

Mainz 12. März 2009

Minisymposium: Kanzerogene Stoffe - Einbeziehung von
Mode of Action Überlegungen in die Einstufung

Berücksichtigung des Mode of Action bei Grenzwertvorschlägen des UA III

Gisela H. Degen

Vorsitz im AK „Grenzwerte und Einstufungen für CM Stoffe“
im UA III „Gefahrstoffbewertung“
des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS)

Übersicht

- Arbeitsschutz: Regulation national & EU
- Aufgabenstellung des AKCM/UAIIII
- Mode of Action ??
- Beispiele für kanzerogene Stoffe
 - ERB bzw. AGW Ableitungen
- Zusammenfassung

Risikobegriffe und Risikoabschätzung

Arbeitsschutz - Regelungen für Chemikalien

auf nationaler Ebene :

AGS: Ausschuss für Gefahrstoffe beim BMAS

BAuA: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

MAK: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG

auf EU-Ebene :

ECB : European Chemicals Bureau --> *since 2008*

ECHA: European Chemicals Agency

SCOEL: Scientific Committee for Occupational Exposure Limits

Who is Who und Arbeitsauftrag

Ausschuss für Gefahrstoffe *

Mit der Novelle der Gefahrstoffverordnung im Dez 2004 wurde der **AGS** vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) neu berufen ...

Aufgaben des AGS - im § 21 GefStoffV beschrieben:

u. a. Konkretisierungen der GefStoffV und Hilfen für die Praxis in Form von Technischen Regeln und **Beratung des BMAS** - werden fachlich von 3 Unterausschüssen (UA) vorbereitet ...

> UA I "Gefahrstoffmanagement" > UA II "Schutzmaßnahmen" und

> **Unterausschuss III "Gefahrstoffbewertung"**

- europäische und nationale Regelungen abgleichen

- Vorschläge für „AGW“ bzw. „ERBs“ erarbeiten

AK "Grenzwerte und Einstufungen für CM Stoffe" im UAI

.....

* <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/AGS/Ueber-den-AGS.html>

Der AK Grenzwerte und Einstufungen für CM-Stoffe erarbeitet nach Aufforderung durch den UA III

1. Vorschläge zur Einstufung von Stoffen hinsichtlich krebserzeugender und erbgutverändernder (CM-)Eigenschaften gemäß GefStoffV und EU-RL 67/548/EWG und
2. Vorschläge zur Ableitung und Begründung von Arbeitsplatzgrenzwerten (AGW) für als krebserzeugend eingestufte Gefahrstoffe

Neue GefStoffV: nur noch **gesundheitsbasierte Arbeitsplatz-Grenzwerte (AGW's)** aufstellen ...

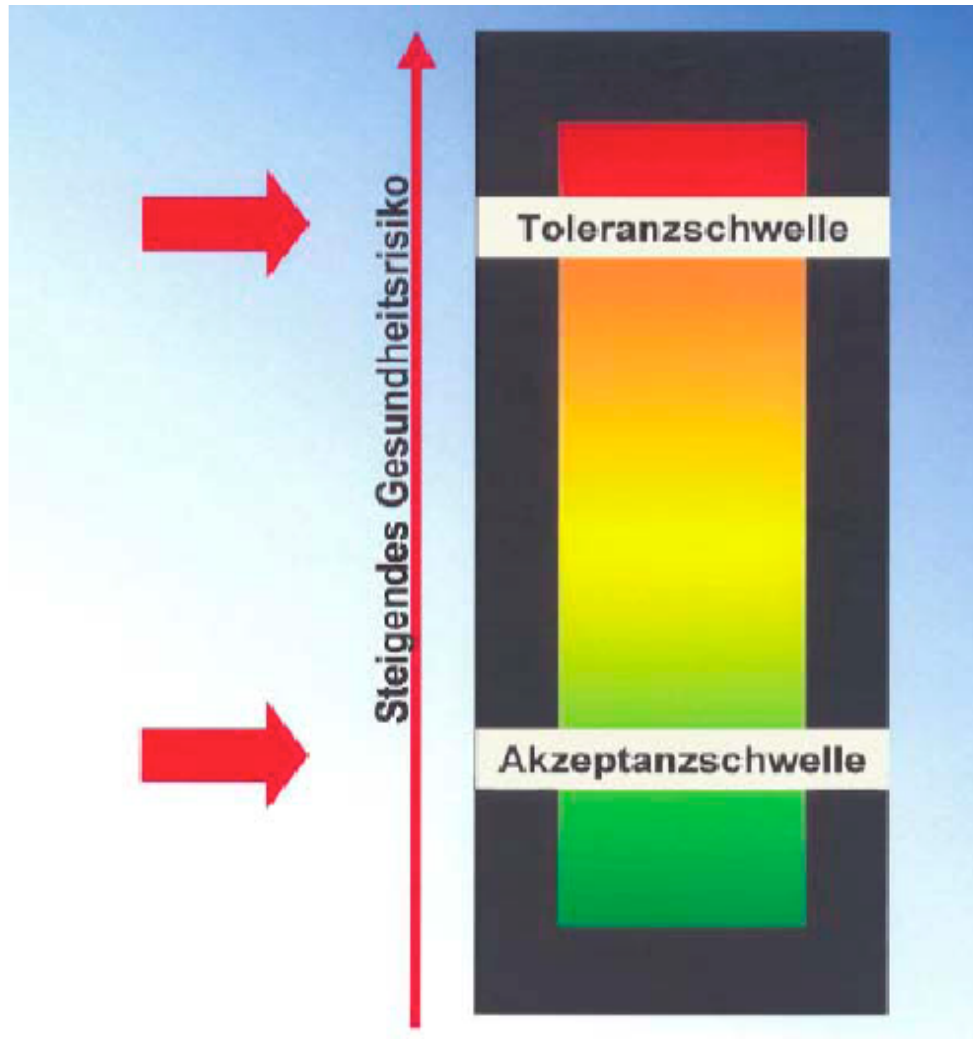
→ für **kancerogene-Stoffe** sind ggf. **Expositions-Risiko-Beziehungen (ERB's)** zu erarbeiten

→ **Risikoniveau ???**

Risikobegriffe im AGS : Toleranz- / Akzeptanz-R.

AG Risikoakzeptanz -->

HF Bender (2008) *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 68: 287-288



4 Fälle mehr pro 1.000 *
Exponierte nach 40 Jahren
beruflicher Belastung
(bis zum Alter von 80 Jahren)

4 Fälle mehr pro 10.000
(ab 2018: pro 100.000)*
nach 40 Jahren beruflicher
Belastung (bis zum Alter
von 80 Jahren)

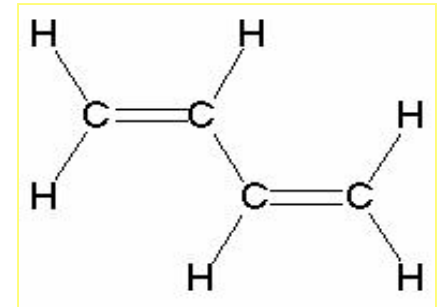
Einige im AKCM/UAIII behandelte kanzerogene Stoffe

<i>Stoff</i>	<i>MAK</i>	<i>UA III</i>
Acrylamid		<i>i.A.</i>
Acrylnitril*	Kat 2	--> ERB
1,3-Butadien*	Kat 1	--> ERB
2-Butenal		<i>i.A.</i>
2-Butoxyethanol		<i>i.A.</i>
1,4-Dichlorbenzol*	Kat 3	--> AGW
1,2-Dichlorethan		
Dichlormethan	Kat 5	--> AGW
Diethylsulfat		--> VSK
Ethylenoxid		<i>i.A.</i>
Propylenoxid		<i>i.A.</i>
Trichlorethylen	Kat 1	--> „ ERB “
Vinylacetat*	Kat 3A	--> AGW

* Degen & Nies (2008) Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft 68: 299-302

1,3-Butadien

--> ERB

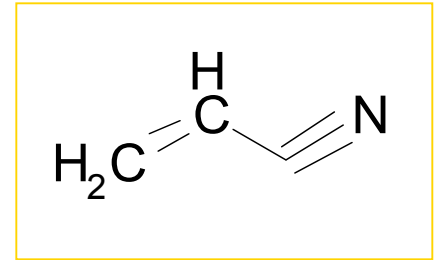


- EU: K1, M2; DFG: K1, K_{Mut}2
„alter“ TRK-Wert (15 bzw. 5 ppm)
- Lymphosarkome, Leukämien
- genotoxisches Kanzerogen (Oxiran-Metabolite)
- **Berechnungsbasis: Kohortenstudie Kunstgummiproduktion (Graff et al. 2005)**
Klassenmitte Quartile (kumul. Exposition) : 35 Jahre = Langzeitmittelwert
Auftragung Langzeitmittelwert gegen relatives Risiko
Berechnung der linearen Regression
Geradensteigung = Risikoanstieg pro ppm = ca. 0,2/ppm
- Bei einer Leukämie-Hintergrundrate von 1% ergibt sich ein Exzess-Lebensarbeitszeitrisiko von 0,2% (= 2 :1000) bei 1 ppm
- **► Expositionsbedingtes Arbeitslebenszeit-Leukämierisiko:**
4 : 1000 bei 2 ppm Butadien (arbeitstäglich, vollschichtig, 35-40a lang)
4 : 100 000 bei 0,02 ppm Butadien

* Degen & Nies (2008) Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft 68: 299-302

Acrylnitril

--> ERB

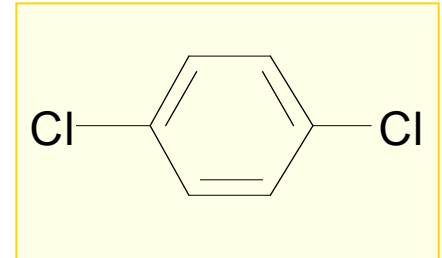


- Luftgrenzwerte: A: 2 ppm; CH: 2 ppm
- Einstufungen: EU: K2; DFG: K2
- ZNS- und Zymbaldrüsentumoren (Ratte) nach Inhalation
- Mechanismus unklar, genotoxische Metabolite (Oxirane)
- **Basis für Risikozahl: Berechnungen von Felter & Dollarhide (1997)**
Astrocytome (benigne & maligne) an Ratten im Langzeit-Inhalationsversuch;
aus ED₁₀ linear extrapoliertes Unit Risk (Mensch) = $8,2 \times 10^{-6}$ pro $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- **► Expositionsbedingtes Arbeitslebenszeit-Krebsrisiko:**
Umrechnung Lebenszeit > Arbeitszeit: Risiko = $1,4 \times 10^{-6}$ pro $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ oder
4 : 1000 bei 1,2 ppm AcN (arbeitstäglich, vollschichtig, 40 Jahre)
4 : 100 000 bei 0,012 ppm Acrylnitril
- *OEI ≈ 2 ppm zum Schutz vor Neurotoxizität*

* Degen & Nies (2008) Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft 68: 299-302

1,4-Dichlorbenzol

(I)

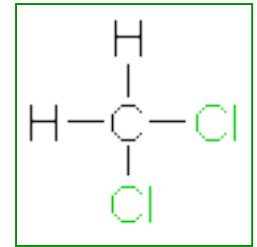


- Luftgrenzwerte: EU (ILV), A, CH: 20 ppm, NL: 25 ppm
- Einstufungen: EU: K3; DFG: K2, K_{Mut}3B
- Tumoren an mehreren Organen (Ratte, Maus)
- EU-Regularien erzwangen Aufstellung eines nationalen Luftgrenzwerts; Risikodiskussion in D aber (2007/8) noch nicht abgeschlossen.
- ► **Beschluss des Ausschusses für Gefahrstoffe:**
 - vorläufige Übernahme des ILV (20 ppm)
 - Fußnote: „Eine Begründung für die Ableitung eines gesundheitsbasierten AGW liegt nicht vor.“
 - ggfls. später Ersatz durch risikobasierten Luftgrenzwert

* Degen & Nies (2008) Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft 68: 299-302

- Luftgrenzwerte: EU (ILV), A, CH: 20 ppm, NL: 25 ppm
 - Einstufungen: EU: K3; DFG: K2, $K_{Mut}3B$
 - Maus: Lebertumore; männl. Ratte: Nierentumore
 - Rolle der Genotoxizität für krebserzeugende Wirkung im Tier ungeklärt; --> „Knickfunktion“ für Dos.-Effekt-Bez.
 - nichtkanzerogene, lokale u. systemische Effekte ...
- ▶ **Ableitung eines gesundheitsbasierten AGW:**
10 ppm - *ERB zum Vergleich:*
- 4 : 1000 bei 10 ppm p-DCB
 - 4 : 10000 bei 1 ppm p-DCB

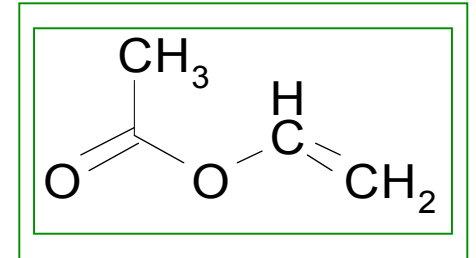
Methylenchlorid = Dichlormethan (DCM)



- Luftgrenzwerte: EU (SCOEL) 100 ppm
- Einstufungen: EU: K3; DFG: K5
- Tumoren bei der Maus; nicht bei Ratte oder Hamster
- Rolle der Genotoxizität für krebserzeugende Wirkung ??
GST-T1 Maus > Ratte; nichtkanzerogene Effekte
- ▶ **Ableitung eines gesundheitsbasierten AGW:**
75 ppm (toleriert 3% CO-Hb)
- **zum Vergleich kanzerogene Potenz** :
 - bei 75 ppm DCM ca. $4,3 \times 10^{-5}$
» also Akzeptanzrisiko ab 2018

Vinylacetat

--> AGW



- Luftgrenzwerte: A: 10 ppm, CH: 10 ppm
- Einstufungen: EU: --; D: K3; DFG: K3A
- Tumoren des Respirationstrakts (Ratte) nach Inhalation;
lokal nach Trinkwasser (DW-Beziehung)
- relevante Metabolite:
Acetaldehyd (klastogen, DNA-Protein-quervernetzend)
Essigsäure (zytotoxisch, mitogen durch pH-Wert-Absenkung)
- Es wird ein Schwellenmechanismus angenommen:
NOAEL (Ratte) für inhalatorische Reizwirkung: 50 ppm;
langjährige Arbeitsplatzexpositionen gg. 5-10 ppm ohne
Reizeffekte
- ► **Gesundheitsbasierter Arbeitsplatzgrenzwert:**
5 ppm (entspricht SCOEL-Empfehlung)

Zusammenfassung

Grenzwertvorschläge des UA III für **kanzerogene Stoffe**

- gemäss **GefStoffV** und EU-RL 67/548/EWG
- gesundheitsbasierte Arbeitsplatzgrenzwerte (**AGW**)
- bzw. Expositions-Risiko-Beziehungen (**ERB**)
nach „Ampelkonzept“
- konsentrierte Risikoniveaus
- Einbeziehung des **Mode of Action:**
 - Krebsrisikoabschätzung (ERB) aus epidemiologischen oder tierexperimentellen Daten: **Acrylnitril; 1,3-Butadien**
 - Verschiedene Argumentationen stützen eine AGW Ableitung:
1,4-Dichlorbenzol; Methylenchlorid (DCM); Vinylacetet
- **Nicht-kanzerogene, kritische Wirkungen unterhalb des Toleranzrisiko ??**

„Toleranzrisiko“
4 : 1.000
„Akzeptanzrisiko“
4 : 10.000
ab 2018:
4 : 100.000

*Mitglieder des AK „Grenzwerte und Einstufungen für CM
Stoffe“ im UA III „Gefahrstoffbewertungen“
2008/2009:*

Rüdiger Bartsch (MAK), Maren Beth-Hübner (BG-Chemie),
Hermann Bolt (IfADo/SCOEL), Gisela H. Degen (IfADo),
Ulrich Föst (BAuA), Peter Griem (Clariant), Uwe Heinrich
(ITEM), Fritz Kalberlah (FoBiG), Volker Harth (BGFA),
Rudolf Jäckh (BASF), Rainer Konietzka (UBA), Dirk
Pallapies (BGFA), Markus Roller, Gisela Stropp (Bayer)

Vielen Dank für ihre Aufmerksamkeit !



IfADo

Leibniz-Institut für Arbeitsforschung
an der TU Dortmund

