

## Exposition Risiko-Beziehung zu Trichlorethylen

Toleranzrisiko (4:1.000): bei 11 ppm  
Akzeptanzrisiko (2008) (4:10.000): 6 ppm  
Akzeptanzrisiko (nach 2013, spätestens 2018): (4:100.000): 0,6 ppm

### Es liegen folgende Bewertungen vor:

- A) Berechnungsbeispiel im „Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Substanzen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz“ der Bekanntmachung zu Gefahrstoffen BekGS 910
- B) entsprechende Neu-Bewertung 2008 der Bewertung zu Trichlorethylen 2006
- C) Bewertung zu Trichlorethylen 2006

**A) siehe Beispiel 1 in Nummer 10.2 „Berechnungsbeispiele“ der Anlage 2 „Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Substanzen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz“ der Bekanntmachung zu Gefahrstoffen BekGS 910 „Risikowerte und Exposition-Risiko-Beziehungen für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen“**

**B) Neubewertung 2008 der Bewertung zu Trichlorethylen 2006**

**1.1 Bisheriger Beschluss im UaIII (nur Abschnitt „Schlussfolgerungen“ aus verabschiedetem TRI-Dokument)**

Als Orientierungshilfe für die Ableitung eines Arbeitsplatzgrenzwertes (AGW) werden hier die Dosis-Risiko-Beziehungen für unterschiedliche TRI-Expositionen beschrieben und kurz kommentiert. Ein AGW kann im Falle von TRI nicht an einer eindeutigen Wirkschwelle festgemacht werden, weil Gentoxizität in der Niere beobachtet wurde und auch bei der Leber und bei NHL eine lokale Gentoxizität nicht auszuschließen ist. Dementsprechend wird eine Grenzwertableitung als risikobasiert angesehen.

Wie oben gezeigt, ergeben mehrfache Annahmen zur sicheren Seite (Modell einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung; zugrunde gelegte mittlere Expositionen berücksichtigen nicht den zusätzlichen Einfluss der an historischen Arbeitsplätzen aufgetretenen extremen Spitzenkonzentrationen), dass eine Risikobetrachtung ohne Schwellenwert resultiert und bei Einhaltung einer Expositionshöhe von 6 ppm TRI ein Risiko für Nierenkrebserkrankung von 4:1000 unterschritten wird<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Ein Vergleich von „Toleranz- und Akzeptanzschwellen“, wie sie in anderen Regelungsbereichen oder im Ausland herangezogen werden, ist in einem Forschungsbericht [BauA, 2005] zusammengetragen und in Hinblick auf Gesundheitsrisiken am Arbeitsplatz diskutiert worden.

Auf einen deutlichen Beitrag der Belastung bei Hautexposition gegenüber flüssigem TRI wird hingewiesen (s. Anhang 1). Ferner wird auf Anhang 2 (arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen) verwiesen.

Bei einer Konzentration von 6 ppm ist auch nicht mehr mit einer Nierenschädigung zu rechnen, auf deren Boden sich im Sinne einer Promotion/Progression ein klinisch manifester Tumor entwickeln könnte.

Es bleibt fraglich, ob TRI beim Menschen zusätzlich Leberkrebs und Non-Hodgkin-Lymphome hervorzurufen vermag. Dosis-Wirkungs-Betrachtungen (Tabelle 1) machen jedoch im Vergleich mit der Auslösung von Nierentumoren ein höheres Krebsrisiko für andere Organe wenig wahrscheinlich.

In der nachstehenden Tabelle 1 sind die zu den betrachteten Endpunkten in die Ableitungen eingegangenen Annahmen und Bewertungen zusammengefasst.

Tabelle 1: Dosis-Risiko-Beziehungen bei den betrachteten Tumorlokalisationen

Endpunkt und Dosisbereich	Annahme	Bewertung
<b>Nierenkrebs</b>		
6-100 ppm	Linearität, abgeschätzt aus epidemiologischen Daten bei langjähriger Exposition gegen 100 ppm mit zusätzlichen Expositionsspitzen	Konservative, toxikologisch gestützte Annahme, möglicherweise deutliche Überschätzung, falls bereits sublinearer Verlauf, insbesondere wegen der Bedeutung von hohen Expositionsspitzen (Ausmaß einer möglichen Sublinearität nicht genauer eingrenzbar)
6 ppm	„Point of departure“; darunter keine relevante Zytotoxizität und somit sublinearer Verlauf der Dosis-Risikobeziehung Extrapoliertes Krebsrisiko bei 0,4% (Expositionsspitzen nicht berücksichtigt)	Niedriges Risiko für Krebsgeschehen gestützt durch negative oder nichtsignifikante epidemiologische Befunde und durch Risikohöhe nach linearer Extrapolation; POD gestützt durch Effektkonzentration bei durchschnittlich 32 ppm (Zytotoxizität) Höhere Exposition nicht tolerierbar (Maßstab: noch tolerierbares Risiko in NL; Expositionsspitzen nicht berücksichtigt)
0,6-6 ppm	Abnahme des Risikos für Krebserkrankung um 2 Größenordnungen bei Abnahme der Exposition um 1 Größenordnung	Konvention, gestützt durch grundsätzlich zu erwartende Sublinearität bzw. niedrigerer Risikoanstieg im Vergleich zum Dosisbereich oberhalb 6 ppm
<b>Leberkrebs</b>		
30 ppm	3,3% Krebsrisiko, <b>Unsicherheit</b>	Gestützt durch unit risk, dass auf epidemiologischen Daten basiert; <b>unsicher, ob TRI überhaupt ein Leberkanzerogen für den Menschen ist</b> Gestützt durch Verdachtsmomente:

Endpunkt und Dosisbereich	Annahme	Bewertung
		Beobachteter Leberkrebs bei Exposition gegenüber 10 ppm (widersprüchliche Studienbefunde)
3 ppm	0,3% Krebsrisiko, starke Unsicherheit	Verdachtsmoment verliert bei abnehmender Expositionshöhe an Gewicht und Notwendigkeit zur quantitativen Berücksichtigung, da Gesamtunsicherheit maßgeblich für Bewertung
<b>NHL</b>		
30 ppm	< 6-7% Krebsrisiko, unsicher	Gestützt durch unit risk, dass auf epidemiologischen Daten basiert; unsicher, ob TRI überhaupt NHL beim Menschen induziert Gestützt durch Verdachtsmomente: Beobachtete NHL bei Exposition gegenüber 10 ppm (widersprüchliche Befunde)

## 1.2 Schlussfolgernde Ausführungen zu TRI im Leitfaden

Nach Beobachtungen von Green et al. (2004) wurden bei im Mittel 32 ppm Expositionshöhe bei TRI-exponierten Arbeitern noch signifikant subklinische Niereneffekte gefunden. Die Biomarker für subklinische Nephrotoxizität waren bei 23 Arbeitern, die gegenüber 6 ppm TRI mehrjährig exponiert waren, nicht mehr erhöht (Seldén et al., 1993). Angesichts der nur geringen Effektstärke bei 32 ppm kann der NOAEL bei 6 ppm ohne weitere Extrapolationsschritte als Schwelle für Nephrotoxizität auch bei großen Kollektiven herangezogen werden. Wir verwenden daher die Konzentration von 6 ppm als TC\* und nehmen an, dass an diesem Punkt das Risiko um eine Größenordnung niedriger ist, als durch die lineare Berechnung (siehe oben, Tabelle) ermittelt. Dadurch ergibt sich für 6 ppm ein Risiko (neu) von 0,04% und eine Expositionsrisikogleichung von

$$\text{Exzessrisiko [\%]} = 0,072 \times \text{Konzentration [ppm]} - 0,39$$

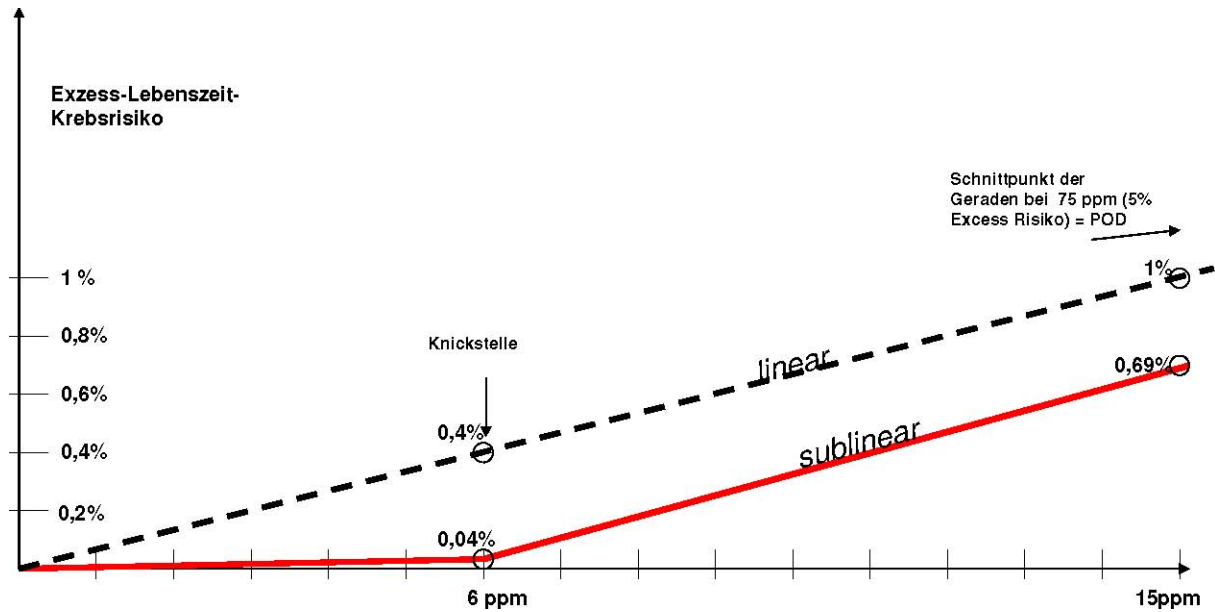
für den Bereich zwischen Konzentration [6 ppm, 75 ppm]

$$\text{Exzessrisiko [\%]} = 0,0067 \times \text{Konzentration [ppm]}$$

für den Bereich mit Konzentrationen [<6 ppm]

Durchschnittlich ppm	PPM-Jahre	Exzess-Risiko	Bemerkung
75 ppm	3000	5%	POD; deutsche epidemiologische Studien zu Nierenkrebs
19,3 ppm	772	1%	linearisiert („steiler“ Teil)
6,8 ppm	272	0,1%	linearisiert („steiler“ Teil)
6 ppm	240	0,04%	„Knickpunkt“; bei Wirkschwelle für nichtkanzerogene Nephrotoxizität bei Exposition gegenüber TRI
1,5 ppm	60	0,01%	linearisiert („flacher“ Teil)
0,6 ppm	24	0,004%	linearisiert („flacher“ Teil)

Das nominelle Risiko von 1:1000 läge z. B. nach der linearen Extrapolation bei 1,5 ppm, während es bei ca. 7 ppm liegt, wenn eine Nichtlinearität begründet angenommen werden kann. Unter 6 ppm zeigt sich ein im Wesentlichen um eine Größenordnung reduziertes Risiko gegenüber dem Linearansatz.



Die folgende Abbildung stellt das Ergebnis im unteren ppm-Bereich graphisch dar:

Abbildung: Expositions-Risikobeziehung für Trichlorethylen bei angenommenem Schwellenwert für krebsverstärkende Wirkung (Nephrotoxizität) beim Menschen bei großen Kollektiven von 6 ppm (TC\*) und einem aus epidemiologischen Studien gezeigten Exzess-Nierenkrebsrisiko von 5% bei 75 ppm (Lebensarbeitszeitexposition)

### 1.3 Beschlussfassungsvorlage (Beschreibung der Expositions-Risikobeziehung, wie in Abschnitt 1.2 ausgeführt)

Toleranzrisiko (4:1000) bei 11 ppm

Akzeptanzrisiko (2008: 4:10000) bei 6 ppm

Akzeptanzrisiko (nach 2013, spätestens 2018: 4:100000) bei 0,6 ppm

Das Akzeptanzrisiko kann aus der obigen Graphik abgelesen werden, wenn der Schnittpunkt (0,4%-Risiko mit der durchgezogenen geknickten Linie) betrachtet wird.

## **C) Bewertung zu Trichlorethen (Trichlorethylen, TRI) 2006 des AK „Grenzwerte und Einstufungen für CM-Stoffe“ im UA III des AGS**

### **1 Vorbemerkung**

Dieses Papier stellt eine Fortführung der Dokumentation des Beraterkreises „Toxikologie“ zu Trichlorethylen (TRI) von 1999 für den Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) dar [Dokumentation des BK-Tox 1999]. Der seinerzeitige Sachstand ist in verschiedenen Übersichtsarbeiten dokumentiert [Siegel-Scott & Cogliano 2000; EU Draft RAR 2001; MAK 1996, 2000; Brüning & Bolt 2000; Lash et al. 2000]. In der Zwischenzeit sind weitere für die Frage einer Grenzwertableitung relevante Arbeiten zu TRI erschienen, die wiederum in Übersichtsartikeln zusammengefasst wurden [Trichloroethylene: Report on Carcinogens 2002; Clewell & Anderson 2004; Harth et al. 2005]. Unter diesen Voraussetzungen hat der Beraterkreis Toxikologie und heutige AGS-Unterausschuss III (UA III) „Gefahrstoffbewertung“ (bzw. sein Arbeitskreis „Grenzwerte und Einstufungen von CM-Stoffen“; AK CM) die Beratungen über TRI wieder aufgenommen, um die Möglichkeiten der Setzung eines gesundheits- und risikobasierten Arbeitsplatzgrenzwertes (AGW) zu prüfen und ggf. Vorschläge dazu vorzulegen.

2004 hatte der AGS eine Technische Richtkonzentration für TRI von 30 ppm (TRK-Wert) beschlossen, die allerdings nicht mehr den Anforderungen an einen gesundheitsbasierten Wert gemäß der neuen GefStoffV vom 1. Januar 2005 entspricht [BMWA 2004]. Nach Inkrafttreten der neuen GefStoffV wurde daher dieser TRI-Wert wie alle anderen TRK-Werte ausgesetzt.

In der vorliegenden Ausarbeitung für einen AGW zu TRI wird zum einen als konservative Annahme eine lineare Risikoextrapolation zugrunde gelegt, um eine mögliche Obergrenze eines Risikos aufzuzeigen. Zum anderen wird diskutiert, inwieweit aufgrund neuerer wissenschaftlicher Erkenntnisse Schwellenannahmen wahrscheinlich gemacht werden können oder eine risiko-orientierte Grenzwertsetzung erforderlich ist.

Nachfolgend werden die aus der Sicht des „AK CM“ (im UA III) wesentlichen Sachverhalte dargelegt, wobei bevorzugt auf Übersichtsartikel und neuere Arbeiten Bezug genommen wird.

### **2 Einleitung**

Erkenntnisse zum Mechanismus der Kanzerogenese durch chemische Stoffe eröffnen für einen Teil krebserzeugender Arbeitsstoffe die Möglichkeit einer AGW-Begründung [Bolt & Degen 2004]. Mechanismen der krebserzeugenden Wirkung von Trichlorethylen (TRI) wurden seit den 70er Jahren untersucht [vgl. Siegel-Scott & Cogliano 2000; EU Draft RAR 2001; MAK 1996, 2000 und 2001; Brüning & Bolt 2000; Lash et al. 2000; Trichloroethylene: Report on Carcinogens 2002; Clewell & Anderson 2004; Harth et al. 2005]. Das vorliegende Papier diskutiert die Möglichkeiten der Ableitung eines Arbeitsplatz-Grenzwertes für diesen Stoff.

TRI wurde von der MAK-Kommission als Humankarzinogen eingestuft [MAK 1996]. Die MAK-Kommission stützte ihre Bewertung vor allem auf einen deutlichen Zusammenhang zwischen TRI-Expositionen und einem erhöhten Nierenkrebsrisiko, der in Fall-Kontroll-Studien in der Region Arnsberg, Deutschland, festgestellt wurde [Henschler et al. 1995; Vamvakas et al. 1998].

Die IARC (1995) stützte ihre Karzinogenitätsbewertung von TRI mit "*limited evidence in humans*" im Wesentlichen auf die Lokalisation Leber und auf das Non-Hodgkin-Lymphom.

### **3 Kanzerogenität: Organlokalisationen**

In der BK-Tox Dokumentation zu TRI von 1999 wird die Bedeutung verschiedener Organlokalisationen für die Einstufung der intrinsischen krebserzeugenden Eigenschaften des TRI diskutiert. Wartenberg et al. (2000) bewerten die epidemiologische Evidenz im Sinne der Hill-Kriterien neben Nieren- und Leberkrebs für Non-Hodgkin-Lymphome als "*moderate support*" für einen ursächlichen Zusammenhang mit TRI-Exposition; Huff et al. (2004) vertreten den Standpunkt, dass TRI-Exposition eindeutig mit einem erhöhten Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome verbunden ist ("*indeed clearly coupled with*"), diskutieren aber nicht diejenigen Studien, die keine Assoziationen gezeigt haben. Wong (2004) sieht nach seiner Sichtung für keines der diskutierten Zielorgane eine Evidenz für ein erhöhtes Krebsrisiko.

Im Tierversuch führt die lebenslange Applikation von TRI an Mäusen zu Leber- und Lungentumoren, bei der Ratte zu Nierentumoren, wobei die Leber- und Lungentumoren bei der Maus als speziesspezifischer Befund gewertet werden [MAK 1996 und Nachträge 2000, 2001; Clewell & Anderson 2004].

Für die Grenzwertsetzung müssen darüber hinaus mögliche organspezifische Unterschiede der kanzerogenen Potenz beachtet werden. Dazu liegen Betrachtungen verschiedener Institutionen und Autoren vor [US EPA 2001; WHO 1996; Axelson 2004; Wong 2004; Lewandowski & Rhomberg 2005], die sich sowohl auf epidemiologische Daten wie auch auf Tierversuchsdaten beziehen. Bei zusammenfassender Betrachtung der experimentellen und epidemiologischen Daten erscheinen nur die Endpunkte Leber-, Nierenkarzinom und NHL, nicht aber Tumoren anderer Lokalisationen von Bedeutung.

## **4 Kanzerogenität: Beteiligte Mechanismen und ihre Relevanz**

### **4.1 Gentoxizität**

Bezüglich der Diskussion der zahlreichen mit TRI durchgeführten Gentoxizitätstests wird auf die MAK-Begründung von 1996, ihre Nachträge 2000/2001 und die Übersicht von Brüning & Bolt (2000) verwiesen. Die Untersuchungen der Gentoxizität sind hinsichtlich unterstützender Hinweise auf zugrundeliegende Mechanismen der Kanzerogenese durch TRI zu bewerten; dabei sind Erkenntnisse zum Stoffwechsel von TRI zu berücksichtigen (ausführliche Darstellung im Anhang 1).

In Bezug auf lokale gentoxische Mechanismen ist deren Beteiligung an der Entstehung von Nierentumoren als wahrscheinlich anzusehen. Dafür sprechen die vorliegende Hypothese der metabolischen Aktivierung (über DCVC/Thioketen) des Stoffes (Abb.1 im Anhang) und die Beobachtung von spezifischen VHL-Mutationen beim Menschen [Brüning & Bolt 2000; Lash et al. 2000; Harth et al. 2005; Brauch et al. 2004].

In Bezug auf Lebertumoren (vgl. 4.3) und Non-Hodgkin-Lymphomen (vgl. 4.4) ist ein gentoxischer Mechanismus für TRI oder dessen Metabolite nicht belegt.

#### **4.2 Nierentumoren (epidemiologische Studien und experimentelle Befunde an männlichen Ratten)**

Die vorliegenden epidemiologischen Daten für die Entstehung von Nierentumoren nach TRI-Exposition [Henschler et al. 1995; Vamvakas et al. 1998; Brüning et al. 2003; Charbotel et al. 2006] reichen für eine quantitative Risikobewertung allein nicht aus; sie können aber im Sinne von Plausibilitätsbetrachtungen bei der Risikoableitung aus Tierversuchen mit herangezogen werden.

Eine Assoziation hoher TRI-Konzentrationen (im allgemeinen wiederholt Spitzenkonzentrationen über 200 ppm) mit einem erhöhten Nierenkrebsrisiko wurde in 2 Kohorten- und 3 Fall-Kontroll-Studien beschrieben, nicht aber in einer Reihe anderer Studien mit niedrigen bis mittleren TRI-Konzentrationen.

In einer Studie mit 169 Arbeitern, die für mindestens 1 Jahr gegen TRI exponiert waren, war die Inzidenz für Nierentumoren erhöht. Anhand von Arbeitsplatzbeschreibungen und ausführlichen Interviews mit längerfristig beschäftigten Arbeitern, die über regelmäßig auftretende Kopfschmerzen, Schwindel und Bewusstseinsbeeinträchtigung berichteten, und dem jährlichen Verbrauch von TRI wurde gefolgert, dass die Luftkonzentrationen im Kartonmaschinenbereich „sehr hoch“ und in der Schlosserei und der Elektrowerkstatt der Fabrik „hoch“ waren. Die berichteten Symptome traten bei Personen auf, die bei beruflicher Tätigkeit – nach den Messergebnissen aus Modellversuchen – gegenüber mehr als 200 ml TRI/m<sup>3</sup> exponiert waren. Messungen von TRI-Konzentrationen in der Luft am Arbeitsplatz oder von TRI-Metaboliten im Urin der exponierten Arbeiter waren nicht verfügbar. Die SIR im Vergleich mit dem dänischen Krebsregister betrug 7,97 und war hoch signifikant. In der Kontrollgruppe wurde kein Fall mit Nierenkrebs diagnostiziert [Henschler et al. 1995]. In der Publikation wird ferner berichtet, dass (neben inhalativer Exposition am Arbeitsplatz) TRI auch in flüssiger Form zur Reinigung der Kleidung und Hände eingesetzt wurde und daher dermale Aufnahme nicht auszuschließen war (vgl. Anhang 1).

Aus einer Fall-Kontroll-Studie mit 59 Nierenzelltumor-Patienten ergab sich für die Exposition gegenüber TRI (alle Untergruppen kombiniert) ein Odds Ratio (OR) von 10,80 (95%-Konfidenzintervall, KI: 3,36 - 34,75). Von den 20 exponierten Nierentumorpatienten waren acht hoch-, neun mittel- und zwei niedrig-exponiert. Die Frequenz prä-narkotischer Symptome lag zwischen täglich und einmal pro Woche. Fünf der Hochexponierten hatten diese Symptome täglich in einer Ausprägung, die zum Teil eine Weiterarbeit verhinderte [Vamvakas et al. 1998].

Eine weitere Fall-Kontroll-Studie im gleichen Einzugsgebiet mit 134 Nierenzellkrebsfällen ergab für die Exposition gegen TRI ein OR von 1,80 (95%-KI 1,01- 3,20). Selbstberichtete narkotische Symptome während der Arbeit, die als Zeichen von Spitzenexpositionen gesehen wurden, waren mit einem erhöhten Risiko verbunden (OR 3,71, 95%-KI 1,80 - 7,54) [Brüning et al. 2003].

In einer retrospektiven Kohortenstudie mit Beschäftigten der Luftfahrtindustrie [Zhao et al. 2005], die auch gegenüber einer Reihe anderer Chemikalien exponiert waren, war ein signifikant erhöhtes Nierenkrebsinzidenzrisiko nur für hohe (jedoch nicht näher quantifizierbare) TRI-Konzentrationen vorhanden (Relatives Risiko, RR: 4,90; 95%-KI 1,23 - 19,6, "single pollutant model"). Die Anzahl hoch exponierter Fälle lag allerdings nur bei vier. Im Hinblick auf die Mortalität und nach Adjustierung für weitere Chemikalienexpositionen waren die Assoziationen nicht signifikant.

Auch in einer neuen Fall-Kontroll-Studie zu Nierenzellkrebs aus dem französischen Arve-Tal mit 86 Fällen und 316 Kontrollen [Charbotel et al., 2006] wurde eine Assoziation mit TRI-Expositionen gefunden, die für die höchste Expositionsgruppe mit einer kumulativen Exposition über 335 ppm-Jahre signifikant war (OR 2,16; 95%-KI 1,02 - 4,60). Wenn zwischen hoch Exponierten mit oder ohne Spitzenkonzentrationen (200 ppm über mindestens 1 Minute) differenziert wurde, ergab sich ein signifikanter Effekt nur für die Gruppe mit hoher kumulativer- plus Spitzen-Exposition (OR 2,73; 95%-KI 1,06 - 7,07).

Im Prinzip erscheint TRI im Hinblick auf die Niere als komplettes Kanzerogen, mit relevanten Teilprozessen auf den Ebenen der Initiation und Promotion/Progression [Brüning & Bolt 2000; Harth et al. 2005]. Die Bildung von reaktiven Metaboliten (Chlorthioketene; s. Abb. 1 im Anhang) im Zielgewebe des proximalen Tubulus wird über den reduktiven, Glutathion-abhängigen Metabolismus erklärt, der durch die in der Niere exprimierte Glutathiontransferase(n) und beta-Lyase mediiert wird. Bezüglich des Glutathion-Transferase-abhängigen Metabolismus wurden Geschlechts- und Speziesunterschiede bei Ratte, Maus und Mensch beschrieben [Lash et al. 2000], beim beta-Lyase-abhängigen Metabolismus besteht ein Speziesunterschied mit einer größeren beta-Lyase-Aktivität in der Ratte im Vergleich zum Menschen (in vivo, bestimmt z.B. mit PER) [Lash et al. 2000]. Der Glutathion-abhängige, quantitativ weniger bedeutende metabolische Nebenweg erhält dann ein größeres Gewicht, wenn bei höheren TRI-Expositionen der oxidative Hauptweg des Metabolismus gesättigt ist. Dies veranschaulichen Modellierungen enzymkinetischer Daten zur Bildung des reaktiven Thiols in der Niere von Ratte und Mensch (vgl. Abb.2 im Anhang 1).

Hieraus wird abgeleitet, dass die Dosis-Wirkungscharakteristik gentoxischer Wirkungen von TRI auf die Niere nicht-linear ist [Goepfert et al. 1995]. Aus der Dosis-abhängigen Verschiebung der Metabolismuswege ergibt sich die Problematik, dass eine Betrachtung von *Durchschnittswerten* der Expositionshöhe dem Sachverhalt nicht gerecht werden kann; eine solche Betrachtung stellt vielmehr sehr wahrscheinlich eine Überschätzung des tatsächlichen Risikos niedriger TRI-Dosen dar. Wegen der Speziesunterschiede der beta-Lyase-Aktivität wird das extrapolierte Risiko für den Menschen auf der Grundlage von Tierversuchen ebenfalls eher überschätzt [Lash et al. 2000].



In Fällen, in denen nach hoher Arbeitsplatz-Exposition gegenüber TRI Nierenkarzinome aufgetreten waren, ließen sich gehäuft Mutationen des VHL-Tumorsuppressorgens finden, wobei auch Mutationen auftraten (454 C > T), die ansonsten kaum beobachtet werden [Brauch et al. 1998 und 2004]. Das VHL-Gen und die davon kodierten Genprodukte (pVHL) sind an der Regulation des Zellstoffwechsels unter Bedingungen des Sauerstoffmangels und an der Stabilisierung mikrotubulärer Strukturen beteiligt. Der mechanistische Hintergrund des Zusammenhangs von VHL-Mutationen und dem Auftreten des Nierenkrebses erscheint komplex und ist in seinen Einzelheiten bislang ungeklärt [Harth et al. 2005].

Die nephrotoxische Wirkung von TRI wurde früher ebenfalls auf Metaboliten des lokalen Glutathion-abhängigen Stoffwechsel(neben)weges von TRI bezogen [Brüning & Bolt 2000]. Nach den Arbeiten der Arbeitsgruppe um Green wird jedoch eine nephrotoxische Wirkung von TRI in dem relevanten Konzentrationsbereich durch die quantitativ bedeutenderen Metaboliten Trichlorethanol und Trichloressigsäure mediert, und zwar durch Interaktion mit dem Vitamin B<sub>12</sub>-abhängigen C<sub>1</sub>-Stoffwechsel. Diese Interaktion führt zu einem Defizit an Folsäure und einem Exzess an Ameisensäure, was in höheren Dosisbereichen von TRI zu einer Ansäuerung des Zellinneren und damit zur Zytotoxizität führt. Dies wurde tierexperimentell belegt [Green et al. 1998; Dow et al. 2000; Green et al. 2003]: Bei subakuter Exposition (28 Tage, 6 h/Tag) von Ratten gegenüber 250 oder 500 ppm TRI trat noch kein morphologischer Nierenschaden auf, wohl aber ein Anstieg von Ameisensäure im Urin, der mit einer pH-Wertsenkung verbunden war [Green et al. 1998].

Basierend auf diesem Konzept führten Green et al. (2004) eine arbeitsmedizinische Feldstudie mit 70 TRI-exponierten Arbeitern und 54 Kontrollpersonen durch. Die mittlere TRI-Exposition, berechnet auf der Grundlage der Trichloressigsäure-Ausscheidung, war 32 ppm (Gesamtbereich: 0,5-252 ppm), bei einer mittleren Expositionsdauer von 4,1 Jahren (Gesamtbereich: 1-20 Jahre). Zwischen Exponierten und Kontrollen wurden signifikante Unterschiede in der Ausscheidung der Biomarker für subklinische Nephrotoxizität N-Acetylglucosaminidase (NAG) und Albumin und von Ameisensäure gefunden. Es bestanden ferner Zusammenhänge bei der Ausscheidung von Trichloressigsäure und Ameisensäure, und der von Methylmalonsäure und Glutathiontransferase alpha, die jedoch insgesamt noch innerhalb des bei den Kontrollpersonen gefundenen Bereiches lagen. Klinisch manifeste Nierenschädigungen wurden in dieser Studie nicht gefunden [Green et al. 2004]. Die Ergebnisse wurden von den Autoren dahingehend interpretiert, dass dosisabhängig zwar subklinische Effekte innerhalb des untersuchten Dosisbereiches (bis 250 ppm TRI) zu verzeichnen sind, dass manifeste klinische Effekte einer Nierenschädigung aber erst darüber auftreten. Diese Auffassung ist zu den tierexperimentellen Daten konsistent. Die Aussagekraft der Studie ist aber dadurch eingeschränkt, dass es sich um eine Querschnittstudie handelt, bei der die Bestimmung der Expositions- und Effektmarker gleichzeitig erfolgte. Dies bedeutet, dass sich die Expositionswerte unmittelbar zunächst auf die Zeit in der Nähe der einmaligen Probenahme beziehen, dass die erhöhte Biomarker-Ausscheidung im Falle einer Kausalität aber mit weiter zurückliegenden Zeiten in Verbindung zu bringen ist, für die keine direkten Expositionsdaten vorliegen. Nach Angabe der Autoren bezieht sich die maximale Expositionskonzentration von rund 250 ppm lediglich auf zwei Personen, für die weitaus überwiegende Mehrzahl der Beschäftigten (60 von insgesamt 70) wurden aktuelle Expositionskonzentrationen von weniger als 50 ppm ermittelt. Die Annahme einer Schwelle für Veränderungen

der Biomarker-Ausscheidung in Höhe des früheren TRK-Wertes von 30 ppm einer langjährigen repetitiven TRI-Exposition ist daher noch mit Unsicherheiten verbunden.

Basierend auf vorliegende arbeitsmedizinische Studien scheint die Entwicklung von Nierenkrebs nach mehrjähriger hoher TRI-Exposition (regelmäßig begleitet von präanarkotischen Episoden [Brüning et al. 2003]) mit einer tubulären Nierenschädigung verbunden zu sein [Bolt & Brüning 2000]. Dieses erscheint im Sinne einer Promotion/Progression als wesentlich in der Förderung der Nierenkrebsentstehung. Diese Auffassung wird durch Biomarker-Studien am Menschen gestützt, z.B. zur Ausscheidung von Glutathion-Transferase alpha oder von alpha<sub>1</sub>-Mikroglobulin im Urin [Brüning et al. 1999a und 1999b; Bolt et al. 2003]. Die Vermeidung einer Nierenschädigung durch TRI würde daher auch eine wirksame Prävention gegenüber der Entstehung von Nierenkrebs mit sich bringen [Harth et al. 2005].

In einer weiteren Studie mit skandinavischen Arbeitern, in der die Mehrzahl der Beschäftigten (25 von 29) gegen weniger als 6 bis 10 ppm TRI exponiert war, fand sich keine erhöhte Ausscheidung des Biomarkers N-Acetyl-β-D-Glucosamin (NAG) [Selden et al. 1993]. Es handelte sich hier zwar um ein kleines Kollektiv, doch ist die Annahme begründet, dass die Nephrotoxizitätsschwelle bei etwa 6 ppm (33 mg/m<sup>3</sup>) liegt, zumal die Effekte bei 32 ppm nur geringfügig ausgeprägt waren.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass hohe Spitzenkonzentrationen sehr wahrscheinlich ein deutlich höheres Risiko vermitteln als entsprechende Durchschnittswerte einer gleichförmigen Exposition.

### **4.3 Lebertumoren**

Die Wirkungsmechanismen in Bezug auf die experimentelle Entstehung von Lebertumoren bei der Maus durch TRI wurden detailliert 2000 von Bull und 2004 von Clewell & Andersen beschrieben und diskutiert. Hierauf wird verwiesen, ferner auf die ausführlichere Darstellung im Anhang (Abschnitt 3.). Zusammenfassend sind folgende Punkte hervorzuheben:

- Relevanz für den Menschen: Die Maus zeigt eine besondere Empfindlichkeit für Lebertumoren. Die Übertragbarkeit dieser Befunde auf den Menschen ist nur eingeschränkt möglich und im Einzelfall vor dem Hintergrund möglicher Mechanismen zu diskutieren (s.u.).
- Gentoxizität: Bezogen auf die Leber als Zielorgan erscheinen die vorliegenden Befunde inadäquat, um eine primär gentoxische Genese der experimentell bei Mäusen beobachteten Lebertumoren zu begründen [Clewell & Anderson 2004]. Es bleiben in dieser Beziehung jedoch Unsicherheiten, die eine lokale, hepatische Gentoxizität nicht völlig ausschließen.

- Promotion: Es werden zwei grundsätzliche Mechanismen diskutiert, die jeweils durch die oxidativen Metaboliten DCA und TCA angestoßen werden [Bull 2000]. Der Hauptmetabolit TCA besitzt bei der Maus Peroxisomen-stimulierende Eigenschaften und wirkt über den Mechanismus des PPAR- $\alpha$  (Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Receptor alpha). Der Nebenmetabolit DCA erzeugt Lebertumoren über einen weiteren epigenetischen Mechanismus, nämlich die Promotion von Spontantumoren und die Hemmung von Apoptose [Clewell & Anderson 2004].

Bei dem relevanten Wirkmechanismus ist von der Existenz unwirksamer Dosen und nicht-linearer Dosis-Wirkungsbeziehungen auszugehen. Die bestehenden metabolischen Unterschiede [Clewell & Anderson 2004] erklären ferner die Spezies-Besonderheit des Entstehens von Lebertumoren nach TRI-Exposition bei der Maus, nicht aber bei der Ratte.

Experimentelle Befunde sprechen für eine Schlüsselrolle des PPAR- $\alpha$  in der Induktion von Lebertumoren durch TRI bei der Maus:

- Der TRI Metabolit TCA stößt als PPAR $\alpha$ -Aktivator eine Reihe von Genen an, die für die Wachstumsregulation in den Zellen zuständig sind. Die häufig als Marker herangezogene Peroxisomenproliferation ist sehr wahrscheinlich nicht obligatorisch mit der Tumorentstehung verknüpft, sondern ebenfalls mit einer resultierende Zellproliferation [Klaunig et al. 2003; Laughter et al. 2004]. Die Rezeptordichte an PPAR $\alpha$  ist beim Menschen wesentlich geringer als bei Nagern [Clewell & Anderson 2004], und im Gegensatz zu Maus-Hepatozyten sind Human-Hepatozyten refraktär in Hinblick auf eine Induktion der DNA-Synthese durch TCA [Smith et al. 2005].

Dieser Mechanismus dürfte daher beim Menschen von untergeordneter Relevanz sein.

- In Studien, in denen TRI den Versuchstieren per Schlundsonde in Öl verabreicht wurde, scheint eine Zytotoxizität, verbunden mit einer regenerativen Hyperplasie, mit zur Lebertumorbildung beizutragen. Generell wird jedoch eine primäre Beteiligung dieser Mechanismen nicht als wesentliche Ursache für die Tumorbildung angesehen [Bull 2000; Clewell & Anderson 2004].

Die aus drei skandinavischen Studien vorliegenden Daten zur Epidemiologie von Lebertumoren im Zusammenhang mit TRI-Exposition zeigen nicht-signifikant erhöhte Lebertumorraten [Axelson et al. 1994; Anttila et al. 1995; Hansen et al. 2001], aus den größeren US-amerikanischen Studien ergaben sich keine Hinweise auf ein erhöhtes Leberkarzinomrisiko [Garabrant et al. 1988; Morgan et al. 1998; Blair et al. 1998; Boice et al. 1999]. Eine von Axelson (2004) publizierte Metaanalyse der Daten ist nicht ohne weiteres zu verwerten, da sie in Teilen nicht nachvollziehbar ist (die Lebertumordaten aus der Boice-Studie wurden möglicherweise mit den höheren Zahlen für das Rektum verwechselt; die von Axelson aus der Blair-Studie errechneten Risiken basieren auf einer inadäquaten Kontrollgruppe). Auch in den vorliegenden Reviews ergeben sich unterschiedliche Bewertungen der Evidenz: Während beispielsweise Wartenberg et al. (2000) der Ansicht sind, die Ergebnisse lägen eine wahrscheinliche Risikoerhöhung für TRI-Exponierte hinsichtlich Leberkarzinomen nahe, sieht Wong (2004) kein erhöhtes Leberkrebsrisiko. Anzumerken bleibt, dass die Expositionscharakterisierung in den meisten vorliegenden Studien unzureichend ist, oft eine Koexposition gegenüber

verschiedenen Lösungsmitteln bestand sowie der Alkoholkonsum im Allgemeinen nicht erfasst wurde.

Unter diesen Prämissen ergab sich für den „AK Grenzwerte und Einstufungen für CM-Stoffe“ des UA III die folgende Argumentation, Lebertumoren nicht zur Risikoableitung heranzuziehen.

1. Die US-EPA-Ableitung der Risiken (2001) allein auf Basis der Anttila-Studie erscheint nicht tragfähig: In dieser Studie kamen insgesamt nur fünf Fälle von Lebertumoren vor, zu vier davon gab es personenbezogene quantitative Expositionsparameter, wobei zwei Fälle der höheren und zwei Fälle der niedrigeren Expositionsgruppe angehörten. Nach Lewandowski und Rhomberg (2005) könnten zudem Fehlklassifizierungen vorliegen, weil eine andere Studie verwendet wurde, um aus den Urin-TCA-Werten auf Luft-TCE-Werte zu schließen. Des Weiteren hat die EPA ohne Kenntnis aktueller Werte zur Expositionsdauer eine durchschnittliche Dauer von 15 Jahren lediglich gesetzt.
2. Quantitative Dosis-Wirkungs-Beziehungen in Bezug auf die Lebertumoren sind nicht ableitbar.
3. Die Lokalisation von Tumoren der Leber wird durch experimentelle Daten bei der Maus gestützt. Allerdings zeigt die Maus eine besondere Empfindlichkeit für Lebertumoren, die Übertragbarkeit dieser Befunde auf den Menschen ist daher fraglich, auch vor dem Hintergrund mechanistischer Studien (s.o.).
4. Ferner sind toxikokinetische Unterschiede zu beachten: Beim Menschen bindet TCA sehr viel stärker an Plasmaproteine als bei der Maus, und daher wird ein geringerer Anteil dieses (für die tumorprovierende Wirkung verantwortlichen) TRI-Hauptmetaboliten das Zielgewebe Leber erreichen [Lumpkin et al. 2003]. PBPK-Modellierungen, die diesen Spezies-Unterschied im *risk assessment* für TRI berücksichtigen, kommen folglich zu einem 10 bis 100-fach niedrigeren inkrementellen Risiko [Keys et al. 2005] als frühere Schätzungen [US EPA 2001; IARC 1995].

#### 4.4 Non-Hodgkin-Lymphome

Ein Bezug von TRI-Expositionen mit der Entstehung von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) beruht auf epidemiologischen Studien. Ein tierexperimentelles Modell hierfür besteht nicht. Daher ist die Argumentation für diese Art von Malignomen anhand der epidemiologischen Daten zu führen.

Lewandowski und Rhomberg (2005) betrachteten die Stärke der berichteten Assoziationen, die Konsistenz mit der Datenbasis insgesamt und die daraus resultierende biologische Plausibilität für die berichteten Tumorendpunkte und kamen zu dem Schluss, dass die biologische Plausibilität einer TRI-spezifischen Verursachung von Non-Hodgkin-Lymphomen unsicher ist. Wong (2004) sieht nach Sichtung epidemiologischer Studien an TRI-exponierten Arbeitern keinen kausalen Zusammenhang zwischen einer TRI-Exposition und erhöhten Risiken für NHL. Dagegen sehen Wartenberg et al. (2000) aufgrund der vorliegenden Daten „etwas Unterstützung“ für die Annahme einer Assoziation mit NHL. Unterschiede bezüglich der in den einzelnen Studien beobachteten Risiken lassen sich nicht mit korrelierenden Expositionsdifferenzen in Verbindung setzen, da für die meisten

Studien keine quantitativen Expositionsdaten vorliegen. Auch semi-quantitative Angaben auf individueller Basis sind nicht ausreichend verfügbar. Auch in denjenigen skandinavischen Studien mit den besten diesbezüglichen Daten gibt es im Mittel nur 2-3 Messwerte pro Individuum. Damit lässt sich eine kumulative Exposition nicht ausreichend sicher abschätzen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass in den skandinavischen Studien die Expositionen im Allgemeinen unter 30 ppm lagen.

Auf dieser Basis sind weitergehende Betrachtungen eines Wirkungsmechanismus nicht möglich. Ebenso kann nach Ansicht des AK Grenzwerte und Einstufungen für CM-Stoffe im UA III aus den vorhandenen Daten ein Risiko für NHL beim Menschen nicht quantifiziert werden.

## **5 Quantitative Risikobetrachtung und Bewertung**

Auf Basis der oben berichteten Daten kann ein Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) abgeleitet werden. Das bei dem abgeleiteten AGW abgeschätzte zusätzliche Risiko für Krebserkrankungen aufgrund der Exposition gegenüber TRI am Arbeitsplatz ist nach Möglichkeit auszuweisen. Nachfolgend werden für die relevanten Krebslokalisationen verschiedene Ansätze zur quantitativen Risikoabschätzung diskutiert.

### **5.1 Nierenkrebs**

Aus den in Deutschland durchgeführten epidemiologischen Studien [Henschler et al. 1995); Vamvakas et al. 1998; Brüning et al. 2003] wurde ein Exzess-Lebenszeit-Nierenkrebsrisiko von 5% nach angenommener kumulativer Exposition von 3000 ppm-Jahren abgeschätzt (vgl. Anhang, Tab.1). Diese Risikoquantifizierung kann jedoch nicht bei jeder Expositionshöhe als gültig angesehen werden: Es wurde auf Basis von hohen Expositionen ermittelt, die langjährig bei ca. 100 ppm lagen. In diesem Bereich treten ZNS-Effekte auf. Zudem wird als wahrscheinlich angenommen, dass Expositionsspitzen um 500 ppm relevant zur Entstehung genotoxischer Metaboliten und zur Zytotoxizität (Nephrotoxizität) beitragen. Die Abschätzung dürfte auch hier wegen des Einflusses des Hochdosisbereichs (präanarkotische Wirkung) noch eine Überschätzung gegenüber dem tatsächlichen Risiko darstellen. Da das Ausmaß dieser möglichen Überschätzung zurzeit nicht näher eingegrenzt werden kann, wird das angegebene Risiko als konservative Obergrenze angenommen.

Es ist zu erwarten, dass bei Unterschreiten der Zytotoxizitätsschwelle das Risiko für Nierenkrebserkrankungen im Vergleich zur Dosis überproportional abnimmt. Damit ist insgesamt mit einer Sublinearität zu rechnen, da in diesem Niedrigdosisbereich zwar eine lokale Genotoxizität in der Niere nicht auszuschließen ist, jedoch kaum Zytotoxizität (nur Hintergrundbelastung) zu vermuten ist. Die Höhe des Risikos unterhalb der Zytotoxizitätsschwelle ist derzeit aber nicht quantifizierbar.

Green et al. (2004) haben bei im Mittel mit 32 ppm TRI exponierten Arbeitern noch subklinische Niereneffekte gefunden, wie sie durch signifikant erhöhte NAG- und Albuminausscheidung gekennzeichnet sind. Diese Biomarker waren bei 29 Arbeitern, die gegenüber 6 bis 10 ppm TRI mehrjährig exponiert waren, nicht mehr erhöht

[Selden et al. 1993]. Es ist somit anzunehmen, dass die Nephrotoxizitätsschwelle bei etwa ( $\geq$ ) 6 ppm ( $33 \text{ mg/m}^3$ ) liegt. Obwohl es sich hier um ein nur kleines Kollektiv handelte, wird in dieser Höhe auch für große Kollektive die Nephrotoxizitätsschwelle angenommen, da die Effekte bei 32 ppm nur geringfügig ausgeprägt waren. Die oben genannte Risikoschätzung für Nierenkrebs begrenzt sich demnach auf den Bereich  $> 6 \text{ ppm}$ . Eine Exposition über 40 Jahre bei 6 ppm (kumulierte Exposition  $40 \times 6 = 240 \text{ ppm-Jahre}$ ) ergibt bei linearer Risikoabschätzung ein Risiko von 0,4 % (3000 ppm-Jahre entsprechen 5 %; 240 ppm-Jahre entsprechen 0,4 %). Dabei ist aber auch für den Bereich von 6 ppm von einer Überschätzung des Risikos bei linearer Extrapolation auszugehen, da die Dosis-Wirkungsbeziehung schon oberhalb von 6 ppm einen deutlich sublinearen Verlauf aufweisen dürfte. Dieser Schluss stützt sich darauf, dass bei 30 ppm lediglich subklinische und bei 6 ppm keine Niereneffekte bei Arbeitern beobachtet wurden und dass für die Bildung des reaktiven Thiols ein stark sublinearer Dosisverlauf oberhalb 100 ppm gezeigt wurde (Abb. 1 in Anhang 1).

Die sublineare Dosis-Wirkungsbeziehung mit darauf beruhender Überschätzung des Risikos bei einer einfachen Proportionalitätsbetrachtung ist bei niedrigeren Expositionen noch ausgeprägter, so dass im Bereich unterhalb von 6 ppm eine lineare Risikoextrapolation nicht plausibel ist. Das Risiko bei einer Exposition gegenüber z.B. 3 ppm ist demnach deutlich geringer als 0,2% ( $< 2:1000$ ). Es ist aber nicht weiter eingrenzbar, wie stark ausgeprägt die Sublinearität über die Gesamtkurve tatsächlich ist.

Das von der U.S. EPA (2001) berechnete *unit risk* für Nierenkrebs auf Basis der Daten von Anttila et al. (1995) (nach U.S. EPA; auf den Arbeitsplatz umgerechnet auf  $5 \times 10^{-6}$  pro  $\mu\text{g/m}^3$ ) würde zu höheren Risiken führen und ist angesichts der vorliegenden Abschätzung als zu konservativ einzuordnen. Das sich aus den Befunden im Tierexperiment ergebende Risiko für Nierenkrebs (nach U.S. EPA (2001); auf den Arbeitsplatz umgerechnet  $1,4 \times 10^{-8}$  pro  $\mu\text{g/m}^3$ ) und das von Clewell und Andersen (2004) errechnete Risiko von  $10^{-6}$  bei  $240 \mu\text{g/m}^3$  (lineare Extrapolation) sind im Falle von TRI mit zusätzlichen Unsicherheiten bei der Speziesextrapolation verbunden (derzeit mangelnde Kompatibilität mit den Befunden beim Menschen) und werden deshalb ebenfalls nicht für die Risikoquantifizierung herangezogen.

## 5.2 Leberkrebs

Wie in Kapitel 4.3 dargestellt, besteht bei der Frage der Relevanz der im Tierversuch bei der Maus und in einem Teil der epidemiologischen Studien beobachteten Lebertumoren erhebliche Unsicherheit.

Ein erhöhtes Risiko, auf Grund der Exposition gegenüber TRI an Leberkrebs zu erkranken, kann auf Basis der epidemiologischen Studien aus den nordischen Ländern [Axelson et al. 1994; Anttila et al. 1995; Hansen et al. 2001] nicht ausgeschlossen werden. In diesen Studien wurde auch bei Exposition gegenüber 10 ppm TRI noch ein nicht-signifikant erhöhtes Krebsrisiko gefunden. Andere ebenfalls qualifizierte Studien zeigen jedoch kein erhöhtes Leberkrebsrisiko bei 10 ppm [Morgan et al. 1998; Wong 2004]. Hinsichtlich der Metaanalyse von Axelson (2004), in der ein erhöhtes Risiko für Leberkrebs errechnet wurde, ist auf relevante

Unsicherheiten zu verweisen (vgl. Abschnitt 4.3).

Ein Schwellenwert kann nicht angegeben werden, weil die Relevanz sowie ein Mechanismus für Leberkrebs beim Menschen nach Exposition gegenüber TRI nicht bekannt ist. Eine lokale Gentoxizität in der Leber kann bei der bestehenden Datenlage als Mechanismus nicht ganz ausgeschlossen werden. Zwar zeigt sich auch im Tierversuch bei Mäusen ein erhöhtes Auftreten von Tumoren in der Leber; es wurde jedoch deutlich gemacht (vgl. Abschnitt 4.3), dass diese Befunde nicht quantitativ auf den Menschen zu übertragen sind, da wahrscheinlich unterschiedliche Wirkmechanismen und Speziesunterschiede in der Kinetik (vgl. Anhang, 1.3) eine Rolle spielen.

Eine Risikoquantifizierung erscheint aufgrund der widersprüchlichen epidemiologischen Befunde oder der fehlenden Übertragbarkeit des Mechanismus aus dem Tierexperiment als so unsicher, dass sie nicht als objektivierbar angesehen wird.

### **5.3 Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)**

Wie in Abschnitt 4.4 dargestellt, besteht bezüglich der Frage eines kausalen Zusammenhangs zwischen TRI-Exposition und erhöhten Risiken für NHL eine erhebliche Unsicherheit. Eine Quantifizierung des Risikos ist daher nicht sinnvoll. Die U.S. EPA (2001) errechnet auf der Grundlage der Studie von Antilla et al. (1995) ein unit risk, das in der gleichen Größenordnung wie das unit-risk für Nierenkrebs liegt (Faktor 3,3 höher für NHL als für Nierenkrebs), wobei keine Vergleichsdaten aus Tierexperimenten vorliegen, die die Tumorlokalisierung und die Risikohöhe absichern könnten. In einer Metaanalyse von Axelson (2004) wird ein erhöhtes Risiko für NHL aus epidemiologischen Daten abgeleitet. Auch zu dieser Metaanalyse ist auf relevante Unsicherheiten zu verweisen (s.o. Abschnitt 4.3.).

Angesichts dieser Unsicherheiten werden die vorliegenden Quantifizierungen zu NHL nicht für eine Risikocharakterisierung herangezogen. Es kann zwar zur Abdeckung des Verdachts unterstellt werden, dass mit dem Schutz vor kanzerogenen Effekten in der Niere NHL etwa in gleichem Maße abgedeckt scheint. Eindeutige Daten für eine durch TRI verursachte Entstehung von NHL liegen aber nicht vor.

## **6 Schlussfolgerungen**

Als Orientierungshilfe für die Ableitung eines Arbeitsplatzgrenzwertes (AGW) werden hier die Dosis-Risiko-Beziehungen für unterschiedliche TRI-Expositionen beschrieben und kurz kommentiert.

Ein AGW kann im Falle von TRI nicht an einer eindeutigen Wirkschwelle festgemacht werden, weil Gentoxizität in der Niere beobachtet wurde und auch bei der Leber und bei NHL eine lokale Gentoxizität nicht auszuschließen ist. Dementsprechend wird eine Grenzwertableitung als risikobasiert angesehen.

Wie oben gezeigt, ergeben mehrfache Annahmen zur sicheren Seite (Modell einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung; zugrunde gelegte mittlere Expositionen berücksichtigen nicht den zusätzlichen Einfluss der an historischen Arbeitsplätzen aufgetretenen extremen Spitzenkonzentrationen), dass eine Risikobetrachtung ohne Schwellenwert resultiert und bei Einhaltung einer Expositionshöhe von 6 ppm TRI ein Risiko für Nierenkrebserkrankung von 4:1000 unterschritten wird<sup>2</sup>.

Auf einen deutlichen Beitrag der Belastung bei Hautexposition gegenüber flüssigem TRI wird hingewiesen (s. Anhang 1). Ferner wird auf Anhang 2 (arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen) verwiesen.

Bei einer Konzentration von 6 ppm ist auch nicht mehr mit einer Nierenschädigung zu rechnen, auf deren Boden sich im Sinne einer Promotion/Progression ein klinisch manifester Tumor entwickeln könnte.

Es bleibt fraglich, ob TRI beim Menschen zusätzlich Leberkrebs und Non-Hodgkin-Lymphome hervorzurufen vermag. Dosis-Wirkungs-Betrachtungen (Tabelle 1) machen jedoch im Vergleich mit der Auslösung von Nierentumoren ein höheres Krebsrisiko für andere Organe wenig wahrscheinlich.

In der nachstehenden Tabelle 1 sind die zu den betrachteten Endpunkten in die Ableitungen eingegangenen Annahmen und Bewertungen zusammengefasst.

---

<sup>2</sup> Ein Vergleich von „Toleranz- und Akzeptanzschwellen“, wie sie in anderen Regelungsbereichen oder im Ausland herangezogen werden, ist in einem Forschungsbericht [BAuA, 2005] zusammengetragen und in Hinblick auf Gesundheitsrisiken am Arbeitsplatz diskutiert worden.



Tabelle 1: Dosis-Risiko-Beziehungen bei den betrachteten Tumorlokalisationen

Endpunkt und Dosisbereich	Annahme	Bewertung
<b>Nierenkrebs</b>		
6-100 ppm	Linearität, abgeschätzt aus epidemiologischen Daten bei langjähriger Exposition gegen 100 ppm mit zusätzlichen Expositionsspitzen	Konservative, toxikologisch gestützte Annahme, möglicherweise deutliche Überschätzung, falls bereits sublinearer Verlauf, insbesondere wegen der Bedeutung von hohen Expositionsspitzen (Ausmaß einer möglichen Sublinearität nicht genauer eingrenzbar)
6 ppm	„Point of departure“; darunter keine relevante Zytotoxizität und somit sublinearer Verlauf der Dosis-Risikobeziehung Extrapoliertes Krebsrisiko bei 0,4% (Expositionsspitzen nicht berücksichtigt)	Niedriges Risiko für Krebsgeschehen gestützt durch negative oder nichtsignifikante epidemiologische Befunde und durch Risikohöhe nach linearer Extrapolation; POD gestützt durch Effektkonzentration bei durchschnittlich 32 ppm (Zytotoxizität) Höhere Exposition nicht tolerierbar (Maßstab: noch tolerierbares Risiko in NL; Expositionsspitzen nicht berücksichtigt)
0,6-6 ppm	Abnahme des Risikos für Krebserkrankung um 2 Größenordnungen bei Abnahme der Exposition um 1 Größenordnung	Konvention, gestützt durch grundsätzlich zu erwartende Sublinearität bzw. niedrigerer Risikoanstieg im Vergleich zum Dosisbereich oberhalb 6 ppm
<b>Leberkrebs</b>		
30 ppm	3,3% Krebsrisiko, <b>Unsicherheit</b>	Gestützt durch unit risk, dass auf epidemiologischen Daten basiert; <b>unsicher, ob TRI überhaupt ein Leberkanzerogen für den Menschen ist</b> Gestützt durch Verdachtsmomente: Beobachteter Leberkrebs bei Exposition gegenüber 10 ppm (widersprüchliche Studienbefunde)
3 ppm	0,3% Krebsrisiko, <b>starke Unsicherheit</b>	Verdachtsmoment verliert bei abnehmender Expositionshöhe an Gewicht und Notwendigkeit zur quantitativen Berücksichtigung, da Gesamtunsicherheit maßgeblich für Bewertung
<b>NHL</b>		
30 ppm	< 6-7% Krebsrisiko, <b>unsicher</b>	Gestützt durch unit risk, dass auf epidemiologischen Daten basiert; <b>unsicher, ob TRI überhaupt NHL beim Menschen induziert</b> Gestützt durch Verdachtsmomente: Beobachtete NHL bei Exposition gegenüber 10 ppm (widersprüchliche Befunde)

## Literatur

- [1] Anttila A, Pukkala E, Sallmen M, Hernberg S, Hemminki K. Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons. *J Occup Environ Med* 1995; 37: 797–806
- [2] Axelson O. Negative and non-positive epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health* 2004; 17: 115-121; und in: Ramazzini Foundation Library, Volume 2 (ohne Datum), *The Precautionary Principle Implications for Research and Prevention in Environmental and Occupational Health, An International Conference*, Edited by P. Grandjean, M. Soffritti, F. Minardi and J.V. Brazier. <http://www.collegiumramazzini.org/links/PPcontentspage.htm>
- [3] Axelson O, Selden A, Andersson K, Hogstedt C. Updated and expanded Swedish cohort study on trichloroethylene and cancer risk. *J Occup Med* 1994; 36: 556–562
- [4] BAuA (Hrgb.) 2005: Forschungsbericht F 2010 "Toleranz- und Akzeptanzschwelle für Gesundheitsrisiken am Arbeitsplatz" (F. Kalberlah, M. Bloser, C. Wachholz), <http://www.baua.de/de/Publikationen/Fachbeitraege/F2010.html>
- [5] Blair A, Hartge P, Stewart PA, McAdams M, Lubin J. Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow up. *Occup Environ Med* 1998; 55: 161-171
- [6] Boice JD Jr, Marano DE, Fryzek JP, Sadler CJ, McLaughlin JK. Mortality among aircraft manufacturing workers. *Occup Environ Med* 1999; 56: 581-597
- [7] Bolt HM, Degen GH. Human carcinogenic risk evaluation, Part II: Contributions of the EUROTOX Specialty Section Carcinogenesis. *Toxicol Sci* 2004; 81: 3-6
- [8] Bolt HM, Lammert M, Selinski S, Brüning T. Urinary alpha1-microglobulin excretion as biomarker of renal toxicity in trichloroethylene-exposed persons. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77: 186-190
- [9] Brauch H, Weirich G, Hornauer MA, Störkel S, Wöhl T, Brüning T. Trichloroethylene exposure and specific somatic mutations in the von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor gene. *J Natl Cancer Inst* 1998; 124: 374-382.
- [10] Brauch H, Weirich G, Klein B, Rabstein S, Bolt HM, Brüning T. VHL mutations in renal cell cancer: does exposure to trichloroethylene make a difference? *Toxicol Lett* 2004; 151: 301-320
- [11] Brüning T, Bolt HM. Renal toxicity and carcinogenicity of trichloroethylene: key results, mechanisms and controversies. *Crit Rev Toxicol* 2000; 30: 253-285
- [12] Brüning T, Sundberg AGM, Birner G, Lammert M, Bolt HM, Appelqvist EL, Nilsson R, Dallner G. Glutathione transferase alpha as a marker for tubular damage after trichloroethylene exposure. *Arch Toxicol* 1999; 73: 246-254
- [13] Brüning T, Mann H, Melzer H, Sundberg AGM, Bolt HM. Pathological excretion patterns of urinary proteins in renal cell cancer patients exposed to trichloroethylene. *Occup Med* 1999; 49: 1-7

- [14] Brüning T, Pesch B, Wiesenhütter B, Rabstein S, Lammert M, Baumüller A, Bolt HM. Renal cell cancer risk and occupational exposure to trichloroethylene: results of a consecutive case-control study in Arnsberg Germany. *Am J Ind Med* 2003; 43: 274-285
- [15] Bull RJ. Mode of action of liver tumor induction by trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetate and dichloroacetate. *Environ Health Perspect* 2000; 108, Suppl. 2: 241-259
- [16] Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit. Luftgrenzwert für Trichlorethylen. In: Gefahrstoffe; Bekanntmachung des BMWA vom 31. März 2004 – IIIb3-35125-5. *Bundesarbeitsblatt* 5/2004: 55-62
- [17] Charbotel B, Fevotte J, Hours M, Martin JL, Bergeret A (2006) Renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. 28<sup>th</sup> International Congress on Occupational Health, Milan, Italy, June 11-16, 2006, Book of Abstracts, pp. 239-240 [ID 1159]
- [18] Csicsaky M, Roller M, Pott F. Quantitative Risikoabschätzungen für ausgewählte krebserzeugende Arbeitsstoffe. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz –Sonderschrift– S 31. Bremerhaven: Verlag für neue Wissenschaft, 1993
- [19] Clewell HJ, Andersen ME. Applying mode of action and pharmacokinetic considerations in contemporary cancer risk assessments: An example with trichloroethylene. *Crit Rev Toxicol* 2004; 34: 385-445
- [20] DFG. Trichlorethen. In: Greim H, Henschler H (Hrsg.): *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*. Weinheim: VCH-Verlag, 1996
- [21] DFG. Trichlorethen, Nachtrag 2000. In: Greim H (Hrsg.): *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*. Weinheim: VCH-Verlag, 2000
- [22] DFG. Trichlorethen, Nachtrag 2001. In: Greim H (Hrsg.): *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*. Weinheim: VCH-Verlag, 2001
- [23] Dokumentation des Beraterkreises Toxikologie des AGS zur Einstufung der Eigenschaften von Trichlorethen (Trichlorethylen) 1999
- [24] Douglas GR, Gingerich JD, Soper LM, Potvin M, Bjarnason S. Evidence for the lack of base-change and small deletion mutation induction by trichloroethylene in lacZ transgenic mice. *Environ Mol Mutagen* 1999; 34: 190-194
- [25] Dow J, Green T. Trichloroethylene induced vitamin B12 and folate deficiency leads to increased formic acid excretion in the rat. *Toxicology* 2000; 146: 123-136
- [26] EU Draft Risk Assessment Report on Trichloroethylene, October 2001.
- [27] Fahrig R. The mammalian spot test (Fellfleckentest) with mice. *Arch Toxicol* 1977; 38: 87-98
- [28] Garabrant DH, Held J, Langholz B, Bernstein L. Mortality of aircraft manufacturing workers in southern California. *Am J Ind Med* 1988; 13: 683-693

- [29] Goeptar AR, Commandeur JNM, van Ommen B, van Bladeren PJ, Vermeulen NPE. Metabolism and kinetics of trichloroethylene in relation to carcinogenicity. Relevance of the mercapturic acid pathways. *Chem Res Toxicol* 1995; 8: 3-21
- [30] Green T, Dow J, Foster JR, Hext PM. Formic acid excretion in rats exposed to trichloroethylene: a possible explanation for renal toxicity in long-term studies. *Toxicology* 1998; 127: 39-47
- [31] Green T, Dow J, Foster F. Increased formic acid excretion and the development of kidney toxicity in rats following chronic dosing with trichloroethanol, a major metabolite of trichloroethylene. *Toxicology* 2003; 191: 109-119
- [32] Green T, Dow J, Ong CN, Ng V, Ong HY, Zhuang ZX, Yang XF, Bloemen L. Biological monitoring of kidney function among workers occupationally exposed to trichloroethylene. *Occup Environ Med* 2004; 61: 312-317
- [33] Hansen J, Raaschou-Nielsen O, Christensen JM, Johansen I, McLaughlin JK, Lipworth L, Blot WJ, Olsen JH. Cancer incidence among Danish workers exposed to trichloroethylene. *J Occup Environ Med.* 2001 ; 43: 133-139
- [34] Harth V, Brüning T, Bolt HM. The renal carcinogenicity of trichloroethylene: update, mode of action and fundamentals for occupational standard setting. *Rev Environ Health* 2005; 20: 103-118
- [35] Henschler D, Vamvakas S, Lammert M, Dekant W, Kraus B, Thomas B, Ulm K. Increased incidence of renal cell tumors in a cohort of cardboard workers exposed to trichloroethene. *Arch Toxicol* 1995; 69: 291-298
- [36] Huff J, Melnick R, Tomatis L, LaDou J, Teitelbaum D. Trichloroethylene and cancers in humans. *Toxicology* 2004; 197: 185-187
- [37] IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 63: Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals. WHO, IARC, Genf, 1995
- [38] Keys DA, Lumpkin MH, Bruckner JV, Fisher JW. Incorporation of trichloroacetic acid plasma binding in human and mouse in trichloroethylene risk assessment. *Toxicol Sci* 2005; 84, Suppl. 1: 81, abstr no 402
- [39] Klaunig JE, Babich MA, Baetcke KP, Cook JC, Corton JC, David RM, DeLuca JG, Lai DY, McKee RH, Peters JM, Roberts JM, Fenner-Crisp PA. PPARalpha agonist-induced rodent tumors: modes of action and human relevance. *Crit Rev Toxicol* 2003; 33: 655-780
- [40] Kligerman AD, Bryant MF, Doerr CL, Erexson GL, Evansky PA, Kwanyuen P, McGee JK. Inhalation studies of the genotoxicity of trichloroethylene to rodents. *Mutat Res* 1994; 322: 87-96
- [41] Lash LH, Fisher JW, Lipscomb JC, Parker JC. Metabolism of trichloroethylene. *Environ Health Perspect* 2000; 108, 177-200
- [42] Lash LH, Parker JC, Siegel Scott C. Modes of action of trichloroethylene for kidney tumorigenesis. *Environ Health Perspect* 2000; 108, Suppl. 2: 225-240
- [43] Laughter AR, Dunn CS, Swanson CL, Howroyd P, Cattley RC, Corton JC. Role of the peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPAR $\alpha$ ) in responses to trichloroethylene and metabolites trichloroacetate and dichloroacetate in mouse liver. *Toxicology* 2004; 203: 83-98

- [44] Lewandowski TA, Rhomberg LR. A proposed methodology for selecting a trichloroethylene inhalation unit risk value for use in cancer risk assessments. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005; 41: 39-54
- [45] Lumpkin MH, Bruckner JV, Campbell JL, Dallas CE, White CA, Fisher JW. Plasma binding of trichloroacetic acid in mice, rats, and humans under cancer bioassay and environmental exposure conditions. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 1203-1207
- [46] Morgan RW, Kelsh MA, Zhao K, Heringer S. Mortality of aerospace workers exposed to trichloroethylene. *Epidemiology* 1998; 9: 424–431
- [47] Rhomberg LR. Dose-response analyses of the carcinogenic effects of trichloroethylene in experimental animals. *Environ Health Perspect* 2000; 108, Suppl. 2: 343-358
- [48] Robbiano L, Mereto E, Morando AM, Pastore P, Brambilla G. Increased frequency of micronucleated kidney cells in rats exposed to halogenated anesthetics. *Mutat Res* 1998; 413: 1-6
- [49] Robbiano L, Baroni D, Carrozini R, Mereto E, Brambilla G. DNA damage and micronuclei induced in rat and human kidney cells by six chemicals carcinogenic to the rat kidney. *Toxicology* 2004; 204: 187-195
- [50] Schiestl RH, Aubrecht J, Khogali F, Carls N. Carcinogens induce reversion of the mouse pink-eyed unstable mutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4576-4581.
- [51] Selden A Hultberg B, Ulander A, Ahlborg G Jr. Trichloroethylene exposure in vapour degreasing and the urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase. *Arch Toxicol* 1993; 67:224-226
- [52] Siegel Scott C, Cogliano VJ (eds.). Trichloroethylene health risks – state of the science. Monograph based on papers developed in support of the U.S. Environmental Protection Agency's trichloroethylene risk assessment. *Environ Health Perspect* 2000; 108, Suppl. 2: 159-363
- [53] Smith DJ, Pu X, Kamendulis LM, Klaunig JE. Comparative effects of trichloroacetic acid on rodent and human hepatocytes: role of peroxisome proliferator activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ). *Toxicol Sci* 2005; 84, Suppl. 1: 155, abstr no 760
- [54] Spencer PJ, Grundy J, Linscombe VA, Krieger SM, Wilmer JJ. Evaluation of trichloroethylene (TCE) in the rat bone marrow micronucleus tests with kinetochore analyses and correlation to potential TCE-induced hyperthermia. The Dow Chemical Company 2003, Study ID:021124
- [55] Trichloroethylene. In: Report on Carcinogens, 10<sup>th</sup> ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, December 2002. Available under: <http://ntp.niehs.nih.gov/>; (11. Report unter dieser Adresse <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/toc11.html> zu finden)
- [56] US EPA. United States Environmental Protection Agency, Trichloroethylene Health Risk Assessment, Syntheses and Characterization, 2001; EPA/600/P-01/002A, External Review Draft

- [57] Vamvakas S, Brüning T, Thomasson B, Lammert M, Baumüller A, Bolt HM, Dekant W, Birner G, Henschler D, Ulm K. Increased incidence of renal cell tumors in a cohort of cardboard workers exposed to trichloroethene. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; 124: 374-382
- [58] Wartenberg D, Reyner D, Siegel Scott C. Trichloroethylene and cancer: epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect* 2000; 108, Suppl. 2: 161-176
- [59] WHO. World Health Organization, Updating and Revision of the Air Quality Guidelines for Europe, Report on a WHO Working Group on Volatile Organic Compounds, 1996; Brussels, Belgium (Draft)
- [60] WHO (2003) World Health Organization: WHO Statistical Information System (WHOSIS). WHO Mortality Data Base. Global Programme on Evidence for Health Policy Assessing Health Needs: Epidemiology and Burden of Disease Unit. Genf - World Health Organization. Last updated September 2003. <http://www3.who.int/whosis/menu.cfm>
- [61] Wilmer JW, Spencer PJ, Grundy JG, Linscombe VA, Krieger SM, Gollapudi B. Trichloroethylene (TCE) inhalation did not induce cytogenetic damage in the rat bone marrow micronucleus test (MNT). *Toxicol Sci* 2005; 84, Suppl. 1: 456, abstr no 2224
- [62] Wong O. Carcinogenicity of trichloroethylene: an epidemiologic assessment. *Clin Occup Environ Med* 2004; 4: 557-589
- [63] Wong O, Morgan RW. Historical prospective mortality study of Hughes aircraft employees at Air Force plant no. 44: technical report. Los Angeles (CA): Hughes Aircraft Company, 1990
- [64] Zhao Y, Krisnadasan A, Kennedy N, Morgenstern H, Ritz B (2005) Estimated effects of solvents and mineral oils on cancer incidence and mortality in a cohort of aerospace workers. *Am J Ind Med* 48: 249-258

Weitere Literatur zu Anhang 1 und Anhang 2 siehe dort

## Anhang 1 zu Trichlorethen (Trichlorethylen, TRI) 2006

### Hintergrundinformation zum Wirkmechanismus und zur Risikoabschätzung

#### 1 Aufnahme und Metabolismus

TRI wird aufgrund seines lipophilen Charakters bei Inhalation, oraler Aufnahme oder bei Hautkontakt schnell und weitgehend resorbiert und dann im gesamten Organismus verteilt. Die inhalative Exposition ist am Arbeitsplatz i.d.R. massgebend, doch sollte eine mögliche dermale Aufnahme von TRI mit in Betracht gezogen werden.

Ein Vergleich der Blutspiegel nach bis zu 24-stündiger epikutaner Exposition von Ratten (3,1 cm<sup>2</sup> exponierte Hautfläche) gegen unverdünnte Lösungsmittel ergab, dass TRI so effizient wie 1,1,1-Trichlorethan aber nur halb so schnell wie Benzol, Tetrachlorethen, Toluol und Ethylbenzol aufgenommen wurde. Dabei wurde ein Blutspiegel im Fließgleichgewicht von etwa 10 µg TRI/ml nach 0,5 Stunden Exposition erreicht [Morgan et al. 1991]. Nur 0,3 % des aus der Gasphase aufgenommenen Trichlorethens wurde von Probanden über die Haut aufgenommen, der Rest über die Lunge [Kezic et al. 2000]. Bei dreiminütiger Exposition von Probanden gegen flüssiges Trichlorethen (27 cm<sup>2</sup> Hautoberfläche) wurde ein Flux von 430 nmol/cm<sup>2</sup>/min berechnet. Bei einer exponierten Hautfläche von 360 cm<sup>2</sup> und 8 wiederholten Drei-Minuten-Expositionen entspricht dies 3,7 mmol. Im Vergleich dazu werden bei 8-stündiger Exposition gegen 50 ml/m<sup>3</sup> 3,1 mmol aufgenommen [Kezic et al. 2001].

Daher sollte von einem nicht zu vernachlässigendem Beitrag der Aufnahme von flüssigem TRI über die Haut ausgegangen werden.

Resorbiertes TRI wird sowohl oxidativ als auch reduktiv verstoffwechselt (Abb. 1).

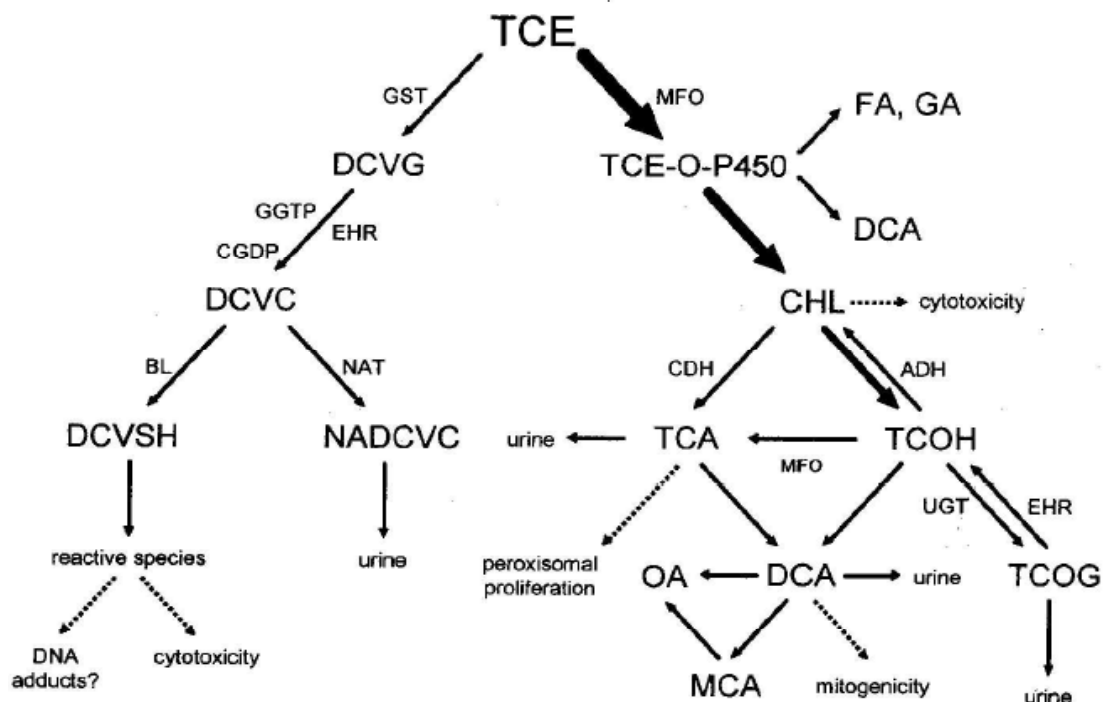


Abb. 1: Modell des TRI-Metabolismus (Clewell und Anderson, 2004, fig.2, modifiziert)

Die oxidative Umsetzung in der Leber durch CYP450 Enzyme führt zu den Hauptmetaboliten Trichloressigsäure (TCA) und Trichlorethanol (TCOH) bzw. dessen Glucuronid (TCOG) sowie zu weiteren Endprodukten (z.B. Oxalsäure und N-Hydroxyaminoethanol), die im Urin ausgeschieden werden. Der zweite, reduktive Metabolismusweg über Glutathiontransferase macht einen geringeren Anteil aus, gewinnt aber an Bedeutung, wenn der oxidative Stoffwechselweg bei hohen TRI-Expositionen gesättigt ist.

Ausgehend von Genotoxizitätstestbefunden wird postuliert, dass den Glutathion-abhängigen Metaboliten 1,2-Dichlorvinylglutathion (DCVG) 1,2-Dichlorvinylcystein (DCVC) und N-Acetyl-1,2-Dichlorvinylcystein (NADCVC) Hinblick auf die kanzerogene Aktivität von TRI an der Niere besondere Bedeutung zukommt [Clewell & Anderson 2004; Harth et al. 2005]. Nach Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Green [Green et al. 1998; Dow & Green 2000; Green et al. 2003] wird eine nephrotoxische Wirkung von TRI auch durch die quantitativ wichtigeren Metabolite Trichlorethanol und Trichloressigsäure mediiert, und zwar durch Interaktion mit dem Vitamin B<sub>12</sub>-abhängigen C<sub>1</sub>-Stoffwechsel. Diese führt zu einem Defizit an Folsäure und einem Exzess an Ameisensäure, was in höheren Dosisbereichen von TRI zu einer Ansäuerung des Zellinneren und damit zur Zytotoxizität führt.

## 2 Nierentumoren

In Tabelle 1 sind Expositions-Risikobeziehungen zusammengestellt.

Tabelle 1: Unter der Linearitätsannahme berechnete Expositions-Risikobeziehungen für TRI-Exposition. Bedingungen: Exzess-Lebenszeit-Nierenkrebsrisiko 5 % nach kumulativer Exposition von 3000 ppm-Jahren (gemäß Studien aus Deutschland, s. Text), lineare Abhängigkeit des Risikos von der kumulativen Exposition.

Expositions-konz. [ppm]	Expositionsdauer	Kumulative Exposition [ppm-Jahre]	Exzess-Risiko <sup>a</sup>	Bemerkung
500 und 100	18 J., 2 h/d, 3 d/Wo. Spitzenexp., sonst ca. 100 ppm	3000	5 %	Bezugspunkt gemäß der Studien von Henschler et al. (1995), Vamvakas et al (1998), Brüning et al (2003) aus Deutschland
30	40 J., Vollsicht	1200	2 %	TRK-Wert (ausgesetzt)
15	8 J., Vollsicht	120	0,2 %	für die Studie von Axelson et al. (1994) abgeschätzte mittlere Exposition
6,5	10 J., Vollsicht	65	0,11 %	für die Studie von Anttila et al. (1995) abgeschätzte mittlere Exposition
1,5	40 J., Vollsicht	60	0,1 %	"Grenzwert" für Risiko 1 zu 1000
0,072	40 J., Vollsicht	2,9	5 x 10 <sup>-5</sup>	nach Grenzwertvorschlag von Clewell und Andersen (2004)

<sup>a</sup> Ausgehend vom Bezugspunkt unter der Linearitätsannahme berechnetes Exzess-Lebenszeit-Nierenkrebsrisiko



Die Erhöhungen des Nierenkrebsrisikos, die in den Studien von Henschler et al. (1995), Vamvakas et al. (1998) und Brüning et al. (2003) zur TRI-Exposition beobachtet wurden, variieren etwas in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitraum und von der Definition des Merkmals "exponiert" (siehe auch Greim, 1996). Die Odds-Ratio(OR)-Werte in den Fall-Kontrollstudien liegen meist statistisch signifikant im Bereich um 2 oder 3 (wobei auch höhere Werte auftreten, z.B. für "*any exposure in metal degreasing*" OR = 5,57; Brüning et al., 2003), das höchste OR wurde in der Studie von Vamvakas et al. (1998) mit 10,8 festgestellt. Für die Risikobewertung ist die Umrechnung der in den Studien genannten Maßzahlen des "relativen Risikos" (insbesondere OR) in Zahlenwerte des "absoluten Risikos" erforderlich. Informationen zur Krebsmortalität in der Allgemeinbevölkerung lassen sich der Datenbank der WHO (2003) entnehmen. Danach betrug in Deutschland der Anteil der Todesursache "Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken" (ICD/9 189.0) an allen Todesursachen im Jahre 1990 bei den Männern 0,66 % (2811 / 425093), bei den Frauen 0,42 % (2085 / 496352); im Jahre 1997 betrug die Anteile 0,77 bzw. 0,48 % (WHO 2003). Nach diesen Zahlen muss von einem Lebenszeit-Mortalitätsrisiko für Nierenkrebs in der männlichen Allgemeinbevölkerung in Deutschland in Höhe von zirka 0,7 % ausgegangen werden. Eine Verdoppelung dieses Risikos (RR, SMR oder OR von 2,0) bedeutet ein zusätzliches (Exzess-) Lebenszeitkrebsrisiko in derselben Höhe. Ein OR von 10,8 entspricht dann einem Exzess-Risiko von  $10,8 \times 0,7 \% - 0,7 \% = 6,9 \%$ . Bei den angegebenen Zahlen zu Nierenkrebsfällen in der Allgemeinbevölkerung handelt es sich um Mortalität, das eigentlich zu betrachtende Inzidenzrisiko ist höher.

Präzise Daten über die Nierenkrebsinzidenz in der gesamten Bundesrepublik Deutschland liegen nicht vor, die Publikation "Krebs in Deutschland" (2004) enthält jedoch datengestützte Schätzungen der Inzidenzraten. Für das Jahr 2000 sind dort die geschätzten Inzidenzraten und die Mortalitätsraten gemäß amtlicher Statistik für Nierenkrebs einander gegenübergestellt. Die Raten bei den Männern betragen demnach 22,0 (Inzidenz) bzw. 9,7 (Mortalität) pro 100000 und Jahr, bei den Frauen liegen die entsprechenden Zahlenwerte bei 15,0 bzw. 6,2. Als Verhältnis von Inzidenz zu Mortalität ergibt sich demnach ein Wert von rund 2,3. Wendet man diesen Faktor auf das Mortalitätsrisiko von 0,7 % an, dann erhält man den Wert von 1,6 % für das absolute Basis-Inzidenzrisiko für Nierenkrebs der Männer in den 90er Jahren in Deutschland. Selbstverständlich sind die Odds Ratio-Werte der epidemiologischen Studien zu Nierenkrebs nach TRI-Exposition mit Unsicherheiten behaftet, insgesamt ist es jedoch unzweifelhaft, dass eine signifikante Erhöhung des Nierenkrebsrisikos aufgrund eines ursächlichen Zusammenhangs mit der Exposition dort nur wahrscheinlich ist, wenn dieser Signifikanz ein Exzess-Inzidenzrisiko im Prozentbereich entspricht. Bereits ein relatives Risiko von 2,0 bedeutet bei einem Basisrisiko von 1,6 % ein Exzess-Risiko von ebenfalls 1,6 %. Es erscheint daher gerechtfertigt, der sehr hohen kumulativen Exposition von 3000 ppm-Jahren ein Exzess-Nierenkrebsrisiko von 5 % zuzuordnen.

Für die Kohorte der Studie von Axelson et al. (1994) lässt sich eine kumulative Exposition von 120 ppm-Jahren abschätzen. Für diese Exposition ergibt sich nach Tab. 1 rechnerisch ein Exzess-Risiko für Nierenkrebs in Höhe von 0,2 %. Am Ende des Follow-up waren von den 1421 Männern dieser Kohorte 229 (16,1 %) verstorben, die Kohorte ist daher als relativ "jung" zu betrachten. Gemäß der Nierenkrebsinzidenz der männlichen schwedischen Allgemeinbevölkerung und gemäß der Altersverteilung der exponierten Kohorte waren nach Axelson et al.

(1994) 5,2 Nierenkrebsfälle zu erwarten, es wurden 6 Fälle beobachtet, dies entspricht einer SIR von 1,16 mit einem 95%-Vertrauensbereich von 0,42 bis 2,52. Nach diesen Daten scheint die Power dieser Studie nicht ausreichend gewesen zu sein, um ein Exzess-Nierenkrebsrisiko in Höhe von 0,2 % zu entdecken. Es wäre auch dann, wenn die Expositions-Risikobeziehung entsprechend der Zuordnung 5 % pro 3000 ppm-Jahren tatsächlich linear von der kumulativen Exposition abhängig wäre und sich das Risiko exakt in dieser Höhe ausprägen würde, in der Axelson-Studie kein erhöhtes Nierenkrebsrisiko statistisch signifikant zu erwarten. Dies zeigt auch die Überlegung, dass ein Lebenszeit-Mortalitätsrisiko von 0,2 % unter 229 Verstorbenen (s.o.) lediglich 0,46 zusätzliche Krebstodesfälle erwarten ließe, was mit grösster Wahrscheinlichkeit der Beobachtung von "Null" zusätzlichen Krebstodesfällen entspräche. Entsprechendes gilt für die Studie von Anttila et al. (1995) (Tab. 1), in der bei 6,9 erwarteten Nierenkrebsfällen 6 Fälle beobachtet wurden, was einer SIR von 0,87 mit einer oberen 95%-Vertrauensgrenze von 1,89 entspricht. Auch hier lässt die geringe durchschnittliche kumulative Exposition von 65 ppm-Jahren auch bei Linearität keinen Nachweis einer statistisch signifikanten Risikoerhöhung erwarten. Aus den Angaben in der Veröffentlichung von Hansen et al. (2001) ergibt sich eine noch niedrigere kumulative Exposition (Median 18 ppm-Jahre).

Die empirischen Daten der skandinavischen Studien (z.B. Axelson et al., 1994) sind grundsätzlich mit der Annahme einer Wirkungsschwelle für die Nierenkanzerogenität von TRI unter den durchschnittlichen Expositionsbedingungen der betreffenden Arbeitsplätze vereinbar. Da die durchschnittlichen kumulativen Expositionen der Kohorten aber relativ niedrig (für die Axelson-Studie z.B. bei lediglich 120 ppm-Jahren) anzusetzen sind, sind die Ergebnisse ebenso mit der Annahme linearer Expositions-Risikobeziehungen bei einer Steigung von 5 % pro 3000 ppm-Jahren vereinbar (obere 95%-Vertrauensgrenze der SIR in der Studie: 2,52). Diese Ergebnisse eignen sich daher nicht als "aktiver Hinweis" oder Beleg einer entsprechenden Wirkungsschwelle, sie schließen die genannten linearen Expositions-Risikobeziehungen nicht aus.

Die Berechnungen (Tab. 1) aus der epidemiologischen Studie von Henschler et al. (1995) sind zu relativieren, da sie als worst-case-Annahme von einer linearen Extrapolation des Tumorrisikos bei sehr hohen Expositionen zu den Risiken bei niedrigen Expositionen ausgehen. Die prä-narkotischen Symptome unter den Beschäftigten verweisen darauf, dass die Expositions-konzentrationen für das Kollektiv dieser Studie ein Vielfaches des damals gültigen MAK-Werts von 50 ml/m<sup>3</sup> betragen haben muss. Unter diesen Bedingungen ist eine Sättigung des oxidativen Metabolismus und eine erhöhte reduktive Metabolisierung mit Entstehung des reaktiven Thiols anzunehmen. Hierzu wurden von Clewell und Andersen (2004) mit Hilfe enzymkinetischer Daten von Mensch und Ratte Lebenszeit-Belastungen berechnet (Tab. 2).

**Tabelle 2:** Modellierung reaktiver TRI-Metabolite in der Niere [Clewell & Andersen 2004]

	reaktives Thiol [mg/g Niere], tägliche Belastung über die Lebenszeit gerechnet
Ratte 600 ml/m <sup>3</sup> , 7 h/d, 5 d/w, 78/104 w	19,6
Ratte 300 ml/m <sup>3</sup> , 7 h/d, 5 d/w, 78/104 w	6,3
Ratte 100 ml/m <sup>3</sup> , 7 h/d, 5 d/w, 78/104 w	0,23
Mensch 100 ml/m <sup>3</sup> , 8 h/d, 5 d/w, 45 a	0,23
Mensch 50 ml/m <sup>3</sup> , 8 h/d, 5 d/w, 45 a	0,09

Die Daten der Tabelle 2 sind in der Abbildung 1 als Grafik (s.u.) veranschaulicht. Es ergibt sich, dass bei über 100 ml/m<sup>3</sup> ein überproportionaler Anstieg der Belastung mit reaktivem Thiol in der Niere zu erwarten ist.

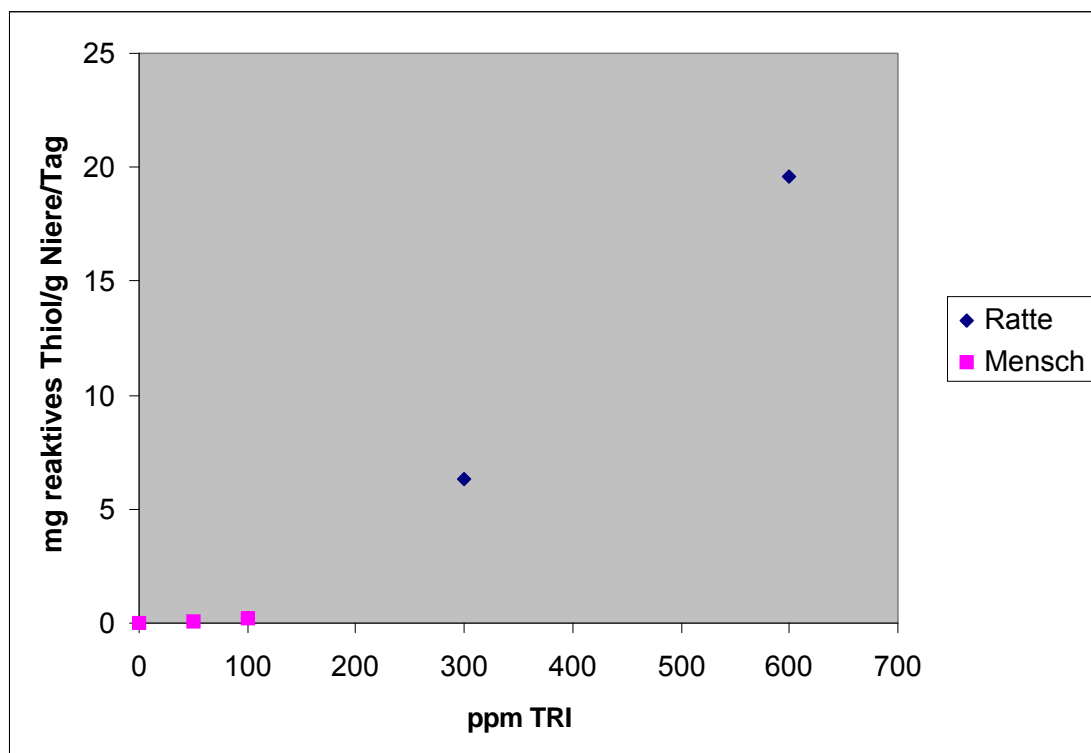


Abbildung 1: Modell zum Auftreten des reaktiven Thiols (Daten aus Tab. 2).

Diese enzymkinetischen Abschätzungen wurden nicht durch Messungen bestätigt. Ob sich Ratte und Mensch in dieser Hinsicht gleich verhalten, ist z.B. nicht belegt. Diese Abschätzungen stimmen allerdings qualitativ mit der Beobachtung überein, dass Nierentumoren nur bei hohen Expositionen im Tierversuch [Maltoni et al. 1988] und in epidemiologischen Studien [Brüning et al. 2003; Henschler et al. 1995; Vamvakas et al. 1998; Charbotel et al. 2006; Zhao et al. 2005] auftraten, da unter eben diesen Bedingungen eine überproportionale Bildung des gentoxischen Thiols zu erwarten ist. Deshalb dürften die oben abgeschätzten Risiken im Bereich bei oder unter 10 ml/m<sup>3</sup> tatsächlich kleiner sein.

### 3 Lebertumoren

Die Datenlage bezüglich möglicher Mechanismen zur Entstehung der Lebertumoren bei Mäusen ist in Clewell und Andersen (2004) zusammengefasst. Prinzipiell gibt es drei Möglichkeiten, wie TRI bzw. seine Metaboliten Chloral, Dichlor- und Trichloressigsäure kanzerogen wirken können, nämlich Genotoxizität, Zytotoxizität und Promotion. Aufgrund der Datenlage halten Clewell und Andersen (2004) Zytotoxizität als Ursache der Lebertumoren für unwahrscheinlich und sehen in der Genotoxizität eine nicht plausible Erklärung für die Lebertumoren, da andererseits vieles darauf hindeutet, dass die Promotion bei der Entstehung der Lebertumoren die entscheidende Rolle spielt. Chloral wird nicht als bedeutsam eingeschätzt, da es in zu geringen Mengen entsteht. Es konnte bei Exposition von Freiwilligen gegen bis zu 100 ml/m<sup>3</sup> TRI nicht nachgewiesen werden [Fisher et al. 1998].

Im Folgenden werden die Wirkungsmechanismen des TRI für Lebertumoren dargestellt.

#### Genotoxizität durch TCA und DCA

##### -TCA

TCA war in einigen Testsystemen nicht konsistent ggf. schwach genotoxisch. Die Evidenz für einen primären genotoxischen Mechanismus bei der Entstehung der Lebertumoren ist unzureichend, jedoch könnten mögliche Risiken im Niedrigdosisbereich verbleiben [Clewell & Andersen 2004].

##### -DCA

DCA erwies sich in einigen Testsystemen als schwach genotoxisch [Moore & Harrington-Brock 2000], die verwendeten Konzentrationen waren mehrere Größenordnungen höher als die, die sich im Tierexperiment als kanzerogen erwiesen [Bull et al. 2002]. Zum Beispiel wurde in transgenen Mäusen nur nach einer Applikationsdauer von 60 Wochen und nur bei der höchsten Konzentration von 3,5 g/l eine erhöhte Mutationsfrequenz im Zielgen hervorgerufen, nach 4 und 10 Wochen noch keine. Die Autoren dieser Studie vermuten, dass DCA genotoxisch ist, aber möglicherweise nicht aufgrund einer direkten Bindung an die DNA [Leavitt et al. 1997].

#### Nicht-genotoxische Mechanismen

In Tierversuchen zeigten sich TRI [Clewell und Andersen 2004] und TCA [Parnell et al. 1986] als Promotoren von initiierten Leberfoci bei Ratten, TCA und DCA bei Mäusen [Tao et al. 2004]. DCA und TCA sind selbst komplette Leberkanzerogene bei der Maus, DCA auch bei der Ratte. DCA und TCA, nicht aber TRI, aktivieren den PPAR-alpha-Rezeptor, somit gehören beide Metaboliten in die Gruppe der Peroxisomenproliferatoren, die häufig zu Lebertumoren über einen nicht-genotoxischen Mechanismus führen. Die PPAR-Aktivierung führt zu zahlreichen Wirkungen in der Zelle, u.a. Änderungen der Expression von Wachstumsregulationsgenen, Peroxisomenproliferation und Zellproliferation. Die Zellproliferation in bestimmten Subpopulationen von veränderten Zellen und nicht die Peroxisomenproliferation wurde als wesentlich für die kanzerogene Wirkung von

PPAR-Aktivatoren erkannt [Klaunig et al. 2003], da das Ausmaß der Peroxisomenproliferation nicht mit der kanzerogenen Potenz eines Stoffs korreliert ist.

#### - TCA

An PPAR-alpha-Knock-out-Mäusen verursachte TCA keine Erhöhung des Lebergewichts im Gegensatz zu Wildtypmäusen [Laughter et al. 2004]. Untersuchungen von durch TCA entstandenen Lebertumoren zeigten, dass diese sich hinsichtlich der Inzidenz und des ras-Mutationsspektrums nicht von Spontantumoren unterschieden [Fereira-Gonzales et al. 1995]. Es liegt also für diesen Stoff keine genotoxische Wirkung, sondern eine Promotorwirkung vor, wahrscheinlich über PPAR alpha vermittelt.

#### - DCA

Die schwache genotoxische Wirkung von DCA scheint nicht zur Tumorentstehung beizutragen, da die umfangreiche Analyse von prämaligen Läsionen in der Mäuseleber ergab, dass im Konzentrationsbereich <1 g DCA/l Trinkwasser nicht-genotoxische Effekte wie negative Selektion zu den Tumoren führen [Carter et al. 2003]. Diese Annahme wurde durch eine weitere Studie an der Maus gestützt, in der Vinylcarbammat als Initiator und TCA sowie DCA als Promotoren verwendet wurden. Dabei steigerten weder DCA noch TCA die Tumorfrequenz sondern nur die Größe der Tumoren in der Leber [Bull et al. 2004].

Im Gegensatz zu TCA rief DCA sowohl in Wildtypmäusen als auch in PPARalpha-Knock-out-Mäusen ein erhöhtes Lebergewicht hervor, was auf eine PPAR-unabhängige Wirkung hindeutet [Laughter et al. 2004]. Die durch DCA hervorgerufenen Foci sind im Phänotyp und in der Replikation unterschiedlich zu denen, die durch TCA verursacht werden [Bull et al. 2002, Stauber und Bull 1997]. Die durch DCA hervorgerufenen Lebertumoren unterschieden sich hinsichtlich der Art der ras-Mutationen nicht von Spontantumoren, wohl aber hinsichtlich der Inzidenz für verschiedene Typen an ras-Mutationen [Fereira-Gonzales et al. 1995]. Dies ist ein Hinweis auf einen nicht-genotoxischen Mechanismus, der sich aber von dem von TCA unterscheidet. Als weiterer Mechanismus wurde eine Änderung der hepatischen Glucocorticoid-Rezeptor-Bindungsaffinität diskutiert, als deren Folge Metabolismus, Proliferation und Differenzierung gestört werden können. Dieser Befund wurde allerdings nur als Abstract veröffentlicht (zit. in Clewell & Andersen 2004). DCA hemmt außerdem die Apoptose initiiertter Zellen der Mäuseleber [Snyder et al. 1995].

#### -Beitrag von DCA zu den durch TRI entstandenen Lebertumoren bei der Maus

Barton et al. (1999) machen DCA als ein Nebenmetabolit von TRI, der in geringen Konzentrationen entsteht, für die Leberkanzerogenität von TRI nicht verantwortlich. Bei 0,05 mg DCA/l Trinkwasser (ca. 8 mg/kg KG) war die Multiplizität von Lebertumoren bei Mäusen zwar erhöht, es trat jedoch keine signifikant erhöhte Tumorzinzenz auf [DeAngelo et al. 1999]. Danach können aber auch geringe Dosen DCA wirksam sein. Einige der durch TRI induzierten Lebertumoren bei der B6C3F<sub>1</sub>-Maus wiesen eine ähnliche Immunreaktivität wie die durch DCA verursachten auf. Damit ist ein Beitrag von DCA an der Genese der Mauselebertumoren anzunehmen [Bull et al. 2002].

Insgesamt ist aufgrund der Datenlage ein genotoxischer Mechanismus bei niedrigen Konzentrationen von TRI eher unwahrscheinlich.

### **Speziesunterschiede - Toxikokinetik**

Für die weitere Bewertung der Lebertumoren ist wesentlich, dass TRI nur in der Maus, nicht aber in der Ratte, diese Tumoren verursachte. Folgende Befunde können diese Ergebnisse erklären:

#### **-TCA**

Nach Gabe von 1000 mg TRI/kg KG war bei Mäusen der Plasmaspiegel an TCA 5-10 mal höher als bei Ratten. TCA war kanzerogen bei Mäusen nach Gabe von 140 mg/kg KG während es bei Ratten bei 378 mg/kg KG keine Lebertumoren hervorrief. Weiterhin nimmt die Plasmabindung von TCA in der Reihe Mensch > Ratte > Maus ab. Das Verhältnis von im Blut ungebundenem und damit für Hepatozyten verfügbarem TCA bei gleicher externer Konzentration ist bei den drei Spezies etwa 1 : 4 : 5 [Lumpkin et al. 2003].

#### **-DCA**

DCA dagegen verursachte Lebertumoren bei Mäusen [Daniel et al. 1992] und Ratten [DeAngelo et al. 1996] nach Gabe von 93 bzw. 40,2 mg/kg KG. Die Plasmaspiegel von DCA nach Gabe ähnlicher Dosen von TRI sind bei der Ratte unter der Nachweisgrenze und bei der Maus im Bereich 2-6 mg/l. Diese gemessenen Konzentrationen sind jedoch wegen der Bildung von DCA aus TCA bei der Aufarbeitung zu hoch und spiegeln wohl lediglich die höhere Belastung der Maus mit TCA wieder. Eine Studie mit verfeinerter Analytik ergab, dass selbst bei Mäusen bei Gabe von 1000 mg TRI/kg KG kein DCA im Vollblut nachweisbar war (Nachweisgrenze 1,9 µM = 220 µg DCA/l). Die Autoren erklärten dies mit der schnellen Verstoffwechslung in der Leber (first-pass-Effekt), so dass praktisch kein DCA den Blutstrom in messbaren Mengen erreicht, was aber nicht bedeutet, dass kein DCA gebildet wird [Merdink et al. 1998].

Bei Ratten wurde nach oraler Gabe von 2000 mg TRI/kg KG mit weiter verbesserter Methodik 2 h p.a. ca 40 µg DCA/l Blut, in der Leber 17,2 µg DCA/l und in der Niere 262 µg DCA/l gemessen [Delinsky et al. 2005].

Die DCA-Plasmaspiegel bei Probanden nach 4 h Exposition gegen 100 ml TRI/m<sup>3</sup> lagen im Bereich 4 (Nachweisgrenze) - 12 µg/l. DCA konnte nur bei 3 von 9 männlichen und 2 von 8 weiblichen Probanden nachgewiesen werden. Die Blutkonzentration von TCA lag um den Faktor 1000 höher [Fisher et al. 1998].

Die quantitativen Unterschiede bei der Bildung von TCA könnten erklären, warum TRI bei der Maus, nicht aber bei Ratten Lebertumoren verursacht. Speziesunterschiede bei der Bildung von DCA sind unklar, da eine Studie mit sensitiver DCA-Analytik bei Mäusen fehlt. Aufgrund der Daten aus den Kanzerogenitätsversuchen mit DCA scheinen Ratten eher empfindlicher als Mäuse zu sein, wobei aber unklar ist, ob dies auf toxikokinetischen Unterschieden beruht.

### **Speziesunterschiede - Toxikodynamik**

Humanhepatozyten sind gegenüber der mitogenen Wirkung (Induktion der DNA-Synthese) von TCA refraktär. Die Apoptose blieb unbeeinflusst [Smith et al. 2005].

Für DCA liegen keine Daten zu toxikodynamischen Speziesunterschieden vor. Nach Carter et al. (2003) sind die entstandenen Lebertumoren bei der männlichen B6C3F<sub>1</sub>-

Maus aus Spontanläsionen entstanden, die bei diesem Stamm zu einer hohen Inzidenz von altersabhängigen Lebertumoren führen. Insofern sind Daten zur Entstehung von Lebertumoren bei diesem Stamm nur sehr eingeschränkt für eine quantitative Übertragung auf den Menschen brauchbar. Für die Ratte liegen keine entsprechenden Untersuchungen zu toxikodynamischen Speziesunterschieden vor.

### **Fazit - Lebertumoren**

Auf Basis der Lebertumoren bei B6C3F<sub>1</sub>-Mäusen und der TCA-Spiegel sind Risikoextrapolationen nicht sinnvoll.

Bei DCA scheint ein anderer Mechanismus zur Tumorentstehung als bei TCA wirksam zu sein. Es ist jedoch auch hier (bei geringen Dosen) von einem nicht-genotoxischen Wirkmechanismus auszugehen und eine lineare Extrapolation ist damit nicht sinnvoll. Zudem besteht ein grundsätzlicher Unterschied hinsichtlich der Spontanumorraten in der Leber zwischen der männlichen B6C3F<sub>1</sub>-Maus und dem Menschen. Weiterhin kann der Anteil an DCA-abhängigen Tumoren bei der B6C3F<sub>1</sub>-Maus derzeit nicht quantifiziert werden.

Danach bringen die von den Lebertumoren für Mäuse und der Belastung mit TCA als Hauptparameter ausgehenden Risikoextrapolationen eine Risikoüberschätzung mit sich, deren Ausmaß nicht quantifiziert werden kann. Relevanter wäre eine Risikoschätzung über die DCA-Belastung, aber die Speziesübertragung ist aufgrund der derzeit unsicheren Daten zur Toxikokinetik von DCA bei Versuchstieren und dem Menschen sehr problematisch. Ein PBPK-Modell hierfür existiert nicht.

Aus der 100-Wochen-Studie an F344-Ratten [DeAngelo et al. 1996] ist ein NOEL bezüglich proliferativer Läsionen in der Leber (hyperplastische Noduli, Adenome, Karzinome) von 0,05 g DCA/l Trinwasser (3,6 mg/kg KG) ableitbar. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung ist deutlich nichtlinear: Dosen in mg DCA/kg KG und d zu Tumoren in %: 0/3, 3,6/0, 40,2/24,1, 139/28,6. Es scheint insoweit gerechtfertigt 3,6 mg DCA/kg KG für die Ratte als nicht leberkanzerogen anzusehen.

Es ist derzeit nicht möglich, diese Dosis auf den Menschen zu übertragen, da nicht bekannt ist in welchem Ausmaß DCA aus TRI gebildet wird. Als Hinweis auf eine mögliche Größenordnung der DCA-Bildung kann auf die Ergebnisse von Fisher et al. (1998) hingewiesen werden, wonach die Blutkonzentration von TCA 1000mal höher war als die von DCA. Dazu muss berücksichtigt werden, dass DCA sowohl in vivo als auch in vitro aus TCA entstehen kann. Die abgeschätzten Konzentrationen von DCA sind daher eher zu hoch.

## **4 Non-Hodgkin-Lymphom**

Aufgrund der vorhandenen Daten sind weitergehende Betrachtungen eines Wirkungsmechanismus nicht möglich. Untersuchungen zur Entwicklung des Non-Hodgkin-Lymphoms zeigten allerdings, dass Varianten einzelner DNS-Bausteine (Einzelnukleotid-Polymorphismen), die die Gene für den Tumornekrosefaktor (TNF) beziehungsweise Interleukin 10 (IL10) betreffen, ein erhöhtes individuelles Risiko mit sich bringen, an Non-Hodgkin-Lymphom zu erkranken [Rothmann et al., 2006]. Danach erhöht sich bei Trägern des seltenen Polymorphismus im TNF-Gen das

Erkrankungsrisiko um 29 Prozent. Liegt eine Kombination beider Genvarianten in TNF und IL10 vor, so kann dies zu einer Verdopplung des individuellen Erkrankungsrisikos führen. Ob beim Vorliegen dieser Polymorphismen auch eine höhere Empfindlichkeit gegenüber TRI-Expositionen gegeben ist, ist nicht bekannt.

## Literatur

- [1] Aitio A, Pekari K, Jarvisalo J (1984) Skin absorption as a source of error in biological monitoring. *Scand J Work Environ Health* 10: 317-320
- [2] Anttila A, Pukkala E, Sallmen M, Hernberg S, Hemminki K. (1995) Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons. *J Occup Environ Med*; 37: 797–806
- [3] Axelson O, Selden A, Andersson K, Hogstedt C. (1994) Updated and expanded Swedish cohort study on trichloroethylene and cancer risk. *J Occup Med* 36: 556–562
- [4] Barton HA, Bull R, Schultz I, Andersen ME (1999) Dichloroacetate (DCA) dosimetry: Interpreting DCA-induced liver cancer dose response and the potential for DCA to contribute to trichloroethylene-induced liver cancers. *Toxicol Lett* 106: 9-21.
- [5] Brüning T, Pesch B, Wiesenhutter B, Rabstein S, Lammert M, Baumüller A, Bolt HM (2003) Renal cell cancer risk and occupational exposure to trichloroethylene: results of a consecutive case-control study in Arnsherg, Germany. *Am J Ind Med* 43: 274-85.
- [6] Bull RJ, Orner GA, Cheng RS, Stillwell L, et al. (2002) Contribution of dichloroacetate and trichloroacetate to liver tumor induction in mice by trichloroethylene. *Toxicol Appl Pharmacol* 182: 55-65
- [7] Bull RJ, Sasser LB, Lei XC (2004) Interactions in the tumor-promoting activity of carbon tetrachloride, trichloroacetate, and dichloroacetate in the liver of male B6C3F1 mice. *Toxicology* 199: 169-183
- [8] Carter JH, Carter HW, Deddens JA, Hurst BM, et al. (2003) A 2-year dose-response study of lesion sequences during hepatocellular carcinogenesis in the male B6C3F1 mouse given the drinking water chemical dichloroacetic acid. *Environ Health Perspect* 111: 53-64
- [9] Charbotel B, Fevotte J, Hours M, Martin JL, Bergeret A (2006) Renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. 28<sup>th</sup> International Congress on Occupational Health, Milan, Italy June 11-16, 2006, Book of Abstracts, pp. 239-240 [ID 1159]
- [10] Clewell HJ, Andersen ME (2004) Applying mode of action and pharmacokinetic considerations in contemporary cancer risk assessments: An example with trichloroethylene. *Crit Rev Toxicol.* 34: 385-445
- [11] Daniel FB, DeAngelo AB, Stober JA, Olson GR, Page NP (1992) Hepatocarcinogenicity of chloral hydrate, 2-chloroacetaldehyde, and dichloroacetic acid in the male B6C3F1 mouse. *Fundam Appl Toxicol.* 19: 159-68.



- [12] DeAngelo AB, Daniel FB, Most BM, Olson GR (1996) The carcinogenicity of dichloroacetic acid in the male Fischer 344 rat. *Toxicology* 114: 207-221
- [13] DeAngelo AB, George MB, House DE (1999) Hepatocarcinogenicity in the male B6C3F1 mouse following a lifetime exposure to dichloroacetic acid in the drinking water: dose-response determination and modes of action. *J Toxicol Environ Health A*, 58: 485-507
- [14] DFG (2001) 1,1,1-Trichlorethan. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 32. Lieferung, VCH-Wiley, Weinheim
- [15] Delinsky AD, Delinsky DC, Muralidhara S, Fisher JW, et al. (2005) Analysis of dichloroacetic acid in rat blood and tissues by hydrophilic interaction liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 19: 1075-1083
- [16] Dow J, Green T. (2000) Trichloroethylene induced vitamin B12 and folate deficiency leads to increased formic acid excretion in the rat. *Toxicology*; 146: 123-136
- [17] Ferreira-Gonzales A et al. (1995) Ras oncogene activation during hepatocarcinogenesis in B6C3F1 male mice by dichloroacetic and trichloroacetic acids. *Carcinogenesis* 16: 495-500
- [18] Fisher JW, Mahle D, Abbas R (1998) A human physiologically based pharmacokinetic model for trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetic acid and free trichloroethanol. *Toxicol Apl Pharmacol* 152: 339-359
- [19] Green T, Dow J, Foster JR, Hext PM (1998) Formic acid excretion in rats exposed to trichloroethylene: a possible explanation for renal toxicity in long-term studies. *Toxicology* 127: 39-47
- [20] Green T, Dow J, Foster F (2003) Increased formic acid excretion and the development of kidney toxicity in rats following chronic dosing with trichloroethanol, a major metabolite of trichloroethylene. *Toxicology*; 191: 109-119
- [21] Green T, Dow J, Ong CN, Ng V, Ong HY, Zhuang ZX, Yang XF, Bloemen L (2004) Biological monitoring of kidney function among workers occupationally exposed to trichloroethylene. *Occup Environ Med* 61: 312-317
- [22] Greim H (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen) der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Trichlorethen. 22. Lieferung 1996. Wiley-VCH, Weinheim (1996)
- [23] Hansen J, Raaschou-Nielsen O, Christensen JM, Johansen I, McLaughlin JK, Lipworth L, Blot WJ, Olsen JH. (2001) Cancer incidence among Danish workers exposed to trichloroethylene. *J Occup Environ Med* 43 133-139.
- [24] Hemmingsson T, Lundberg I, Romelsjo A, Alfredsson L (1997) Alcoholism in social classes and occupations in Sweden. *Int J Epidemiol* 26: 584-591
- [25] Henschler D, Vamvakas S, Lammert M, Dekant W, Kraus B, Thomas B, Ulm K. (1995) Increased incidence of renal cell tumors in a cohort of cardboard workers exposed to trichloroethene. *Arch Toxicol*; 69: 291-298

- [26] Kezic S, Monster AC, Krüse J, Verberk MM (2000) Skin absorption of some vaporous solvents in volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 73: 415—422
- [27] Kezic S, Monster AC, van de Gevel IA, Kruse J, Opdam JJ, Verberk MM (2001) Dermal absorption of neat liquid solvents on brief exposures in volunteers. *AIHAJ* 62: 12--18
- [28] Krebs in Deutschland. 4. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Saarbrücken, 2004. <http://www.rki.de/KREBS>
- [29] Laughter AR, Dunn CS, Swanson CL, Howroyd P, Cattley RC, Corton JC (2004) Role of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) in responses to trichloroethylene and metabolites, trichloroacetate and dichloroacetate in mouse liver. *Toxicology* 201: 83-98
- [30] Leavitt SA, DeAngelo Ab, George MH, Ross JA (1997) Assessment of the mutagenicity of dichloroacetic acid in lacI transgenic B6C3F1 mouse liver. *Carcinogenesis* 18: 2101-2106
- [31] Lumpkin MH, Bruckner JV, Campbell JL, Dallas CE, White CA, Fisher JW (2003) Plasma binding of trichloroacetic acid in mice, rats, and humans under cancer bioassay and environmental exposure conditions. *Drug Metab Dispos* 31: 1203-1207
- [32] Maltoni C, Lefemine G, Cotti G, Perino G (1988) Long-term carcinogenicity bioassays on trichloroethylene administered by inhalation to Sprague-Dawley rats and Swiss and B6C3F1 mice. *Ann N Y Acad Sci* 534: 316-342
- [33] Merdink JL, Gonzalez-Leon A, Bull RJ, Schultz IR (1998) The extent of dichloroacetate formation from trichloroethylene, chloral hydrate, trichloroacetate, and trichloroethanol in B6C3F1 mice. *Toxicol Sci* 45: 33-41
- [34] Moore MM, Harrington-Brock K (2000) Mutagenicity of trichloroethylene and its metabolites: implications for the risk assessment of trichloroethylene. *Environ Health Perspect.* 108, Suppl 2: 215-23.
- [35] Morgan DL, Cooper SW, Carlock DL, et al. (1991) Dermal absorption of neat and aqueous volatile organic chemicals in the Fischer 344 rat. *Environ Res* 55: 51-63
- [36] Parnell MJ, Koller LD, Exon JH, Arnzen JM (1986) Trichloroacetic acid effects on rat liver peroxisomes and enzyme-altered foci. *Environ Health Perspect.* 69: 73-9
- [37] Petersen PE (1989) Smoking, alcohol consumption and dental health behavior among 25-44-year-old Danes. *Scand J Dental Res.* 97: 422-431
- [38] Rothman N, Skibola, CF, Wang SS et al. (2006) Genetic variation in TNF and IL10 and risk of non-Hodgkin lymphoma: a report from the InterLymph Consortium. *Lancet Oncology* 7, 27-38
- [39] Smith DJ, Pu X, Kamendulis LM, Klaunig JE. (2005) Comparative effects of trichloroacetic acid on rodent and human hepatocytes: role of peroxisome proliferator activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ). *Toxicol Sci* 84, Suppl. 1: 155, abstr no 760

- [40] Snyder RD, Pullmann J, Carter JH, et al. (1995) In vivo administration of dichloroacetic acid suppresses spontaneous apoptosis in murine hepatocytes. *Cancer Res* 55: 3702-3705
- [41] Stauber AJ, Bull RJ (1997) Differences in phenotype and cell replicative behavior of hepatic tumors induced by dichloroacetate (DCA) and trichloroacetate (TCA). *Toxicol Appl Pharmacol* 144: 235-246
- [42] Tao L, Li Y, Kramer PM, Wang W, Pereira MA. (2004) Hypomethylation of DNA and the insulin-like growth factor-II gene in dichloroacetic and trichloroacetic acid-promoted mouse liver tumors *Toxicology*. 196: 127-36
- [43] Vamvakas S, Brüning T, Thomasson B, Lammert M, Baumüller A, Bolt HM, Dekant W, Birner G, Henschler D, Ulm K (1998) Renal cell cancer correlated with occupational exposure to trichloroethene. *J Cancer Res Clin Oncol.*;124(7):374-82.
- [44] WHO (World Health Organization): WHO Statistical Information System (WHOSIS). WHO Mortality Data Base. Global Programme on Evidence for Health Policy Assessing Health Needs: Epidemiology and Burden of Disease Unit. Genf: World Health Organization. Last updated September 2003. <http://www3.who.int/whosis/menu.cfm>
- [45] Zhao Y, Krisnadasan A, Kennedy N, Morgenstern H, Ritz B (2005) Estimated effects of solvents and mineral oils on cancer incidence and mortality in a cohort of aerospace workers. *Am J Ind Med* 48: 249-258

## **Anhang 2 zu Trichlorethen (Trichlorethylen, TRI) 2006**

### **Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen**

TRI steht im Anhang V Nr. 1 (Liste der Gefahrstoffe) der Gefahrstoffverordnung [1]. Nach § 16 Abs.1 Gefahrstoffverordnung hat der Arbeitgeber arbeitsmedizinische Untersuchungen zu veranlassen, wenn bei Tätigkeiten mit den in Anhang V Nr. 1 genannten Gefahrstoffen der Arbeitsplatzgrenzwert nicht eingehalten wird und nach § 16 Abs. 3 anzubieten bei allen Tätigkeiten mit den in Anhang V Nr. 1 genannten Gefahrstoffen, wenn eine Exposition besteht.

In den „Begründungen für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung nach der Gefahrstoffverordnung“ des Ausschusses für Gefahrstoffe wurde die nephrotoxische neben der neuro- und hepatotoxischen Wirkung von TRI betrachtet und als Auslösekriterium für die Pflichtuntersuchung unter Berücksichtigung von Gefährdungspotenzial, verfügbaren diagnostischen Methoden und des präventiven Potenzials die Nichteinhaltung eines arbeitsmedizinisch begründeten stoffspezifischen Wertes von 160 mg/m<sup>3</sup> (30 ppm) angegeben [2].

In den Begründungspapieren erfolgt zur Früherkennung von nephrotoxischen Wirkungen der Hinweis auf die Bestimmung von alpha 1-Mikroglobulin als Biomarker für eine tubuläre Schädigung, ggf. ergänzt durch Albumin, Transferrin, N-Acetyl-β-D Glucosaminidase (NAG) und die Sodumdodecylsulfat-Polyacrylamidgelelektrophorese (SDS-PAGE).

Im berufsgenossenschaftlichen Grundsatz G 14 „Trichlorethen“ wird seit 1998 bei der Erst- und Nachuntersuchung die Bestimmung von alpha 1-Mikroglobulin im Harn empfohlen und die Sonographie der Nieren empfohlen [3].

### **Daten aus arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen:**

Eine Betrachtung der Untersuchungsdaten der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen in Abhängigkeit von der Expositionshöhe ist nicht möglich, da die Ergebnisse der Vorsorgeuntersuchungen nur grob von den Berufsgenossenschaften erfasst wurden:

Aus der Statistik der Landesverbände der gewerblichen Berufsgenossenschaften über die im Jahr 2002 von ermächtigten Ärzten durchgeführten arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen [3] geht lediglich hervor, dass

im Jahr 2002 2139 Untersuchungen nach G14 (Trichlorethylen) durchgeführt wurden,

davon 443 Erstuntersuchungen

und 1696 Nachuntersuchungen.

Bei den Nachuntersuchungen wurden

84mal gesundheitliche Bedenken unter bestimmten Voraussetzungen

5 mal befristete gesundheitliche Bedenken und

4 mal dauernde gesundheitliche Bedenken ausgesprochen.

Ob gesundheitliche Bedenken auf Grund einer Nierenschädigung ausgesprochen wurden, kann den Daten nicht entnommen werden.

### **Handlungsbedarf**

- Vor dem Hintergrund des Erkenntnisgewinns über das präventive Potenzial unter anderem der Bestimmung von alpha 1-Mikroglobulin zur Früherkennung tubulärer Schäden im Niedrig-Dosis-Bereich sind epidemiologische Studien zu initiieren, die Expositionsdaten (Air-/Biomonitoring) und Befunde der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen bezüglich Dosis-Wirkungs-Beziehungen auswerten.
- Die Begründung der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchung [2] ist hinsichtlich des diagnostischen und präventiven Potenzials bei dem neu festgelegten risikobasierten Grenzwert für TRI zu überprüfen.
- Ergibt sich auf Grund der Überarbeitung der Begründungspapiere für die arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung oder aus epidemiologischen Studien neue Erkenntnisse zum präventiven Potenzial oder diagnostischen Methoden ein vom AGW abweichender Wert für die arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung, so sollte TRI aus der Liste Anhang V Nr. 1 (Liste der Gefahrstoffe) der Gefahrstoffverordnung gestrichen und in Anhang V Nr. 2 (Liste der Tätigkeiten) aufgenommen werden.

### **Quellen:**

- [1] Verordnung zum Schutz vor Gefahrstoffen (Gefahrstoffverordnung – GefStofV) Vom 23. Dezember 2004 (BGBl. I S 3758), geändert durch Artikel 2 der Verordnung vom 23. Dezember 2004 (BGBl. I S 3855) , in Kraft getreten am 1. Januar 2005
- [2] Begründungen für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung nach der Gefahrstoffverordnung. Ausschuss für Gefahrstoffe – AGS Geschäftsführung – BAuA – [www.baua.de](http://www.baua.de) – 21.11.2003
- [3] Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (Hrsg.): Berufsgenossenschaftliche Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen. Genter Verlag, Stuttgart 2004
- [4] Ausschuss Arbeitsmedizin des HVBG