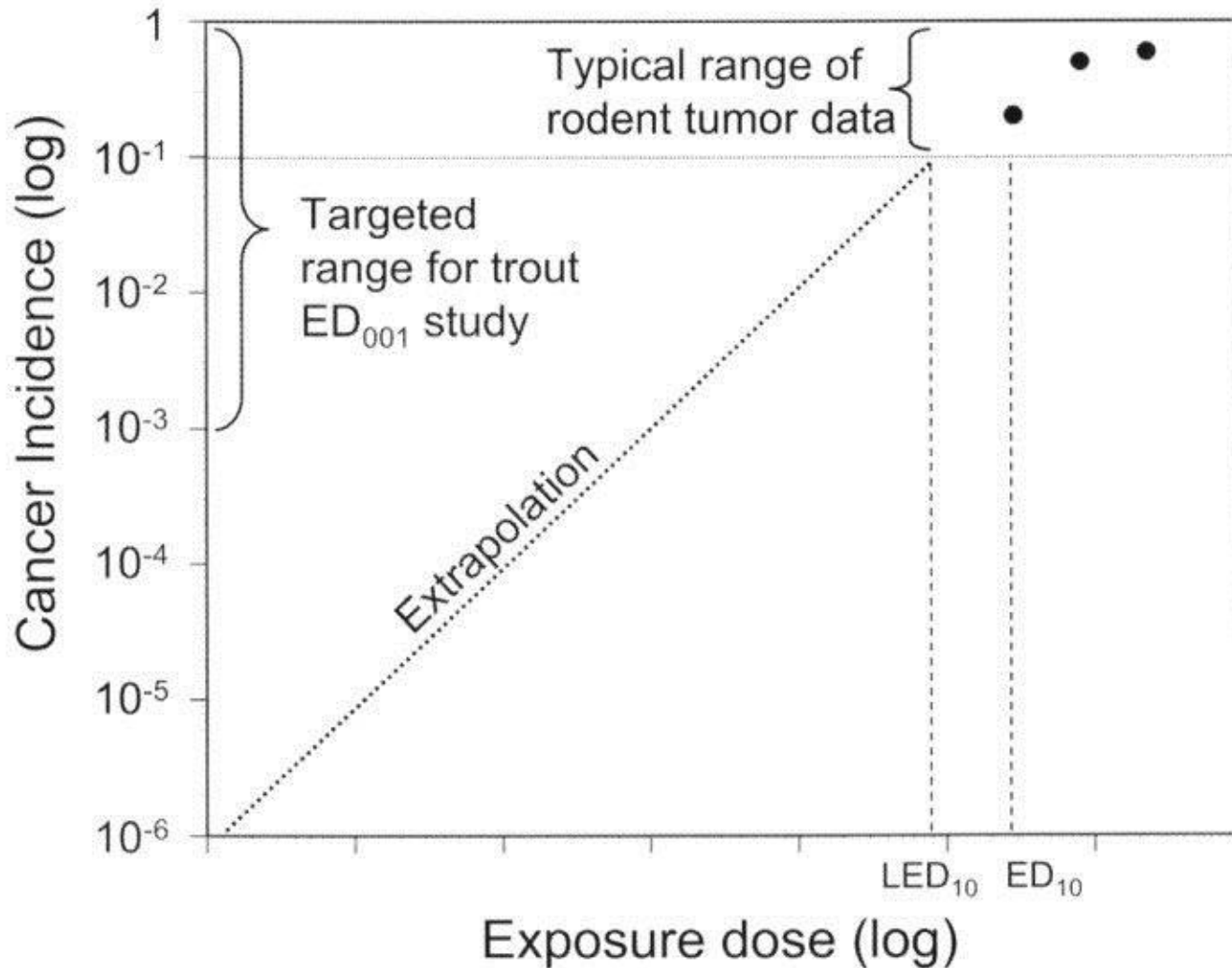


Harnblasentumoren



Lebertumoren

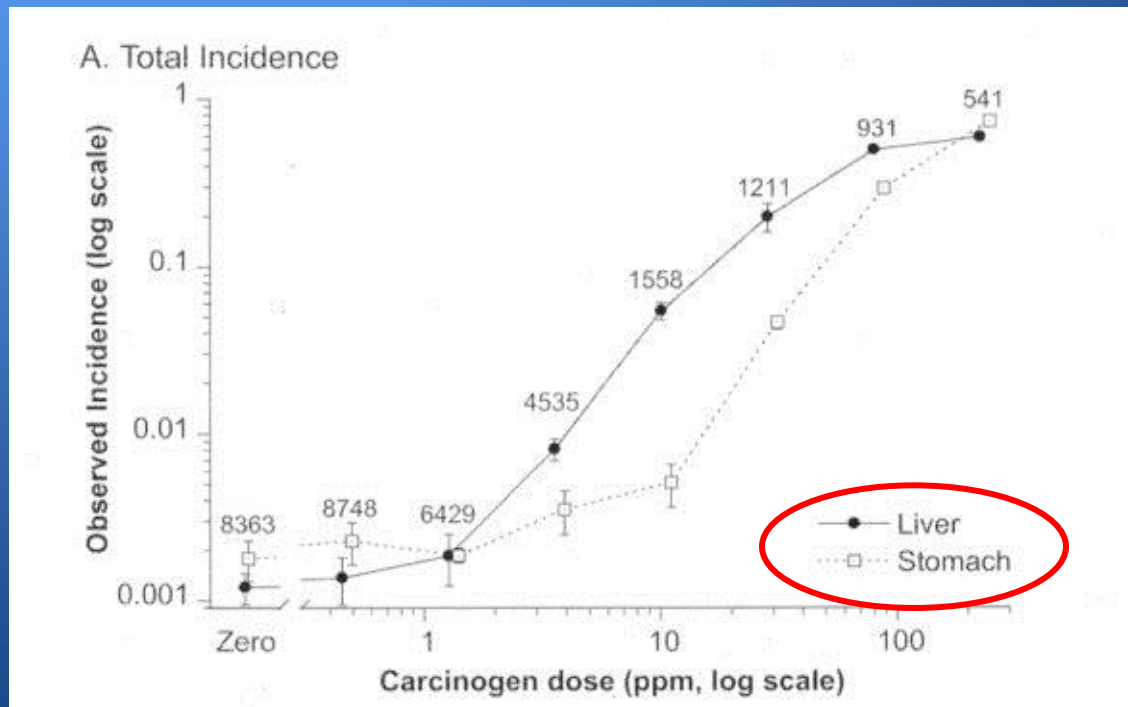
Konzept der Extrapolation von Krebsrisiken aus dem Tierexperiment



„ED₀₀₁-Studie“ mit Dibenzo[a,l]pyren
an 40800 Forellen (Leber + Magen-Tu.)



Dibenzo[a,l]pyrene (DBP)



Bailey et al (2009) Chem Res Toxicol 22(7): 1264-1276

Diskurs zu Schwellen in der Gentoxizität und Karzinogenität in Europa (1998-2006)

- **ECETOC-EEMS Symposium on Dose-Response and Threshold Mediated Mechanisms in Mutagenesis**
Salzburg, Sept. **1998**
- **EUROTOX Speciality Section Carcinogenesis, 2001-2005**
Budapest, Sept. **2002** → Antalya, Oct. **2003** → Crakow, Sept. **2005**
(*Toxicol Lett* 151:29-41, 2004; *Toxicol Sci* 81:3-6, 2004; *Arh Hig Rada Toksikol* 56:165-173, 2005)
- **Europäische Akademie Bad Neuenahr-Ahrweiler, 2001-2003**
(*Streffer, Bolt, Føllesdal, Hall, Hengstler, Jakob, Oughton, Reh binder, Swaton: Low-Dose Exposures in the Environment, Springer, 2003*)
- **SCOEL-Diskussionen** → SCOEL /INF/739A (May 2006)
Presentation: EU OEL/Carcinogen Workshop, Luxemburg, 25 Oct **2006**
(*Bolt & Huici-Montagud, Arch Toxicol* 82: 61-64, **2008**)



Wirkungsmechanismen sind sehr viel stärker als bisher zu betrachten!

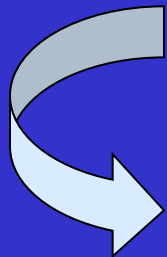
“Indirekte” Mechanismen der Gentoxizität und mögliche Kriterien für Schwelleneffekte (Besondere Diskussionspunkte seit 2000)

- Induktion von Aneuploidie
- Topoisomerase II Inhibitoren
- Oxidativer Stress [z.B. Metalle!]
- Inhibition der DNA Synthese
- Steilheit von Dosis-Wirkungskurven und Beteiligung von Mechanismen der Zytotoxizität
- Endogene Stoffe (z.B. Isopren, Ethylenoxid, Acetaldehyd, etc.)
- Beurteilung von Klastogenen, besonders in Beziehung zu oxid. Stress

Kirsch-Volders et. al: Mutation Res. 464:3-11, 2000

Madle et. al: Mutation Res. 464:117-121, 2000

Pratt & Baron: Toxicol. Lett. 140/141: 53-62, 2003



„The dose-response relationship for a number of such agents is generally accepted to show a threshold, however, the degree of acceptance of the threshold effect differs in different EU regulatory systems.“

**Eine maßgebliche (2003)
Publikation unter Betei-
ligung von:**

*Radiobiologie, Toxikologie,
Med. Epidemiologie,
Modellierung, Jurisprudenz,
Psychologie und Philosophie*

aus europäischen Ländern

Wissenschaftsethik
und Technikfolgenbeurteilung
Band 23

C. Streffer et al.

Low Dose Exposures in the Environment

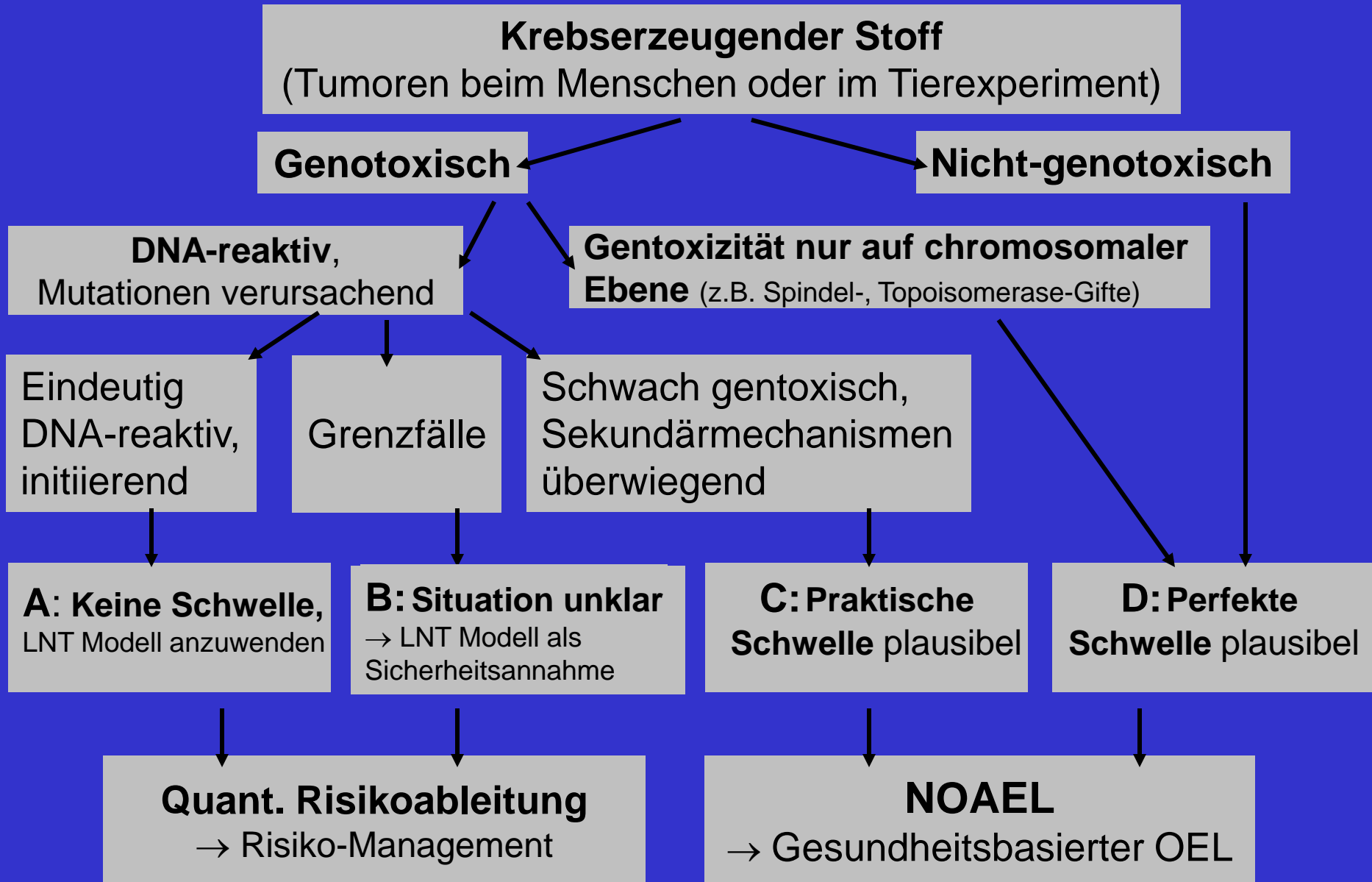
Dose-Effect Relations
and Risk Evaluation



Springer

SCOEL-Konzept zur Bewertung krebserzeugender Stoffe

(Archives of Toxicology 82: 61-64, 2008)



Ergebnisse bei SCOEL (*Stand: 2009*)

(publiziert und im Stadium „public consultation“)

A Keine Schwelle, LNT (Linear Non-Threshold) Modelle:

- vinyl chloride / vinyl bromide ● MDA
- dimethyl / diethyl sulfat ● 1,3-butadiene)

B LNT als Sicherheitsannahme:

- acrylonitrile ● benzene (*provisional assignment*) ● arsenic
- naphthalene ● hexavalent chromium ● o-anisidine
- naphthalene

C Praktische Schwelle:

- formaldehyde ● vinyl acetate ● nitrobenzene ● pyridine
- silica ● lead (*provisional OEL*); lead chromate ● TRI ● DCM
- Ni ● glyceryl trinitrate

D Perfekte/statistische Schwelle:

- carbon tetrachloride ● chloroform

Unterscheidung B und C ist entscheidend !

Fall 1: Formaldehyd, B oder C ?

- Klassischer Fall: Nasenepitheltumoren bei Ratten
- Sublineare Dosis-Wirkungs-Kurve
- Zytotoxizität als quantitativ bestimmender Faktor
- IARC (2005): „*Sufficient evidence of human nasopharyngeal carcinomas*“

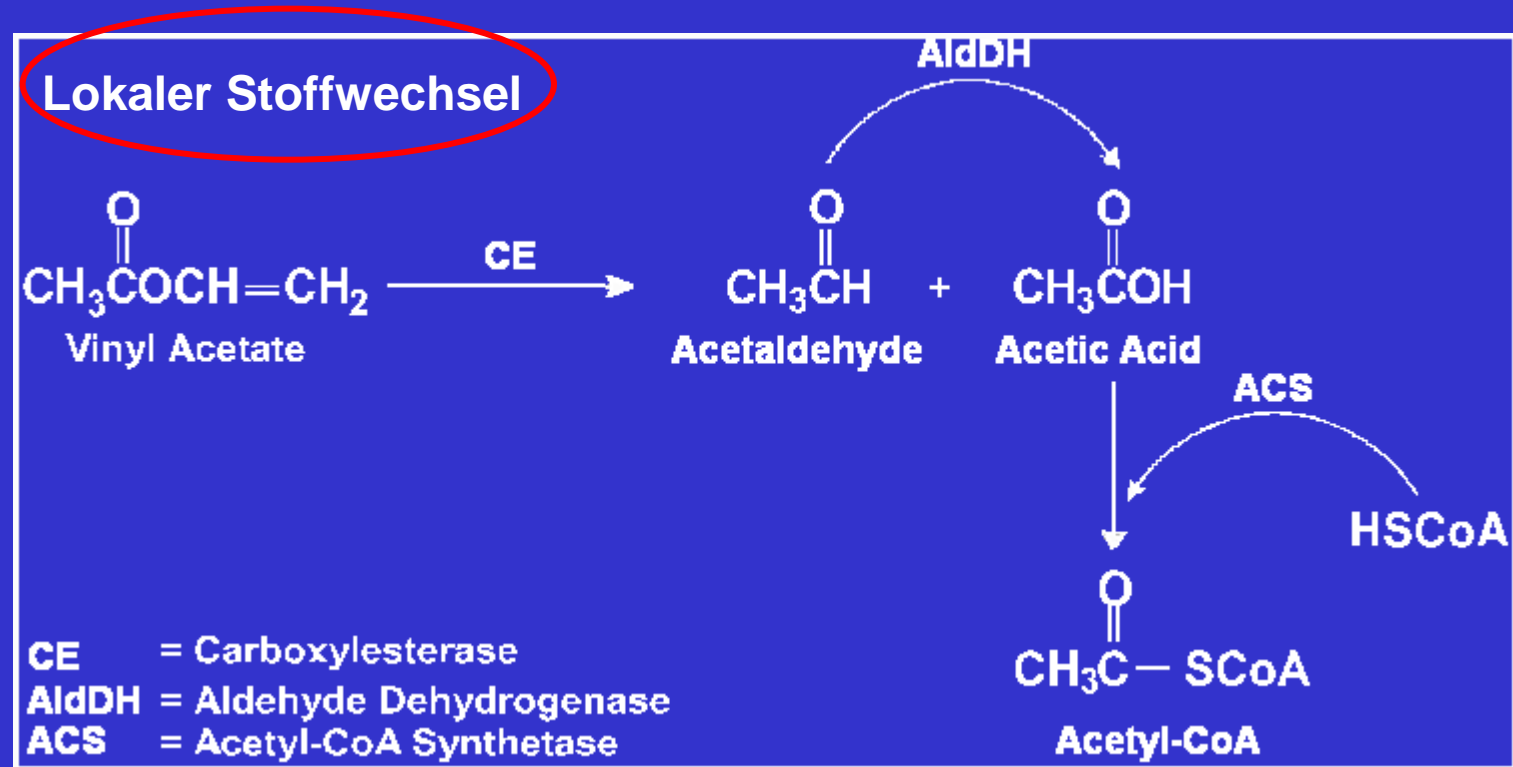
Argumentationen von SCOEL (2005-2007):

- Zellproliferation/Irritation notwendig für Tumorentstehung
- Keine einleuchtende Erklärung für systemische Effekte



**Gruppe C: OEL von 0,2 ppm empfohlen
(2016: Empfehlung von 0,3 ppm)**

Fall 2: Vinylacetat (SCOEL 2005/2006):



- Alter TLV-Wert bei 10 ppm (lokale Irritation)
- Lokale Tumoren an der Eintrittspforte in den Organismus
- Keine systemische Bioverfügbarkeit bei Inhalation!

Fall-Diskussion: Vinylacetat, B oder C ?

- Lokale Tumoren nach Inhalation und Trinkwasser-Applikation
- Lokale Hydrolyse zu Acetaldehyd und Essigsäure
- Lokale Gentoxizität des Acetaldehyds *plus* Zytotoxizität durch Zell-Ansäuerung (*M. Bogdanffy, EUROTOX Budapest 2002*)

Argumentationen von SCOEL (2005)

- Zellproliferation/Irritation notwendig für die Tumorbildung
- Kein Beleg für systemische Effekte



Gruppe C: OEL von 5 ppm vorgeschlagen

Fall 3: Acrylnitril, B or C ?

- Krebserzeugend bei Ratten (orale und Inhalations-Studien)
- Schwach mutagen in vitro, aber mutagener Epoxid-Metabolit

Argumentationen zu Hirntumoren, diskutiert von SCOEL:

- Keine DNA-Addukte im Gehirn
- Oxidative DNA-Schaden in Astrocyten in vitro
- Reversibler Schaden an „gap junctions“ bei exponierten Astrocyten
- Dosis-Wirkungs-Kurve sublinear
- Gentoxizität in vivo nicht eindeutig belegt



Aber: Multi-Organ Karzinogen

[Hirn, Rückenmark, Zymbaldrüse, Magen-Darm-Trakt (orale Gabe), Brustdrüse]



Starke akute Toxizität durch die Bildung von Zyanid!



Gruppe B; kein gesundheitsbasierter OEL

Fall 4: Acrylamid, B oder C ?

- Krebserzeugend bei Ratten (*ähnlich zu Acrylonitril*)
- Schwach mutagen in vitro, aber mutagener Epoxid-Metabolit

Argumentationen in der Diskussion bei SCOEL:



*Ähnlichkeit zu Acrylnitril: Multi-Organ Karzinogen
[Gehirn, Brustdrüse, Peritoneal-Mesotheliome]*

Starke Neurotoxizität!



Gruppe B; kein gesundheitsbasierter OEL



Aber: Aufzeigen von Expositionsbereichen, die die Neurotoxizität des Stoffes vermeiden

Fall 5: Trichlorethylen, B oder C ?

- Nierenzellkarzinome bei Arbeitern nach häufigen und hohen Spitzen-Konzentrationen (Studien in Deutschland und Frankreich)
- β -Lyase Metabolismusweg beteiligt in der lokalen Aktivierung
- Spezifische VHL Mutationsmuster bei hochexponierten Personen
- Nephrotoxizität beteiligt (α_1 -Microglobulin, GST α , weitere Marker)

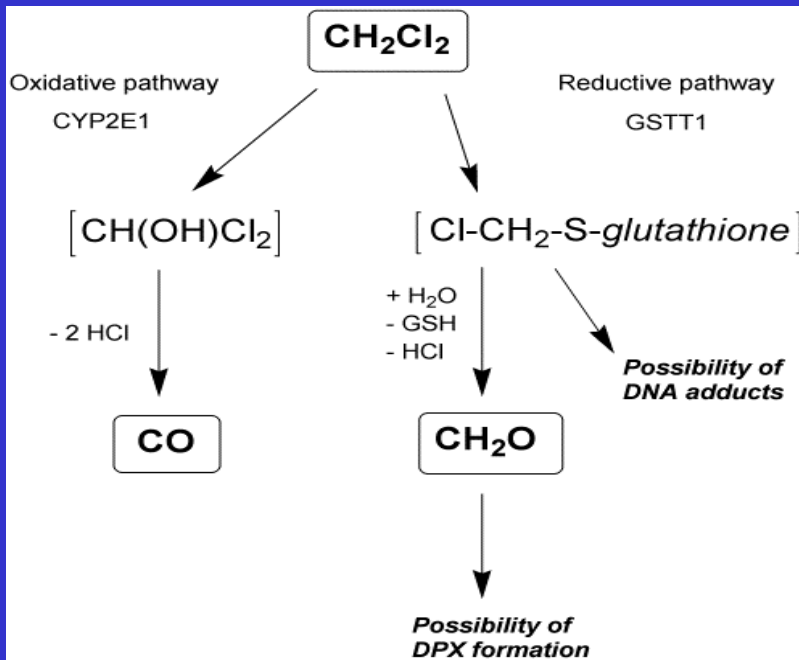


SCOEL-Empfehlung

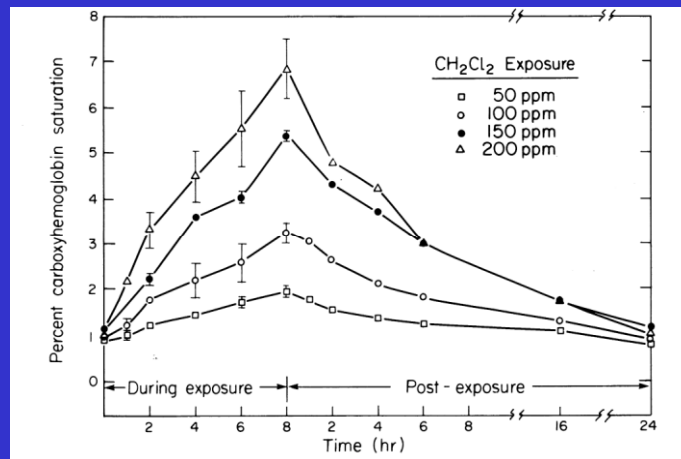
*Gruppe C: Vorschlag eines OEL von 10 ppm,
basierend auf der Vermeidung von Nierenschäden*

Siehe auch: Toxicol. Lett. 140-141: 43-51, 2003

Fall 6: Methylenchlorid (Dichlormethan)

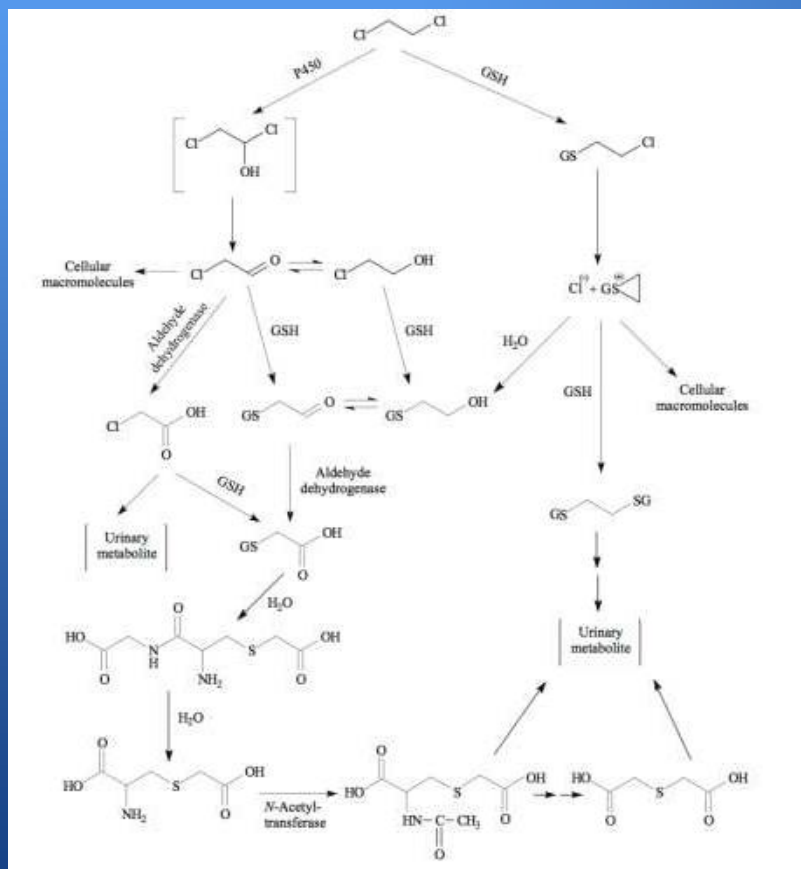


- Krebs bei Mäusen, nicht bei Ratten und Hamstern
- Große Speziesdifferenzen im GSH-abhängigen Metabolismus (GSTT1-1)
- Konventionelle (*konservativ*) Risikoabschätzung:
100 ppm → 4.9×10^{-5}
- Empfohlener OEL:
100 ppm [->3% CO-Hb]



Gruppe C

1,2-Dichlorethan: Krebsrisiken aus dem Tierversuch (z. Zt. in „public consultation“)



- Cancer risk estimate with excess lifetime cancer risk of 10^{-4} :
0.0386 ppm
($158.66 \mu\text{g}/\text{m}^3$)
(SCOEL Aug. 2016)

Zusammenfassung zu SCOEL / Karzinogene

- Seit den 1950er Jahren: Kontinuierliche Entwicklung wissenschaftlicher Konzepte zur chemischen Karzinogenese
- Derzeitige Konzepte zur Einstufung und Grenzwertsetzung krebserzeugender Stoffe beruhen noch weitgehend auf dem wissenschaftlichen Stand der 1970er Jahre.
- Seit den späten 1990er Jahren: Bemühungen (europäische Ebene und weltweit), stoffbezogene Wirkungsmechanismen (“MoA”) verstärkt in der Regulation zu berücksichtigen
- Stoffbeispiele hierzu aus der Arbeit von SCOEL
- Fazit: ***Differenzierte Erkenntnisse zu Krebsmechanismen erfordern differenzierte regulatorische Konsequenzen!***