

# Ableitung von Luftgrenzwerten für chemische Stoffe am Arbeitsplatz - Vergleich von Methoden und Schutzniveaus

Klaus Schneider<sup>1</sup>, Eva Kaiser<sup>1</sup>, Valerie Rebhahn<sup>1</sup>, Ulrike Schumacher-Wolz<sup>1</sup>, Karin Heine<sup>1</sup>, Heidi Ott<sup>2</sup>, Claudia Drossard<sup>2</sup>

baua: Fokus

Das BAuA-Forschungsprojekt F2437 "Ableitung von Luftgrenzwerten für chemische Stoffe am Arbeitsplatz - Vergleich von Methoden und Schutzniveaus" untersuchte die gegenwärtig verwendeten Methoden zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten (AGW) oder analogen Werten in Deutschland und der Europäischen Union. Bei einem internationalen Workshop bei der BAuA in Dortmund am 5. April 2022 (Hybridveranstaltung mit der Möglichkeit einer Online-Teilnahme) präsentierten die Autoren des Forschungsberichts von FoBiG (Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH) das Projekt und diskutierten mit den mehr als 190 Teilnehmern und Teilnehmerinnen die daraus resultierenden Ergebnisse und Schlussfolgerungen. Eine der zentralen Beobachtungen im Projekt war, dass die Methoden zur Ableitung solcher Werte große Unterschiede aufweisen. Die Diskussionen konzentrierten sich auf Möglichkeiten, erste Schritte hin zu einer Harmonisierung der Methoden zur Ableitung von AGW zu unternehmen.

## Inhalt

1	Einführung .....	1
2	Inhalte des Workshops .....	2
3	Schutzmaßnahmen .....	4
3.1	Methodischer Ansatz des Projektes.....	4
3.2	Schritte zur Methodenharmonisierung .....	6
4	Schlussfolgerungen .....	8
	Literatur.....	9

## 1 Einführung

Die Ableitung und Festsetzung von Luftgrenzwerten für den Arbeitsplatz ist in verschiedenen nationalen und internationalen Verfahren ein wichtiger Bestandteil der Risikobewertung und des Risikomanagements von Chemikalien. Auf EU-Ebene ist eine Harmonisierung von Luftgrenzwerten ein aktuelles Thema, da sich für einzelne Stoffe aus den Verfahren im Rahmen des Arbeitsschutzrechts einerseits und des Chemikalienrechts andererseits unterschiedliche Grenzwerte für den Arbeitsplatz ergaben. Wesentliche methodische Aspekte der Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten und analogen Werten sind die Bestimmung eines Startpunktes der Bewertung („Point of Departure“, POD) anhand der in toxikologischen Studien beobachteten

<sup>1</sup> Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH (FoBiG), Freiburg, Deutschland

<sup>2</sup> Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

adversen Wirkungen sowie die Anwendung von Extrapolationsfaktoren zur Überbrückung von Datenlücken (bezüglich der Unterschiede zwischen Studien mit unterschiedlicher Expositionsdauer und zwischen Versuchstier und Mensch, sowie bezüglich unterschiedlicher Empfindlichkeit zwischen den Menschen).

Das im Workshop vorgestellte Projekt hatte zum Ziel, die Unterschiede zwischen den aktuell verwendeten Methoden der Grenzwertableitung und den resultierenden unterschiedlichen Schutzniveaus zu analysieren und transparent zu machen. In mehreren Teilprojekten wurden dazu die auf EU- sowie auf nationaler Ebene in Deutschland vorgeschlagenen und verwendeten Methoden analysiert und verglichen. Weiter wurden Datenauswertungen durchgeführt und darauf basierend Verteilungen für die zur Grenzwertableitung verwendeten Extrapolationsfaktoren erstellt. Mithilfe dieser Verteilungen und ihrer Verknüpfungen wurde analysiert, welchen Schutz vor nachteiligen Wirkungen die verwendeten Methodiken bieten und welches die wesentlichen Ursachen der gefundenen Unterschiede sind. Das Projekt untersuchte in weiteren Teilprojekten wichtige Instrumente und Herangehensweisen der Grenzwertableitung: Dosis-Wirkungsmodellierung zur Bestimmung eines POD mit dem Benchmark-Verfahren, probabilistische Verfahren zur Beschreibung von Wahrscheinlichkeiten und Unsicherheiten bei der Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten, sowie Methoden zur kinetischen Modellierung von Aerosolen im Respirationstrakt zur Beschreibung von Speziesunterschieden und zur Bestimmung einer „Human Equivalent Concentration“ (HEC). Übergeordnetes Ziel des Vorhabens war es, ein gemeinsames Verständnis für die notwendigen methodischen Festlegungen bei der Grenzwertsetzung und damit eine Grundlage zur Harmonisierung der Grenzwertableitung für den Arbeitsplatz in der EU zu schaffen.

Methoden und Ergebnisse des Projektes sind detailliert im Endbericht des Forschungsprojektes beschrieben (Schneider et al., 2022b). Des Weiteren wurden die wichtigsten Ergebnisse in zwei wissenschaftlichen Publikationen zusammengefasst (Dilger et al., 2022; Schneider et al., 2022a). Um die Projektergebnisse in der Wissenschaftsöffentlichkeit bekannt zu machen, zur Diskussion zu stellen und Schritte hin zur Harmonisierung der Methoden zur Arbeitsplatzgrenzwertableitung zu finden, fand am 5. April 2022 bei der BAuA in Dortmund ein internationaler Workshop statt. Mehr als 190 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler nahmen teil, entweder in Präsenz in Dortmund oder online.

## 2 Inhalte des Workshops

Der Workshop konzentrierte sich auf folgende wesentliche Teile des Projektes:

- die Analyse der derzeitigen Methoden zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten und analogen Werten,
- die Erarbeitung neuer Daten zur Ableitung von Verteilungen für die Extrapolationsschritte
- und die Analyse der Schutzniveaus, die durch die gegenwärtig verwendeten Methoden erreicht werden.

Nach einer Einführung durch Rüdiger Pipke von der BAuA und einer Übersicht über die Projektziele aus Sicht der BAuA durch Claudia Drossard wurden die oben genannten Themen von Klaus Schneider und Eva Kaiser von FoBiG präsentiert. Ihre Kolleginnen Karin Heine und Ulrike Schuhmacher-Wolz moderierten den Workshop und führten durch die Diskussionen. Der Workshop endete mit einem Schlusswort von Thomas Gebel (BAuA). Die Tagesordnung des Workshops und alle Präsentationen sind auf der Website der BAuA verfügbar<sup>3</sup>.

.....  
<sup>3</sup> BAuA - Dokumentationen - Internationaler Workshop zum BAuA-Forschungsprojekt F 2437 zur Methodik der Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten am 5. April 2022 - Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

Der Analyse der existierenden Methoden umfasste verschiedene regulatorische Bereiche:

- EU-Arbeitsplatzgrenzwerte wie vom Ausschuss für Risikobewertung (Committee for Risk Assessment, RAC) der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) bzw. früher vom Wissenschaftlichen Ausschuss für Grenzwerte berufsbedingter Exposition (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, SCOEL) vorgeschlagen,
- "derived-no-effect-levels" (DNELs), benutzt im Zusammenhang mit der europäischen Chemikaliengesetzgebung REACH (entsprechend den ECHA-Leitlinien sowie den Vorschlägen des European Centre for Ecotoxicology and Toxicology, ECETOC),
- gesundheitsbasierte Werte abgeleitet entsprechend der Leitlinien der EU-Verordnung für Biozidprodukte und der EU-Richtlinie für Pflanzenschutzmittelprodukte und
- Arbeitsplatzgrenzwerte in Deutschland (wie vorgeschlagen durch die MAK-Kommission und abgeleitet durch den Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS)).

Auf allen Schritten des Ableitungsprozesses wurden relevante methodische Unterschiede identifiziert, die zu numerischen Unterschieden in den Grenzwerten führen können. Unterschiede in den verwendeten Standardwerten für die Extrapolationsfaktoren sind dabei von besonderer Bedeutung. Es wurden Empfehlungen erarbeitet mit dem Ziel, die Transparenz der Ableitungen durch detaillierte methodische Beschreibungen zu erhöhen und Schritte hin zu einer Harmonisierung der Methoden vorgeschlagen.

In einem weiteren Projektteil wurden die verfügbaren empirischen Daten für die Extrapolationsfaktoren geprüft und die Datenlage durch Erarbeitung neuer Daten verbessert. Für die Zeit- und Interspeziesextrapolation wurden Daten des US National Toxicology Program (NTP) sowie REACH-Registrierungsdaten analysiert. Für die Intraspeziesextrapolation wurden publizierte Humanstudien bezüglich Empfindlichkeitsunterschieden aufgrund verschiedener Toxikokinetik und/oder -dynamik ausgewertet. Von diesen Daten wurden Verteilungen abgeleitet, die die Wahrscheinlichkeit wiedergeben, dass ein bestimmter Wert für einen Extrapolationsfaktor die Unsicherheit adäquat beschreibt, die aus der Variation von Substanz zu Substanz herrührt. Basierend auf diesen Verteilungen wurde die Wahrscheinlichkeit bestimmt, die mit den derzeit verwendeten Standardwerten für Extrapolationsfaktoren verbunden ist.

Im letzten Teil des Projektes wurden die abgeleiteten Verteilungen verwendet, um das Schutzniveau zu analysieren, das von den derzeitigen Methoden erreicht wird. In einem ersten Schritt wurden die verwendeten Gesamtextrapolationsfaktoren mit einer Verteilung verglichen, die aus der Kombination der Verteilungen der einzelnen Extrapolationsschritte erhalten wurde. Die Kombination der Verteilungen erfolgte durch probabilistische Monte-Carlo-Analyse. In einem zweiten Schritt wurde für zwei Beispielstoffe eine komplette probabilistische Bewertung durchgeführt, einschließlich einer Beschreibung der Unsicherheit, die durch den POD beigetragen wird. Diese Auswertungen offenbarten große Unterschiede in den erreichten Schutzniveaus (d.h. die Wahrscheinlichkeit, mit der Unsicherheiten berücksichtigt wurden, variierte stark zwischen den Methoden). Basierend auf diesen Ergebnissen wurden Vorschläge zur Harmonisierung der Methoden erarbeitet.

Nach allen Präsentationen gab es ausführlich Gelegenheit, zu kommentieren und Fragen zu stellen, sowohl vor Ort als auch für die online Teilnehmenden über die Chatfunktion. Eine Abschlussdiskussion am Nachmittag nahm erneut alle Aspekte der verschiedenen Präsentationen auf. Die Diskussionen mit den zwei Hauptaspekten

- methodischer Ansatz des Projektes und
- Umsetzungsschritte zur Methodenharmonisierung

sind im nachfolgenden Kapitel zusammengefasst.

## 3 Schutzmaßnahmen

### 3.1 Methodischer Ansatz des Projektes

#### 3.1.1 Zeit- und Interspeziesextrapolation

Verschiedene Fragen betrafen die Art wie Dosisverhältnisse für die Zeit- und Interspeziesextrapolation im Projekt abgeleitet wurden.

Obwohl die Dosis-Wirkungsmodellierung der bevorzugte und empfohlene Weg ist, um einen POD abzuleiten und diese Methode auch Vorteile bei der Bestimmung von Dosisverhältnissen hat (z.B. zur Beschreibung von Unterschieden in den Effektdosen in Studien mit unterschiedlicher Expositionsdauer), leitete das Projektteam aufgrund von begrenzter Zeit und Ressourcen im Projekt die Dosisverhältnisse aus den NTP-Studien zu 256 Stoffen und aus den REACH-Daten durch Vergleich von „no observed adverse effect level“ (NOAEL) ab. Im Falle der REACH-Daten standen die für eine Modellierung notwendigen Dosis-Wirkungsdaten auch nicht vollständig aus den Registrierungsdossiers zur Verfügung.

NOAEL-Verhältnisse für Studienpaare, bei denen entweder beide NOAEL oder beide LOAEL („lowest observed adverse effect level“) fehlten, wurden nicht berechnet. Wie ausführlich im Endbericht des Forschungsprojektes (Schneider et al., 2022b) erläutert, wurden Verhältnismerte aus LOAEL nur dann berechnet, wenn der NOAEL nur in einer der beiden Studien fehlte (d.h. drei der vier NOAEL- und LOAEL-Werte eines Berichtspaares waren vorhanden).

Da längerfristige Studien oft mit größeren Tiergruppen durchgeführt werden und deshalb eine höhere statistische Aussagekraft haben, wurde bei der Auswertung auf die Vergleichbarkeit der Endpunkte geachtet. Zum Beispiel wurden für die 14-Tage-NTP-Studien nur Körpergewichtsveränderungen als Endpunkt berücksichtigt. Eine zehnpromtente Abweichung des Körpergewichts der exponierten Tiere von den Kontrolltieren wurde in allen Studientypen als relevant angesehen. Ein gewisser Einfluss der Gruppengröße auf die Verhältnismerte für die verschiedenen Endpunkte kann jedoch trotzdem nicht völlig ausgeschlossen werden.

Eine weitere Frage betraf den Einfluss des Dosisabstands, der in den Studien gewählt wurde („dose spacing“), auf die aus den NOAEL errechneten Verhältnismerte. Es ist zu erwarten, dass der Dosisabstand die Variabilität in den berechneten Verhältnismerten vergrößert, da er zur Unsicherheit in der Bestimmung der Verhältnismerte beiträgt. Da diese Unsicherheit für beide Richtungen gilt, ist der Einfluss angesichts der großen Anzahl von errechneten Werten auf Durchschnitts- oder Medianwerte jedoch vermutlich gering. Diese Überlegung wird beispielsweise gestützt durch die Beobachtung, dass die Verhältnismerte adäquat den erwarteten Unterschied zwischen oralen und inhalativen Studien bezüglich der Interspeziesextrapolation wiedergeben konnten (mit erwarteten Verhältnismerten von 0,59 und 1).

Bei der Auswertung von NTP- und REACH-Daten war es nicht möglich, zwischen gut und schlecht wasserlöslichen Stoffen zu unterscheiden. Deshalb kann bezüglich eines möglichen Unterschieds zwischen diesen Stoffgruppen keine Aussage getroffen werden. Metallverbindungen wurden als eine Untergruppe ausgewertet. Diese Gruppe zeigte in Inhalationsstudien mit Ratten eine höhere Toxizität als in Mäusestudien. Es ist bekannt, dass Entzündungsreaktionen in der Lunge nach Staubexposition bei Ratten stärker ausgeprägt sind als bei Mäusen (Carter et al., 2006; Elder et al., 2005).

Die Auswertungen ergaben weiter, dass NOAEL für lokal im Atemtrakt wirkende Stoffe mit längerer Expositionsdauer in gleicher Weise abnehmen wie dies für systemisch wirkende Stoffe beobachtet wird. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass lokal wirksame Stoffe in Studien mit wiederholter Gabe nicht konzentrationsabhängig sind. Die Situation bezüglich

kurzer Expositionszeiten (Stunden) ist weniger eindeutig. Diese Perioden sind wegen der Anpassung der Expositionsbedingungen von experimentellen Inhalationsstudien (mit Exposition typischerweise an 6 Stunden pro Tag) an das Arbeitsplatzszenario (Exposition an 8 Stunden pro Tag) von Bedeutung.

In den Diskussionen wurden verschiedene Vorschläge zur weiteren Verbesserung der Datenlage gemacht, insbesondere bezüglich der Berücksichtigung von Studiendesigns, die für Industriechemikalien wichtig sind. Eine solche Auswertung sollte folgende Studientypen einschließen:

- OECD TG 407 (Repeated dose 28-day oral toxicity study)
- OECD TG 408 (Repeated dose 90-day oral toxicity study)
- OECD TG 422 (Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test).

Verhältniszahlen sollten sowohl für vergleichbare Endpunkte als auch bezüglich der Dosis ohne Effekt pro Studie gebildet werden. Letztere berücksichtigt dann Unterschiede in der Untersuchungstiefe zwischen Studien unterschiedlichen Typs. Idealerweise sollten die Verhältniszahlen durch Vergleich von Werten ermittelt werden, die durch Dosis-Wirkungsmodellierung erhalten wurden.

### 3.1.2 Intraspeziesextrapolation (toxikokinetische Variabilität)

Wie das Projektteam in der Diskussion erläuterte, gingen in die Auswertung zur toxikokinetischen Variabilität Humandaten aus wissenschaftlichen Publikationen sowohl zu Pharmaka als auch zu Chemikalien ein. In Inhalationsstudien wurde eine etwas geringere toxikokinetische Variabilität beobachtet als in Studien mit oraler Verabreichung. Eine Erklärung für diese Beobachtung liegt bislang nicht vor. Eine Erweiterung der Datenbasis könnte helfen, diese Beobachtung zu überprüfen.

Viele der ausgewerteten Humanstudien weisen eine geringe Anzahl von Probanden auf. Die resultierende Unsicherheit addiert sich zur inter-individuellen Variation. Freiwilligenstudien mit großen Teilnehmerzahlen sind in der Regel nicht verfügbar. Eine Verbesserung der Datenbasis ließe sich allerdings durch die Auswertung weiterer Studien erreichen. Da jedoch die Berechnung der Variation (beschrieben durch log GSD) aus Parametern wie Mittelwert und Standardabweichung erfolgt und nicht auf der Verwendung von extremen Perzentilen basiert, werden nur moderate Auswirkungen auf das Ergebnis erwartet.

Viele wissenschaftliche Publikationen zum Thema inter-individuelle Unterschiede in der Toxikokinetik weisen auf die besondere Rolle polymorph exprimierter Enzyme des Fremdstoffmetabolismus hin. Vermutlich sind individuelle Unterschiede in der Kapazität dieser polymorph vorliegenden Enzyme ein entscheidender Grund für die teilweise große Variation in den toxikokinetischen Parametern in vitro.

### 3.1.3 Intraspeziesextrapolation (toxikodynamische Variabilität)

Zur Beschreibung der toxikodynamischen Variabilität wurden im Projekt die von Abdo et al. (2015) publizierten in vitro Daten verwendet. Vor- und Nachteile dieser Art von Daten wurden im Vortrag und in der Diskussion adressiert. Da Mehrfachbestimmungen durchgeführt wurden, konnten Abdo et al. (2015) die erhaltenen Verhältniszahlen bezüglich der experimentellen Ungenauigkeit korrigieren. Die Mediane der Verhältniszahlen reduzierten sich durch diese Korrektur von 7,02 auf 3,04 für das Verhältnis ‚Median zu 1. Perzentil‘ und von 3,24 auf 1,95 für das Verhältnis ‚Median zu 5. Perzentil‘. Die Einschränkungen durch Bestimmung eines einzelnen Endpunktes (Zytotoxizität, gemessen als intrazelluläre ATP-Konzentration) sowie durch die Verwendung von dauerhaft etablierten Zelllinien wurde ebenfalls in der Diskussion

angesprochen. Ein/e Teilnehmer/in schlug vor, primäre Zellen aus dem Atemtrakt zu verwenden. Die mangelnde Verfügbarkeit solcher Zellen von einer großen Anzahl von Individuen könnte dafür jedoch ein Hindernis darstellen.

### 3.2 Schritte zur Methodenharmonisierung

Von den Diskussionsteilnehmern und -teilnehmerinnen wurden verschiedene Aspekte der Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten angesprochen. Eine Frage betraf Möglichkeiten, dem Benchmarkverfahren zu einer breiteren Nutzung zu verhelfen. Das Projektteam schlug diesbezüglich vor, in alle Leitlinien zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten eine detaillierte Beschreibung zur Anwendung zu integrieren. Solche Details betreffen unter anderem Informationen zu verfügbaren Anwendungs-Tools, zur Ermittlung der Effekthöhe („benchmark response“, BMR) bei der Benchmarkdosis (BMD), zur Anwendung auf Humandaten und eine Festlegung, ob die BMD oder deren untere Vertrauensgrenze (BMDL) als Startpunkt verwendet werden soll.

Ein anderer Beitrag thematisierte die Schwierigkeiten der Anwendung des Verfahrens bei schlechter Qualität der Dosis-Wirkungsdaten, zum Beispiel wenn neben der Kontrollgruppe nur zwei Dosisgruppen vorliegen, die beide in hohen Inzidenzen resultierten. In diesem Fall würde das Benchmark-Verfahren eine POD mit hohen Unsicherheiten ergeben. Diese Unsicherheiten beruhen jedoch auf der Unsicherheit der Daten und nicht auf der des Verfahrens und werden durch die Modellierung erst transparent gemacht.

Es wurde außerdem vorgeschlagen, der Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten eine Beurteilung der Verlässlichkeit („confidence assessment“) hinzuzufügen (mit Verweis auf ein Vorgehen, das in einer OECD-Arbeitsgruppe für Biomonitoringwerte diskutiert wird („occupational biomonitoring levels“<sup>4</sup>, OBL). Die Verlässlichkeit wird dabei in den drei Kategorien niedrig, mittel und hoch ausgedrückt.

In einer der Präsentationen wurde auch der Endpunkt sensorische Reizwirkung (dies betrifft Effekte, die aus der Stimulierung von Nerven wie dem Trigeminusnerv resultieren) und seine Verwendung für die Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten in Deutschland angesprochen. Ein Beitrag wies darauf hin, dass international keine einheitliche Meinung zur Bewertung dieses Endpunktes existiere. Unterschiedliche Einschätzungen solcher Wirkungen können somit auch numerische Unterschiede von Arbeitsplatzgrenzwerten ergeben.

Eine weitere mögliche Quelle von Unterschieden ist die divergierende Beurteilung der Adversität von Beobachtungen in Toxizitätsstudien. Das Projektteam hält diesbezügliche Fall-zu-Fall-Entscheidungen unter Einbezug von Expertenwissen für unvermeidbar. Sie können jedoch durch detaillierte Dokumentation der Beurteilung transparent gemacht werden. Ein weiterer Grund für Unterschiede zwischen Werten kann in der Aktualität und Einbeziehung neuester Daten bestehen. Die Anforderungen bezüglich der Aktualisierung von Bewertungen können sich zwischen regulatorischen Bereichen deutlich unterscheiden.

Ein Beitrag äußerte Bedenken bezüglich der Anwendung von probabilistischen Verfahren, da diese schwer zu verstehen wären und dadurch zu einer verringerten Transparenz und Akzeptanz führen könnten. Das Projektteam machte deutlich, dass es probabilistische Verfahren nicht als Standardverfahren zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten ansieht, sondern als Mittel um Methoden zu vergleichen und Schutzniveaus kenntlich zu machen. Die Monte-Carlo-Anwendung, die auf einer Plattform der Europäischen Agentur für Lebensmittelsicher-

<sup>4</sup> OECD, Environment Directorate Chemicals and Biotechnology Committee, Working Party on Hazard Assessment; Draft Occupational Biomonitoring Guidance Document, NV/CBC/HA(2022)2; 11 March 2022

Lebensmittelsicherheit bereitgestellt wird<sup>5</sup>, ist beispielsweise in einfacher und transparenter Weise ohne große Vorkenntnisse nutzbar. Ein Teilnehmer wies auf eine weitere, einfach anwendbare probabilistische Anwendung hin („APROBA“<sup>6</sup>), die im Rahmen eines WHO IPCS-Projektes erstellt wurde (WHO, 2014) und auch im Projektbericht dargestellt ist (Schneider et al., 2022b).

Mehrere Beiträge thematisierten die Frage, wie die Höhe von Extrapolationsfaktoren bestimmt und darüber eine Übereinkunft erzielt werden könne (zum Beispiel durch Festlegung eines bestimmten Perzentilwertes einer Verteilung). Aus Sicht des Projektteams sollte zuerst das angestrebte Schutzziel des Arbeitsplatzgrenzwertes insgesamt festgelegt werden, und zwar durch

- Festlegung des Anteils der Zielpopulation (Arbeiter/innen), der geschützt werden soll
- Festlegung der Wahrscheinlichkeit (wieviel Unsicherheit beim Arbeitsplatzgrenzwert wird akzeptiert).

Da dies Risikomanagemententscheidungen sind, sollten Entscheidungsträger früh in den Diskussionsprozess eingebunden werden. Solche Festlegungen würden sicherlich einen Vergleich mit der gegenwärtigen Situation benötigen sowie eine Analyse, ob die Arbeitsplatzgrenzwerte unter diesen Gesichtspunkten konservativer zu wählen wären. Nachfolgend könnte ein zusammenhängendes System der einzelnen Extrapolationsfaktoren etabliert werden.

Für die beiden probabilistisch bewerteten Beispielstoffe 1,1,2-Tetrachlorethan und Benzoesäure lagen die Unterschiede in den Arbeitsplatzgrenzwerten bei der Verwendung der Intraspeziesextrapolations-Verteilungen zur Berücksichtigung von 95% bzw. 99% der Zielpopulation bei ungefähr einem Faktor 2. Bezüglich der Wahrscheinlichkeit, mit der Unsicherheiten berücksichtigt werden sollten, könnte aus Sicht des Projektteams das etablierte System der arbeitsmedizinischen Vorsorge als Argument angesehen werden, am Arbeitsplatz eine geringere Wahrscheinlichkeit zu akzeptieren als für die Allgemeinbevölkerung.

In der Diskussion wurde der Vorschlag gemacht, eine Plattform zu etablieren, auf der Daten, Verteilungen und Anwendungen verfügbar gemacht werden. Damit könnte die Transparenz gesteigert und Diskussionen zu den geeignetsten Daten angeregt werden. Durch Verwendung einheitlicher Daten wäre dies auch ein Beitrag zur Harmonisierung.

Sozioökonomische Überlegungen gehen in die Festlegung von verbindlichen Arbeitsplatzgrenzwerten auf EU-Ebene ein („binding occupational exposure limit values“, BOELV). Das Projektteam erachtet es aus Transparenzgründen als wichtig, die wissenschaftlichen Überlegungen zur Festlegung von Arbeitsplatzgrenzwerten und die sozioökonomischen Aspekte in getrennten Schritten zu behandeln.

Die Harmonisierung der Methoden wurde von den Teilnehmenden als wünschenswert angesehen. Schritte zur Umsetzung benötigen verschiedene Aktivitäten, darunter

- die Diskussion geeigneter Daten für die einzelnen Extrapolationsschritte
- die Diskussion des methodischen Vorgehens für bestimmte Schritte oder Situationen, zum Beispiel bezüglich der Bewertung von lokal wirksamen Stoffen und Stäuben im Atemtrakt, bezüglich der Anwendung des Benchmark-Verfahrens und des allometrischen Scalings
- die Diskussion geeigneter Schutzniveaus und der notwendigen Risikomanagemententscheidungen.

<sup>5</sup> <https://r4eu.efsa.europa.eu/>

<sup>6</sup> Available at [www.who.int/publications/i/item/9789241513548](http://www.who.int/publications/i/item/9789241513548)

Weiter wurde diskutiert, wie die praktische Umsetzung aussehen könnte: sollten Bemühungen auf nationaler Ebene starten, um schnell Fortschritte zu erreichen oder besser auf EU- oder internationaler Ebene? Verschiedene Diskussionsbeiträge, insbesondere von Vertreterinnen und Vertretern international agierender Firmen plädierten für Anstrengungen auf internationaler Ebene. Diese könnten zum Beispiel bei der OECD angesiedelt sein, deren "Working Party on Hazard Assessment" kürzlich einen Bericht zu "Establishing Occupational Exposure Levels"<sup>7</sup> verabschiedete. Auch gleichzeitige Bemühungen auf verschiedenen Ebenen wurden als Möglichkeit angesehen. Nach einem weiteren Vorschlag sollte die ECHA ein generelles Mandat zur Ableitung harmonisierter Arbeitsplatzgrenzwerte erhalten. Ein anderer Beitrag forderte die Etablierung einer Beschwerdekammer, die im Falle numerisch unterschiedlicher Arbeitsplatzgrenzwerte angerufen werden kann.

Thomas Gebel wies in seinen Schlussworten darauf hin, dass die Diskussion um harmonisierte Arbeitsplatzgrenzwerte in Übereinstimmung mit der EU-Chemikalienstrategie steht, die einheitliche Bewertungen auf EU-Ebene fordert ("one substance - one assessment").

## 4 Schlussfolgerungen

Im Forschungsprojekt F2437 wurden große Unterschiede zwischen existierenden Methoden zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten und analogen Werten beobachtet. Es bestand unter den Teilnehmenden des Workshops Einvernehmen darüber, dass eine Harmonisierung der Methoden anzustreben ist.

Verschiedene wichtige Aktivitäten wurden identifiziert:

- Obwohl das Projekt zu einer substanziellen Verbesserung der Datenbasis für die Extrapolationsschritte führte, gibt es weitere Verbesserungsmöglichkeiten
  - durch Auswertung von Studien nach OECD Testrichtlinien 407/408/422 (mittels Vergleiches der Dosen ohne Effekte für vergleichbare Endpunkte und der studienspezifisch niedrigsten Dosen ohne Effekte)
  - durch Auswertung von Daten zur Konzentrations- und Zeitabhängigkeit von Wirkungen lokal wirksamer Stoffe über kurze Zeitspannen (um über die Notwendigkeit zur Anpassung der Expositionsszenarien für diese Gruppe von Stoffen zu entscheiden)
  - durch Ausweitung der Datenbasis für inter-individuelle toxikokinetische Unterschiede (um mögliche Unterschiede in der Variabilität bei inhalativer und oraler Exposition zu beurteilen)
  - durch Verbesserung der Datenbasis bezüglich der toxikodynamischen Variabilität angesichts verschiedener Nachteile der Daten von Abdo et al. (2015).
  
- Es wurden Unterschiede im methodischen Vorgehen identifiziert, die der Harmonisierung bedürfen, zum Beispiel
  - bezüglich der Modellierung der Deposition und Clearance von Stäuben im Atemtrakt ("Human equivalent concentration approach", HEC)
  - bezüglich des Umgangs mit Daten zum Endpunkt sensorische Reizwirkung
  - bezüglich der Verwendung des Benchmark-Verfahrens
  - und des allometrischen Scalings.
  
- Es sollten organisatorische Maßnahmen eingeleitet werden, um Schritte zur Harmonisierung zu diskutieren

.....  
<sup>7</sup> OECD, Environment Directorate Chemicals and Biotechnology Committee; Establishing Occupational Exposure Limits; Series on Testing and Assessment, No. 351; 17 June 2022;  
[www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jcb/mono\(2022\)6@doctlanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jcb/mono(2022)6@doctlanguage=en)



- auf nationaler, EU- oder internationaler Ebene, oder durch parallele Aktivitäten.
- Diese Gremien sollten auch diskutieren, wie Risikomanagemententscheidungen bezüglich der Schutzziele erreicht werden können (zum Anteil der berücksichtigten Zielpopulation sowie zur Wahrscheinlichkeit, mit der Unsicherheiten adressiert werden).

## Literatur

Abdo, N.; Xia, M.; Brown, C.C.; Kosyk, O.; Huang, R.; Sakamuru, S.; Zhou, Y.H.; Jack, J.R.; Gallins, P.; Xia, K.; Li, Y.; Chiu, W.A.; Motsinger-Reif, A.A.; Austin, C.P.; Tice, R.R.; Rusyn, I.; Wright, F.A. (2015), Population-based in vitro hazard and concentration-response assessment of chemicals: the 1000 genomes high-throughput screening study, *Environmental Health Perspectives*, 123, 458-466

Carter, J.M.; Corson, N.; Driscoll, K.E.; Elder, A.; Finkelstein, J.N.; Harkema, J.N.; Gelein, R.; Wade-Mercer, P.; Nguyen, K.; Oberdorster, G. (2006), A comparative dose-related response of several key pro- and antiinflammatory mediators in the lungs of rats, mice, and hamsters after subchronic inhalation of carbon black, *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 48, 1265-1278

Dilger, M.; Kaiser, E.; Drossard, C.; Ott, H.; Schneider, K. (2022), Distributions for time, interspecies and intraspecies extrapolation for deriving occupational exposure limits, *Journal of Applied Toxicology*, 42, 898-912. <https://doi.org/10.1002/jat.4305>

Elder, A.; Gelein, R.; Finkelstein, J.N.; Driscoll, K.E.; Harkema, J.; Oberdorster, G. (2005), Effects of subchronically inhaled carbon black in three species. I. Retention kinetics, lung inflammation, and histopathology, *Toxicological Sciences*, 88, 614-629

Schneider, K.; Dilger, M.; Drossard, C.; Ott, H.; Kaiser, E. (2022a), Derivation of occupational exposure limits: differences in methods and protection levels, *Journal of Applied Toxicology*, 42, 913-926. <https://doi.org/10.1002/jat.4307>

Schneider, K.; Dilger, M.; Kaiser, E.; Kalberlah, F.; Wosniok, W. (2022b), Derivation of occupational exposure limits for airborne chemicals – Comparison of methods and protection levels, 1. Auflage. Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. doi:10.21934/baua:bericht20220112. [www.baua.de/DE/Angebote/Publikationen/Berichte/F2437.html](http://www.baua.de/DE/Angebote/Publikationen/Berichte/F2437.html)

WHO, World Health Organization (2014), Guidance Document on Evaluating and Expressing Uncertainty in Hazard Characterization. IPCS Harmonization Project Document 11

WHO, Geneva, Switzerland. <https://incchem.org/documents/harmproj/harmproj/harmproj11.pdf>

## Zitiervorschlag

Schneider, Klaus; Kaiser, Eva; Rebhahn, Valerie; Schuhmacher-Wolz, Ulrike; Heine, Karin; Ott, Heidi; Drossard, Claudia: 2022. Ableitung von Luftgrenzwerten für chemische Stoffe am Arbeitsplatz - Vergleich von Methoden und Schutzniveaus. baua: Fokus.

*Im Text wird eine geschlechtergerechte Sprache verwendet. Dort, wo das nicht möglich ist oder die Lesbarkeit eingeschränkt würde, gelten die personenbezogenen Bezeichnungen für alle Geschlechter.*