



Institut für Prävention und Arbeitsmedizin
der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
Institut der Ruhr-Universität Bochum

Gentoxische und kanzerogene Arbeitsstoffe

Update und moderne Grenzwert-Konzepte

Dirk Pallapies

14. Wiener Forum Arbeitsmedizin, 3./4. Oktober 2013

Überblick

Vergleich der Vorgehensweisen von

DFG: MAK-Kommission

EU: SCOEL

D: AGS mit ERB (Expositions-Risiko-Beziehungen)

Nicht im Fokus: REACH mit DNEL / DMEL-Ableitung

MAK – Kanzerogenitäts-Kategorien

- 1) Stoffe, die beim Menschen Krebs erzeugen und bei denen davon auszugehen ist, dass sie einen Beitrag zum Krebsrisiko leisten.
- 2) Stoffe, die als krebserzeugend für den Menschen anzusehen sind, weil durch hinreichende Ergebnisse aus Langzeit-Tierversuchen oder Hinweise aus Tierversuchen und epidemiologischen Untersuchungen davon auszugehen ist, dass sie einen Beitrag zum Krebsrisiko leisten.
- 3) Stoffe, die wegen erwiesener oder möglicher krebserzeugender Wirkung Anlass zur Besorgnis geben, aber aufgrund unzureichender Informationen nicht endgültig beurteilt werden können.

MAK – Kanzerogenitäts-Kategorien

- 4) Stoffe mit krebserzeugender Wirkung, bei denen ein **nicht-genotoxischer Wirkungsmechanismus im Vordergrund** steht und **genotoxische Effekte bei Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes keine oder nur eine untergeordnete Rolle** spielen. Unter diesen Bedingungen ist **kein Beitrag zum Krebsrisiko** für den Menschen zu erwarten. Die Einstufung wird insbesondere durch Befunde zum Wirkungsmechanismus gestützt, die beispielsweise darauf hinweisen, dass eine Steigerung der Zellproliferation, Hemmung der Apoptose oder Störung der Differenzierung im Vordergrund stehen. Einstufung und MAK- und BAT-Wert berücksichtigen die vielfältigen Mechanismen, die zur Kanzerogenese beitragen können, sowie ihre charakteristischen Dosis-Zeit-Wirkungsbeziehungen.

Z.Zt. ca. 40 Stoffe, Beispiel: Formaldehyd

MAK – Kanzerogenitäts-Kategorien

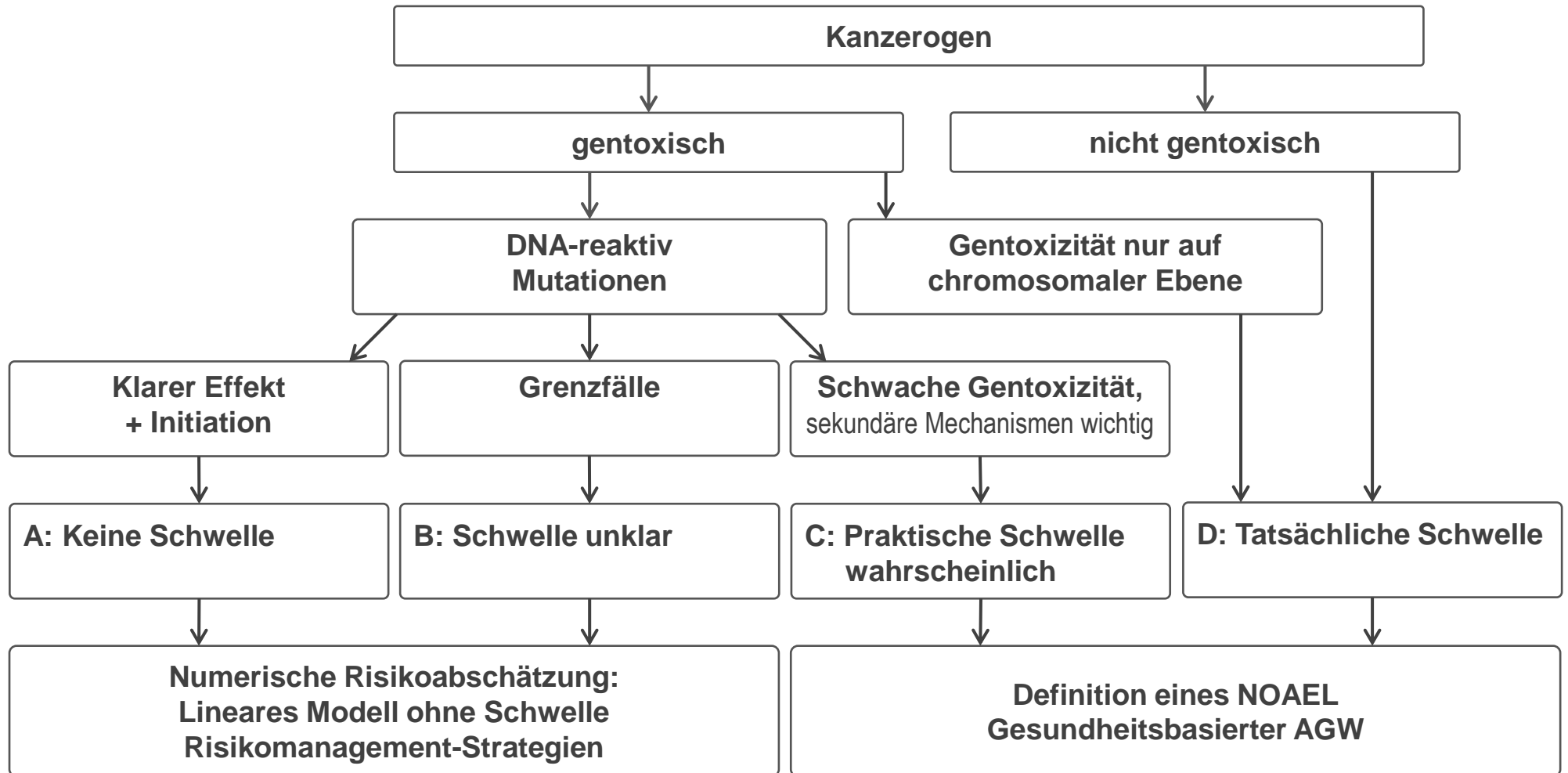
- 5) Stoffe mit krebserzeugender und **genotoxischer** Wirkung, bei denen **unter Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes ein sehr geringer Beitrag zum Krebsrisiko** für den Menschen zu erwarten ist. Die Einstufung und der MAK- und BAT-Wert werden gestützt durch Informationen zum Wirkungsmechanismus, zur Dosisabhängigkeit und durch toxikokinetische Daten.

Z.Zt. 4 Stoffe, Beispiel: Styrol

SCOEL (Wissenschaftlicher Ausschuss für Grenzwerte berufsbedingter Exposition gegenüber chemischen Arbeitsstoffen der EU)

- » Auftrag: Beratung der Europäischen Kommission zu Grenzwerten berufsbedingter Exposition gegenüber chemischen Stoffen am Arbeitsplatz
- » Bewertung vorhandener toxikologisch-arbeitsmedizinischer Daten nach eigenen Kriterien: Grundsatzdokument EUR 19253
- » Vorschlag von Luftgrenzwert auch bei Kanzerogenen möglich
- » Sechs Monate vor endgültiger Verabschiedung zur Kommentierung veröffentlicht

SCOEL: Bewertungsschema



Nach SCOEL Key Documentation, Juni 2013

SCOEL: IOELVs und BOELVs

- » Bislang über 120 EU- Indicative Occupational Exposure Limit Values (IOELVs):
 - Gesundheitsbasierte, die Mitgliedsstaaten nicht bindende Grenzwerte
 - Bei Einhaltung im allgemeinen auch bei Exposition über gesamtes Arbeitsleben keine nachteiligen Effekte zu erwarten
 - Nationaler AGW ist unter Berücksichtigung des IOELV festzulegen.
- » EU- Binding Occupational Exposure Limit Values (BOELVs):
 - Verbindliche Grenzwerte unter Berücksichtigung sozioökonomischer und technischer Aspekte

CLP – Kanzerogenitäts-Kategorien

KATEGORIE 1:

Bekanntermaßen oder wahrscheinlich beim Menschen karzinogen

Ein Stoff wird anhand epidemiologischer und/oder Tierversuchsdaten als karzinogen der Kategorie 1 eingestuft. Die Einstufung eines Stoffes kann weiter wie folgt differenziert werden:

Kategorie **1A**:

Stoffe, die **bekanntermaßen** beim Menschen karzinogen sind;
die Einstufung erfolgt überwiegend aufgrund von Nachweisen beim Menschen;

Kategorie **1B**:

Stoffe, die **wahrscheinlich** beim Menschen karzinogen sind;
die Einstufung erfolgt überwiegend aufgrund von Nachweisen bei Tieren.

CLP – Kanzerogenitäts-Kategorien

Die Einstufung in Kategorie 1A und 1B beruht auf der Aussagekraft der Nachweise in Verbindung mit zusätzlichen Hinweisen.

Diese Nachweise können stammen

- aus epidemiologischen Studien, die einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Exposition von Menschen gegenüber einem Stoff und der Entwicklung von Krebs herstellen (bekanntes Humankarzinogen), oder
- aus Tierversuchen, deren Beweiskraft ausreicht, eine karzinogene Wirkung beim Tier (wahrscheinliches Humankarzinogen) nachzuweisen.

CLP – Kanzerogenitäts-Kategorien

KATEGORIE 2:

Verdacht auf karzinogene Wirkung beim Menschen

Die Einstufung eines Stoffes in Kategorie 2 erfolgt aufgrund von Nachweisen aus Studien an Mensch und/oder Tier, die jedoch nicht hinreichend genug für eine Einstufung des Stoffes in Kategorie 1A oder 1B sind, anhand der Aussagekraft der Nachweise und zusätzlicher Hinweise. Solche Nachweise können entweder aus Studien beim Menschen, die einen Verdacht auf karzinogene Wirkung begründen, oder aus Tierstudien, die einen Verdacht auf karzinogene Wirkungen ergeben, stammen.

Verordnungen D - EU

EU: REACH-Verordnung

Im Rahmen des Stoffsicherheitsberichts vom Registranten gefordert für krebserzeugende Stoffe, für die die Angabe einer Wirkschwelle nicht möglich ist: Derived Minimal Effect Level (DMEL)

D: Gefahrstoffverordnung

- » Für krebserzeugende Arbeitsstoffe (CLP 1 A oder B): stoffspezifische Konzentrationswerte und Expositions-Risiko-Beziehungen (ERB) auf Basis des in der Bekanntmachung 910 publizierten Gesamtkonzeptes
- » In Ausnahmefällen auch mit Hinweis auf Kanzerogenität: Arbeitsplatzgrenzwert in TRGS 900

Grundlagen des Risikokonzeptes

- » **Expositions-Risiko-Beziehung**
 - für *gentoxische* Kanzerogene

- » **Keine ERB-Ableitung für**
 - krebserzeugende Stoffe mit Schwellenwert

- » **Ziel des ERB-Konzeptes:**
Vermeidung arbeitsplatzbedingter Krebserkrankungen
 - keine Berücksichtigung der Heilungschancen
 - keine Berücksichtigung der Schwere der Tumorarten

Basis der Gefährdungsbeurteilung

Bericht der Länderkommission (LAI) 1992:

» Krebsrisiko durch die 7 wichtigsten Umweltkarzinogene

Stadtbevölkerung: 1 : 1.000/Lz
 1 : 75.000/a

Landbevölkerung: 1 : 5.000/Lz
 1 : 375.000/a

**Risiko für Stadtbevölkerung wird als zu hoch bewertet,
Ziel: Angleichung an Landbevölkerung, Zwischenschritt: 1: 2.500/Lz**

Lz: Lebenszeit (bezogen auf 75 Jahre)

Strahlenschutzverordnung

Maximal zulässige jährliche Strahlendosis für Arbeitnehmer:

→ 20 mS/a

Maximal zulässige **Arbeitslebenszeit**-Strahlendosis

→ 400 mS

» zusätzliches Krebsrisiko: **2 : 100/Alz**

Allgemeinbevölkerung: Natürliche Strahlenbelastung

→ ~ 1 mS/a

» zusätzliches Lebenszeitkrebsrisiko: **4 : 1.000/Lz**

Todesfallrisiken in bestimmten Wirtschaftszweigen

Bauwirtschaft 2 : 1.000 /Alz

Landwirtschaft 3 : 1.000 /Alz

Bergbau 3 : 1.000 /Alz

Einzelhandel 4 : 10.000 /Alz

Tödliche Arbeitsunfälle in Deutschland

Quelle: DGUV

Tödliche Arbeits-, Wegeunfälle in Deutschland

Jahr	Beschäftigte	Arbeit	1 zu	Todesfälle/40 a	pro 100.000/40a
2010	36.941.169	519	71.177	20.760	56
2011	37.475.591	498	75.252	19.920	53
Jahr	Beschäftigte	Weg	1 zu	Todesfälle/40 a	pro 100.000/40a
2010	36.941.169	367	100.657	14.680	40
2011	37.475.591	394	95.115	15.760	42

Gesamtrisiko eines tödlichen Unfalls bei / auf dem Weg zur Arbeit innerhalb der Alz (40 Jahre): ~ 100 : 100.000

Unterschiedliche Expositionsmuster

Für Allgemeinbevölkerung gilt (Lz):

- » Expositionsdauer insgesamt: 70 a
- » Jährliche Exposition: 52 w
- » Wöchentliche Exposition: 7 d
- » Tägliche Exposition: 24 h
- » Exponiertengruppe: alle

Für Arbeitsplatzsituation gilt (Alz):

- » Expositionsdauer insgesamt: 40 a
- » Jährliche Exposition: 44 w
- » Wöchentliche Exposition: 5 d
- » Tägliche Exposition: 8 h
- » Exponiertengruppe: keine Hochsensiblen

Akzeptierte *zusätzliche* Krebsrisiken

In zahlreichen Ländern akzeptiert, u.a. NL (DECOS), USA (EPA)

1 : 1.000.000 bezogen auf Lz

Umgerechnet auf Bedingungen am Arbeitsplatz auf Basis gleicher Gesamtdosis:

4 : 100.000 bezogen auf Alz

Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei Kanzerogenen

» Hohes Hintergrundrauschen

Effekte von sehr niedrigen Expositionen, wie sie im Arbeitsleben typisch sind, lassen sich statistisch nicht eindeutig nachweisen und insbesondere auch nicht ausschließen.

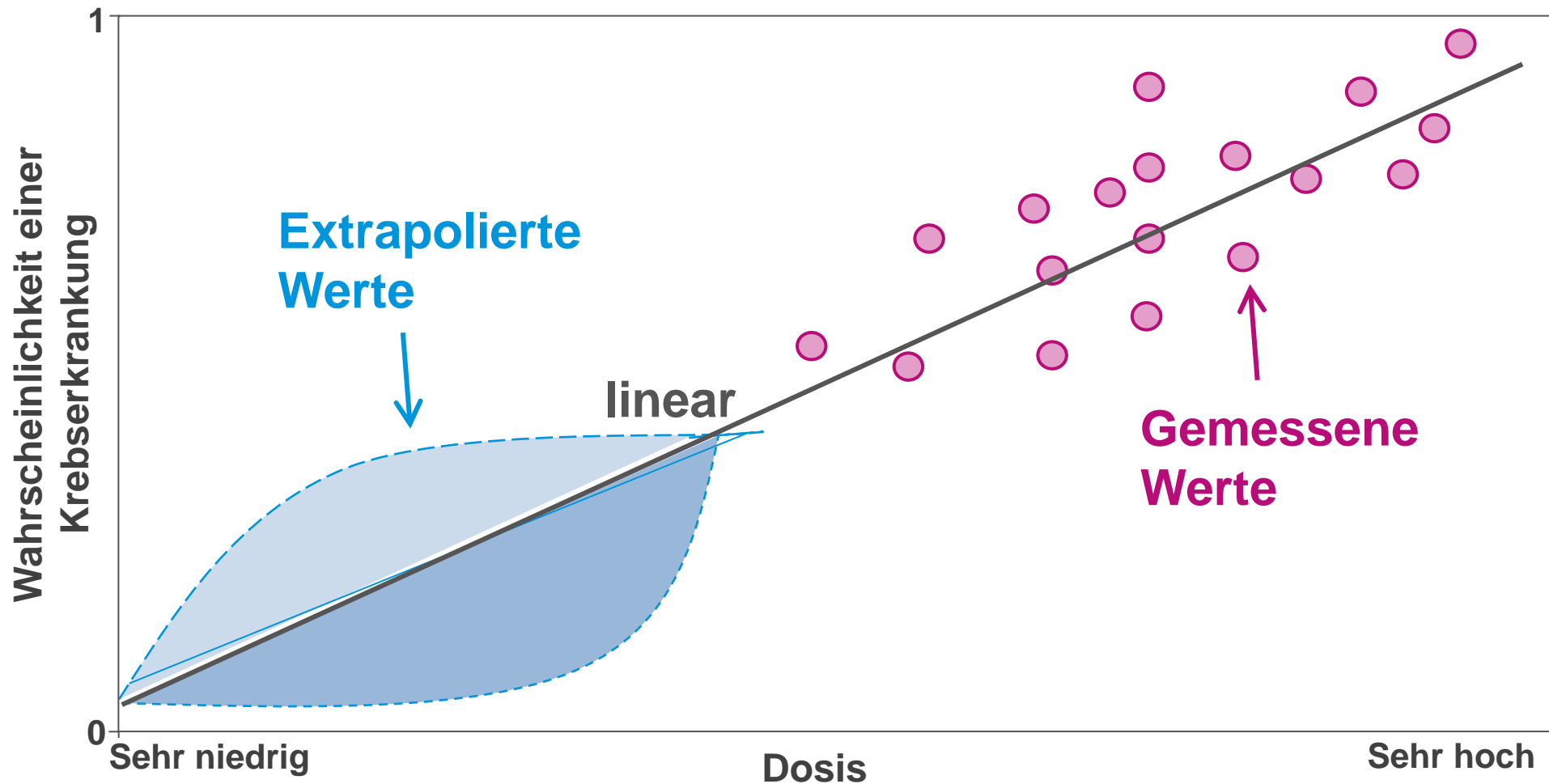
» Extrapolation notwendig

Deshalb muss der Effekt von hohen Dosen auf niedrige Dosen geschätzt werden.

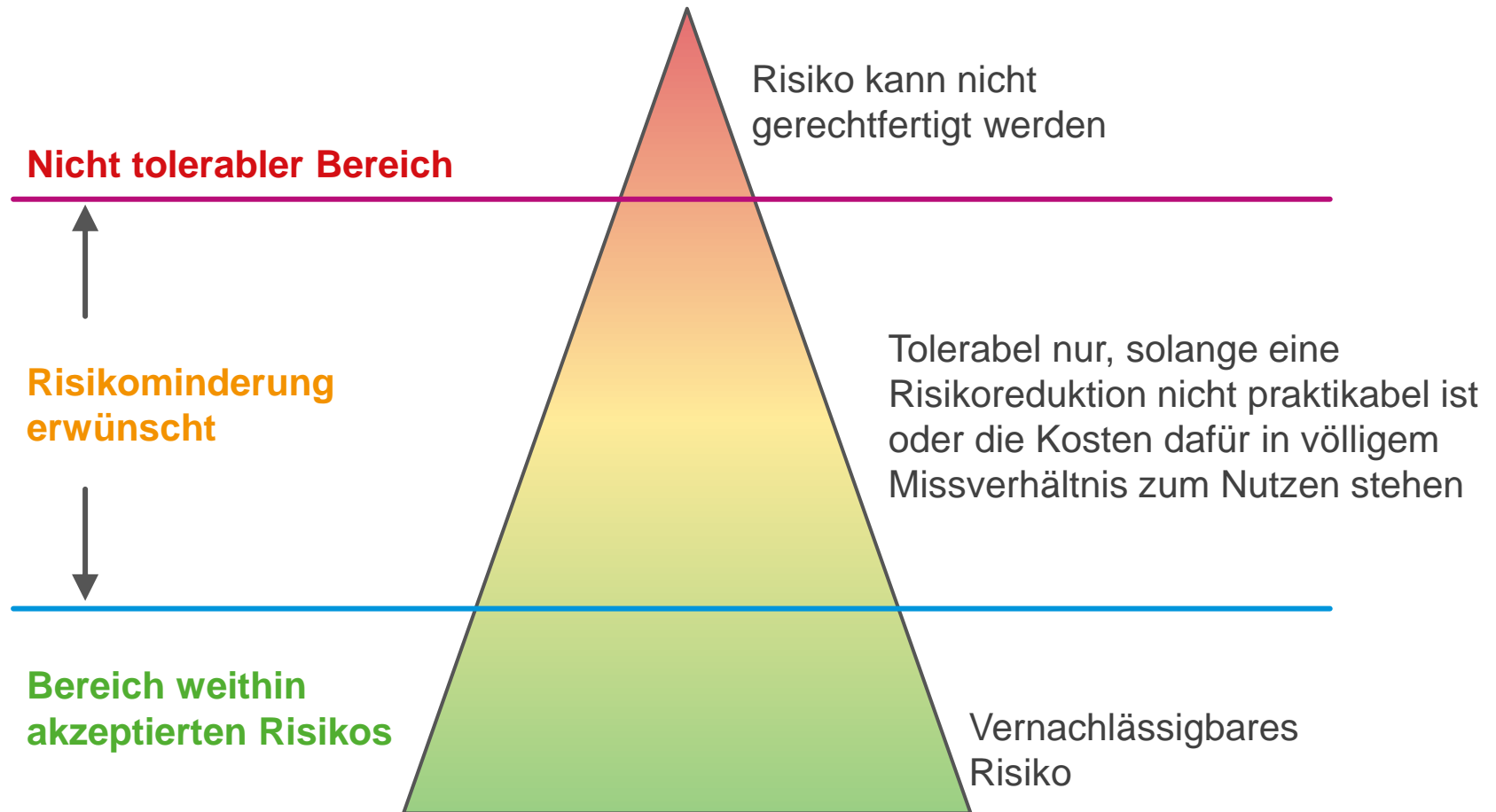
» Lineare Extrapolation = wissenschaftliche Konvention

Es wird bei kanzerogenen und gentoxischen Stoffen davon ausgegangen, dass jede Exposition größer Null mit einer angebbaren Wahrscheinlichkeit krebsauslösend sein kann (konservative Annahme).

Dosis-Wirkungs-Beziehungen



Risikobereiche



Bedeutung dieser Werte I

- » **Toleranzkonzentration** (zwischen rot und gelb)
 - 4 zu 1.000 heißt, dass vier von tausend Menschen im statistischen Schnitt zusätzlich an Krebs erkranken werden.
 - Diese Schwelle ist nur dann tolerabel, wenn gleichzeitig Forschungen eingeleitet und neue Schutztechniken entwickelt werden, um das Risiko weiter zu reduzieren.
 - Jedes Risiko durch krebserzeugende Stoffe, das höher als 4 zu 1.000 ist, wird grundsätzlich als nicht hinnehmbar angelehnt. Dabei spielt der mögliche Nutzen, der damit verbunden ist, keine Rolle mehr.

Bedeutung dieser Werte II

- » **Akzeptanzkonzentration** (zwischen gelb und grün)
 - 4 zu 100.000 heißt, dass vier von einhunderttausend Menschen im statistischen Schnitt zusätzlich an Krebs erkranken werden.
 - Das allgemeine Risiko, an Krebs zu erkranken, liegt in Deutschland bei eins zu vier. Das bedeutet, dass rund 25.000 von 100.000 Personen an Krebs erkranken werden. Durch das Arbeitsplatzrisiko in Höhe der Akzeptanzkonzentration würde sich diese Zahl um vier erhöhen.

Bedeutung dieser Werte III

- » **Akzeptanzkonzentration** (zwischen gelb und grün)
 - 4 zu 10.000 heißt, dass vier von zehntausend Menschen im statistischen Schnitt zusätzlich an Krebs erkranken werden.
 - Diese Schwelle wird von der Projektgruppe nur übergangsweise bis 2018 akzeptiert.
 - Diese Frist ist notwendig, weil eine Großzahl von jetzigen Arbeitsplatzrisiken die weitergehende Forderung nach 4 zu 100.000 nicht einlösen können. Würde man diese Frist nicht einräumen, hätte dies erhebliche Negativeffekte für die Wirtschaft und die Arbeitsplätze.

Grundlagen der ERB-Ableitungen

- » **Valide tierexperimentelle (2-Jahres)-Studie(n)**

und / oder
- » **Epidemiologische Studie(n)**
 - valide Erhebung des gesundheitlichen Endpunkts
 - valide Expositionserhebung
 - Assoziation zwischen Erkrankung und Exposition
 - ausreichende Kohortengröße
- » **Keine ERB bei unzureichender Datenlage!**

Bewertung der ERB-Ableitung im Kontext

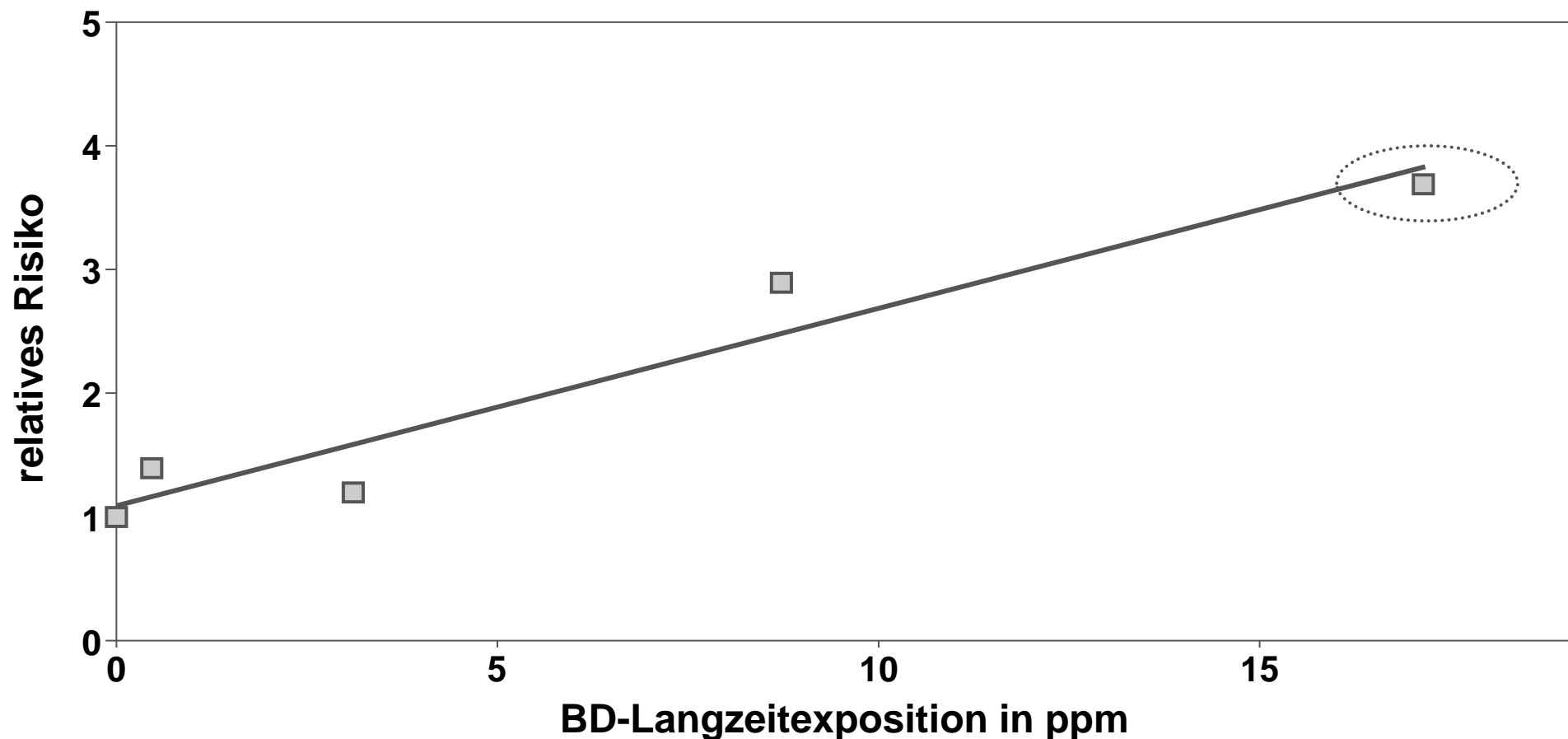
- » Vergleich mit NOAEL und daraus sich theoretisch ergebendem „AGW“ für andere Endpunkte
- » Schutz vor nicht-kanzerogenen Effekten muss in jedem Fall gewährleistet sein
- » Ggf. Vergleich mit endogener Konzentration bzw. Hintergrundkonzentration

1,3-Butadien: Leukämierisiko nach *Graff et al.*

Kumulative Exposition in ppm x Jahre		Langzeit-Mittelwert, 35 Jahre, in ppm
Bereich	Klassenmitte	
> 0 –< 33,7	16,85	0,48
33,7 –< 184,7	109,2	3,12
184,7 –< 425,0	304,9	8,71
≥ 425,0	600*	17,1

*geschätzt

Leukämierisiko in Abhängigkeit vom Langzeitmittelwert der Exposition gegenüber 1,3-Butadien



1,3-Butadien

- » Mit einer durchschnittlichen Expositionserhöhung um 1 ppm über die gesamte Lebensarbeitszeit steigt das relative Risiko einer Krebserkrankung um ca. 0,2.
- » Leukämiehintergrundrisiko ca. 1 % (Männer)
- » Exzess-Lebensarbeitszeitrisiko* von 0,2 x 1 % (2 : 1.000) nach 35 Jahren Langzeitmittelwert von 1 ppm
 - * Exzess-Risiko = Maß für Unterschied zwischen Risiko der Exponierten und Risiko einer nicht exponierten Vergleichsgruppe (z.B. der Allgemeinbevölkerung)
- » Toleranzkonzentration (Krebsrisiko 4 : 1.000) bei Exposition von 2 ppm
- » Akzeptanzkonzentration (Krebsrisiko 4 : 100.000) bei Exposition von 0,02 ppm

Acrylnitril

- » Mit linearer Extrapolation von verschiedenen Autoren ermittelte Lebenszeitrisiken für $0,1 \text{ mg/m}^3$ (0,05 ppm) im Bereich von $1,6 \times 10^{-4}$ bis $2,7 \times 10^{-3}$
- » Vom AGS verwendeter Endpunkt: Astrozytominzidenz weiblicher Ratten (empfindlicher als männliche)

Anhand der Luftkonzentration, die ein zusätzliches Krebsrisiko in Höhe von 10 % bewirkt, extrapoliertes Risiko für den Menschen bei lebenslanger Exposition gegenüber $1 \text{ } \mu\text{g/m}^3$: $8,2 \times 10^{-6}$

Acrylnitril

- » Lebenszeit 75 Jahre x 7 Tage / Woche x 52 Wochen
= 27.300 Tage
- » auf Arbeitszeit 40 Jahre x 5 Tage / Woche x 48 Wochen
= 9.600 Tage
- » ergibt Faktor 2,8
- » Exposition pro Tag (Lebenszeit 20 m³ ; Arbeitszeit 10 m³)
ergibt zusätzlichen Faktor von 2: Gesamtfaktor 5,6
- » $8,2 \times 10^{-6}$ dividiert durch 5,6 ergibt für 1 µg/m³ : $1,4 \times 10^{-6}$
- » Lebensarbeitszeitexposition von 2.800 µg/m³ (1,2 ppm): 4 : 1.000
- » Lebensarbeitszeitexposition von 28 µg/m³ (0,012 ppm): 4 : 100.000

Vinylacetat

- » Lokale Tumoren bei Nagetieren: oberer Verdauungstrakt (Trinkwasser) bzw. Nasenschleimhaut (Inhalation)
- » Keine primäre Induktion durch gentoxische Prozesse, sondern im Bereich niedriger Dosen Folge einer Reizung und Zellschädigung
- » Schutz vor einer Entartung des Gewebes bei Konzentrationen unterhalb der Reizschwelle
- » Höchste Vinylacetat-Konzentrationen, für die an Ratten und Mäuse im Zweijahres-Inhalationsversuch noch keine Reizeffekte histologisch nachweisbar (NOAEL) sind: 50 ppm
- » Langjährige Arbeitsplatzexpositionen von Beschäftigten gegenüber 5 bis 10 ppm Vinylacetat ohne Reizwirkung
- » AGW: 5 ppm (analog zu SCOEL)

Acrylamid

- » Tierversuch: Tumoren an diversen Organen (z.B. Brust, Schilddrüse, ZNS)
- » Humandaten: keine Daten zur Kanzerogenität verfügbar (aber neurotoxische Wirkung)
- » Mechanismus unklar; gentoxische Metabolite
- » Nicht-krebserzeugende Wirkung: Neurotoxizität => „AGW“ 0,15 mg/m³
- » ERB-Ableitung: lineare Extrapolation, Basis Tierversuch (Brusttumoren Ratte)
- » Expositionsbedingtes Arbeitslebenszeit-Krebsrisiko:
 - 4 : 1.000 bei 0,7 mg/m³
 - 4 : 10.000 bei 0,07 mg/m³
 - Aber: Schutz vor Neurotoxizität: 0,15 mg/m³

Fazit

- » Unterschiedliche Bewertung nicht- / genotoxischer Kanzerogene anhand der MAK-Kategorisierung, aber auch bei SCOEL / ERB-Konzept
- » Eindeutige Quantifizierung v.a. von geringen Risiken wissenschaftlich schwierig und von MAK und SCOEL nicht explizit gefordert
- » Gesellschaftlicher / politischer Konsens notwendig im Hinblick auf die Akzeptanz numerischer Risikoangaben für spezifische Zwecke (hier erfolgt am Beispiel des ERB-Konzepts für die Prävention arbeitsbedingter Krebserkrankungen)