



Science For A Better Life

Erfahrungen bei Ableitung von stoffspezifischen Expositions-Risiko-Beziehungen

12. November 2012 – Dr. Gisela Stropp – AGS Publik



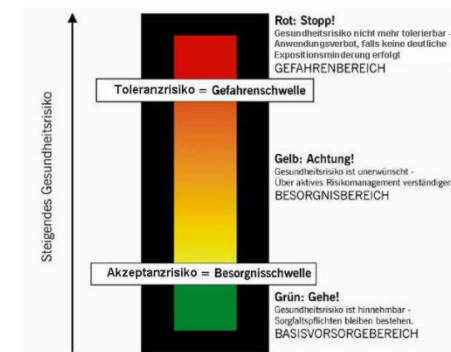
Agenda

- Hintergründe – was ist zu beachten?
- Beispiele
- Quintessenz – gibt es typische Szenarien?
- Zusammenfassung

Hintergründe – was ist zu beachten

Eine Expositions-Risiko-Beziehung (ERB)

- bezieht sich auf den Endpunkt
Kanzeroogenität




Zu beachten:

- Es gibt verschiedene Mechanismen der Krebsentstehung

Kanzerogenität – Mechanismen



Verschiedenen Mechanismen der Krebsentstehung



als Folge einer Schädigung des Erbgutes 		
„one hit“-Theorie als Grundannahme		
Keine Wirkschwelle		
=> Lineare Extrapolation als konservativer Ansatz		
=> ERB*		

* ERB = Expositions-Risiko-Beziehung

Kanzerogenität – Mechanismen





Verschiedenen Mechanismen der Krebsentstehung

als Folge einer Schädigung des Erbgutes 		als Folge sonstiger toxischer Effekte 
„one hit“-Theorie als Grundannahme		Dosisabhängigkeit
Keine Wirkschwelle		Wirkschwelle
=> Lineare Extrapolation		=> Grenzwertableitung nach AGW-Konzept; ggf. zusätzlicher Extrapolationsfaktor
=> ERB		=> AGW

Kanzerogenität – Mechanismen



Verschiedenen Mechanismen der Krebsentstehung

als Folge einer Schädigung des Erbgutes	  „gemischter“ Mechanismus	als Folge sonstiger toxischer Effekte
„one hit“-Theorie als Grundannahme	Kombinierte Mechanismen; Verstärkereffekte	Dosisabhängigkeit
Keine Wirkschwelle	z.B. „Knickfunktion“	Wirkschwelle
=> Lineare Extrapolation	=> Sublineare Extrapolation	=> Grenzwertableitung nach AGW-Konzept
=> ERB		=> AGW

Kanzerogenität – Humandaten vs. Tierversuch



Daten Kanzerogenität Tier



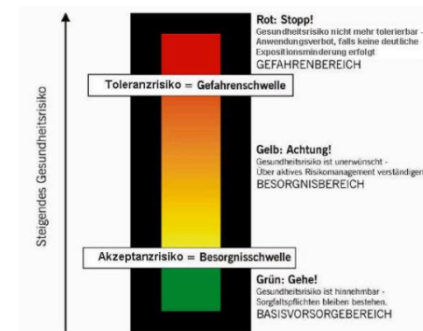
Daten Kanzerogenität Mensch



Evidenz

Dosis-Wirkungsbeziehung

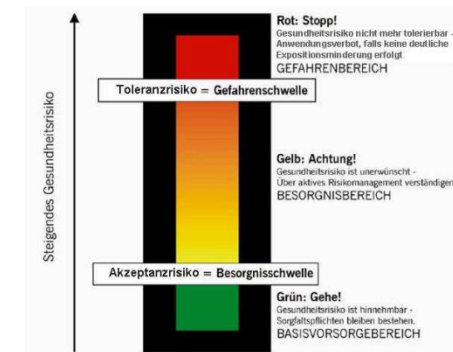
Startpunkt für eine ERB: belastbarste Daten mit Dosis-Wirkungsbeziehung (Tier und/oder Mensch)



Kanzerogenität vs. Sonstige Toxizität

Eine Expositions-Risiko-Beziehung

- bezieht sich auf den Endpunkt Kanzerogenität



aber

- auch die nicht-krebserzeugende Wirkung ist für den Arbeitsschutz zu beachten
- und könnte ggf. bezogen auf die obere „Abschneidung“ relevanter als die krebserzeugende Wirkung sein

Kanzerogenität vs. Sonstige Toxizität



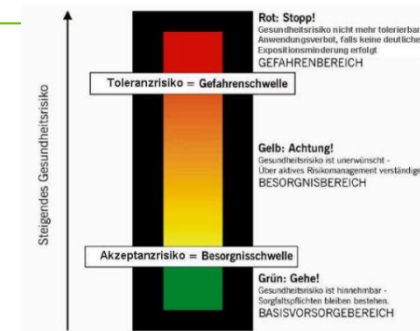
Bewertung der Kanzerogenität



Bewertung der sonstigen Toxizität



Vergleich der Wirkstärke/“Schwelle“

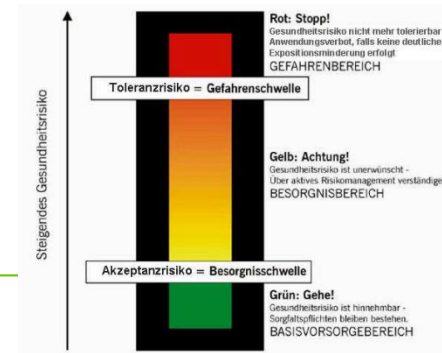


Beispiele



Stoff	MAK	EU-CLP	AGW oder ERB?	Erläuterung
Benzol	1	1A	ERB	Lineare Extrapolation Mensch
1,3-Butadien	1	1A	ERB	Lineare Extrapolation Mensch
→ Trichlorethylen	1	1B	ERB	Sublinearer Verlauf, Human; Verstärkung durch toxische Nierenschädigung
→ Acrylamid	2	1B	ERB	Lineare Extrapolation Tier; Neurotoxizität! (unterhalb Toleranzkonzentration)
Acrylnitril	2	1B	ERB	Lineare Extrapolation Tier
Epichlorhydrin	2	1B	ERB	Lineare Extrapolation Tier
Ethylenoxid	2	1B	ERB	Lineare Extrapolation Tier, Verlauf im unteren Dosisbereich evtl. sublinear? Hinweis auf laufende Studien
→ Methylendianilin (MDA)	2	1B	ERB	Lineare Extrapolation Tier, Hinweise auf sublinearen Verlauf nicht ausreichend belegt
→ p-Dichlorbenzol	2	2	AGW	Lineare Extrapolation als Plausibilitätsprüfung; zusätzlicher Extrapolationsfaktor
→ Naphthalin	2	2	AGW	Reizeffekte am Atemtrakt (Tier) als empfindlichster Effekt

MDA



Einstufungen: EU CLP: **K1B, M2**

Tierversuch: Tumoren an Leber und Schilddrüse

Humandaten: keine Daten zur Kanzerogenität verfügbar

Mechanismus: unklar; Beitrag Genotoxizität? Zytotoxizität?

Nicht-krebserzeugende Wirkung: an Leber und Schilddrüse

=> „AGW“ 1 mg/m³

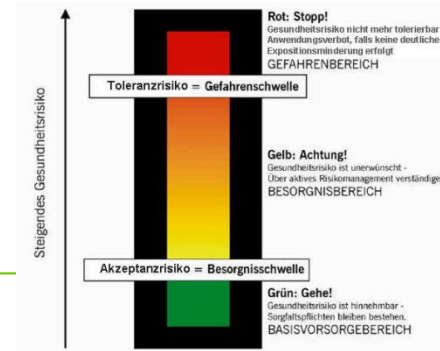
ERB-Ableitung: lineare Extrapolation (Hinweise auf sublinearen Verlauf nicht ausreichend belegt), Basis Tierversuch (Lebertumoren Ratte)

► **Expositionsbedingtes Arbeitslebenszeit-Krebsrisiko (vgl. BekGS 910):**

4 : 1000 0,7 mg/m³

4 : 10 000 0,07 mg/m³

Acrylamid



Einstufungen: EU CLP: **K1B, M1B**

Tierversuch: Tumoren an diversen Organen (z.B. Brust, Schilddrüse, ZNS)

Humandaten: keine Daten zur Kanzerogenität verfügbar (aber
nervenschädigende Wirkung)

Mechanismus: unklar; gentoxische Metabolite,

Nicht-krebserzeugende Wirkung: Nervenschädigung => „AGW“ 0,15 mg/m³

ERB-Ableitung: lineare Extrapolation, Basis Tierversuch (Brusttumoren
Ratte)

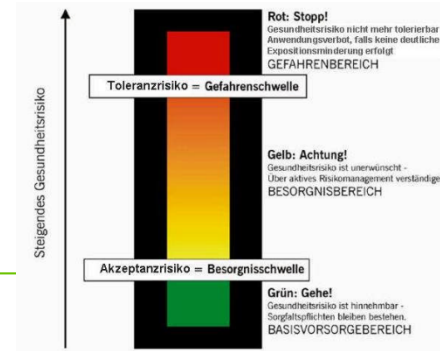
► Expositionsbedingtes Arbeitslebenszeit-Krebsrisiko (vgl. BekGS 910):

4 : 1000 0,7 mg/m³ => nicht in BekGS 910 übernommen

4 : 10 000 0,07 mg/m³

Aber: Schutz vor Neurotoxizität: 0,15 mg/m³

Trichlorethylen



Einstufungen: EU CLP: **K1B, M2**

Tierversuch: Nierentumoren

Humandaten: Nierentumoren (Leber und Lymphom)

Mechanismus: toxische Nierenschädigung verstärkt Tumorbildung

Nicht-krebserzeugende Wirkung: Nierenschädigung => „AGW“ 6 ppm

ERB-Ableitung: lineare Extrapolation mit Modifikation (sublinearer Verlauf)
für Beitrag Nierenschädigung, Basis Humandaten

► **Expositionsbedingtes Arbeitslebenszeit-Krebsrisiko (vgl. BekGS 910):**

4 : 1000 11 ppm

4 : 10 000 6 ppm

Naphthalin



Einstufungen: EU CLP: **K2 („Verdachtsstoff“)**

Tierversuch: Tumore im Nasengewebe

Humandaten: keine Daten zur Kanzerogenität verfügbar

Mechanismus: chronische Entzündungsreaktion, Zellproliferation

Nicht-krebserzeugende Wirkung: lokale Effekte, Entzündungsreaktion

**ERB-Ableitung: nicht erforderlich, da Mechanismus „sonstige Toxizität“;
(ERB als Plausibilitätsprüfung; AGW liegt unter
Akzeptanzrisiko)**

► AGW 0,1 ppm

p-Dichlorbenzol



Einstufungen: EU CLP: **K2 („Verdachtsstoff“)**

Tierversuch: Relevanz von Tumoren unklar (z.B. Nierentumoren spezies-spezifisch und Lebertumoren)

Humandaten: keine Daten zur Kanzerogenität verfügbar

Mechanismus: unklar; Gentoxizität fraglich

Nicht-krebserzeugende Wirkung: Leberschädigung, lokale Effekte am Atemtrakt => „AGW“ 10 ppm

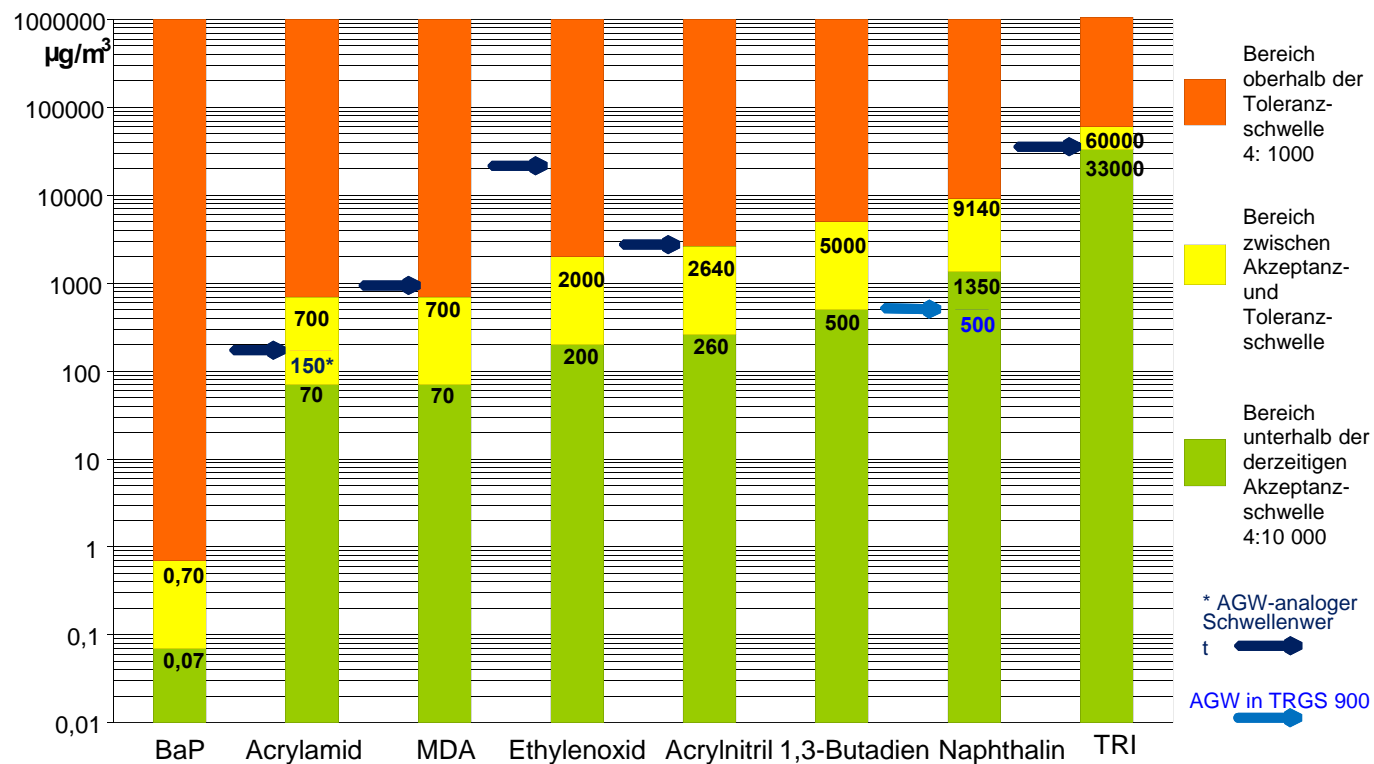
**ERB-Ableitung: nicht erforderlich, da Mechanismus „sonstige Toxizität“;
(ERB als Plausibilitätsprüfung bzw. zusätzlicher Extrapolationsfaktor bei Schwellenmechanismus)**

▶ AGW: 1 ppm



Quintessenz – gibt es typische Szenarien?

Grafische Darstellung verschiedener Toleranz- und Akzeptanz-Konzentrationen in den „Ampelfarben“

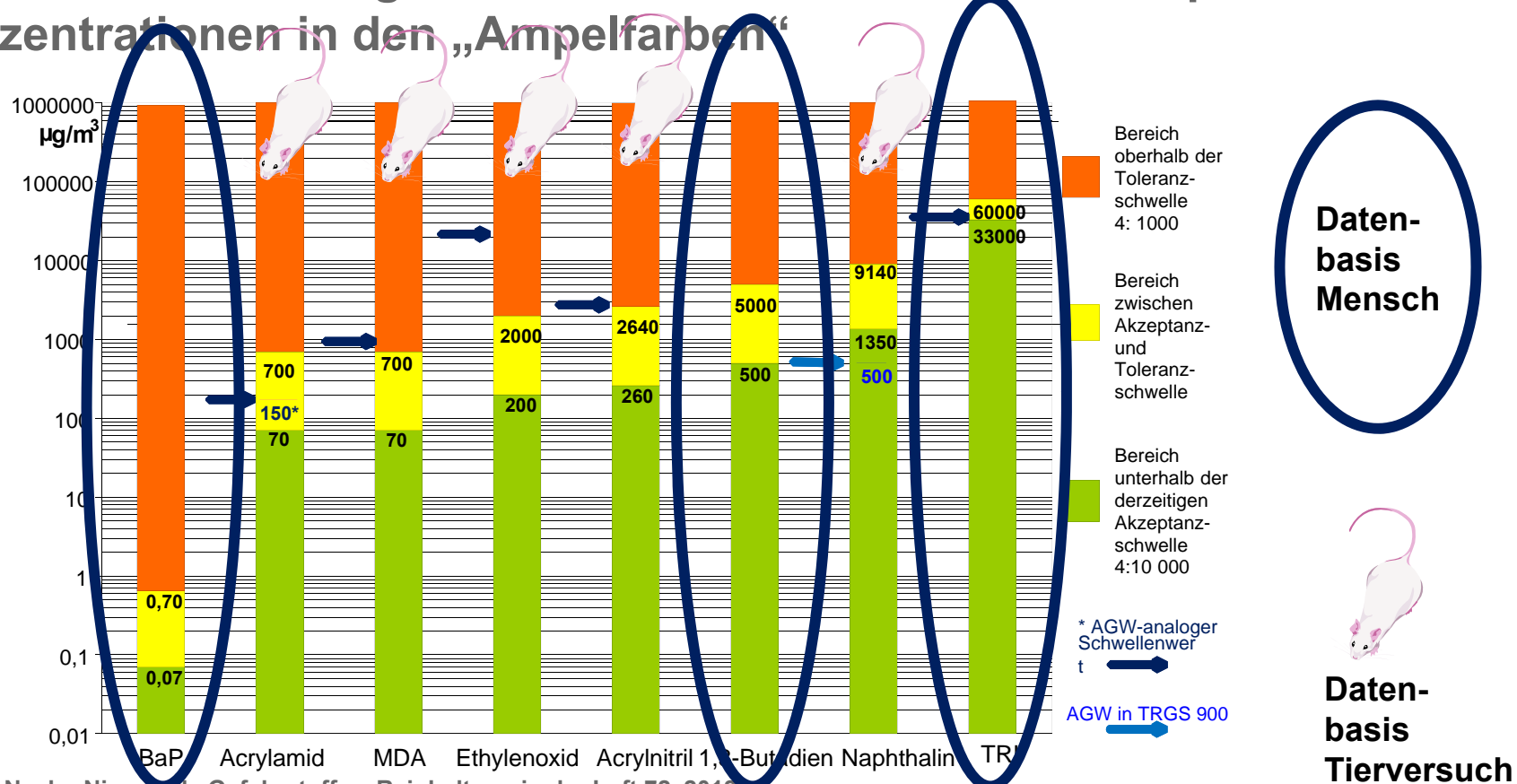


Nach : Nies et al., Gefahrstoffe – Reinhaltung in der Luft 72, 2012
Stand: Oktober 2011 (BaP: Benzo[a]pyren, MDA: 4,4'-Methyldianilin, TRI: Trichlorethylen)



Quintessenz – gibt es typische Szenarien?

Grafische Darstellung verschiedener Toleranz- und Akzeptanz-Konzentrationen in den „Ampelfarben“



Nach : Nies et al., Gefahrstoffe – Reinhaltung in der Luft 72, 2012
Stand: Oktober 2011 (BaP: Benzo[a]pyren, MDA: 4,4'-Methyldianilin, TRI: Trichlorethylen)

Quintessenz – gibt es typische Szenarien?



- Startpunkt: Daten aus Tierversuchen und/oder Epidemiologie
- Informationen zum Mechanismus der krebserzeugenden Wirkung haben großes Gewicht
 - Lineare Extrapolation als „Default“
 - Sublineare Extrapolation wenn die Datenlage das begründet
 - „AGW“
- Die „sonstige Toxizität“ kann für die obere „Abschneidung“ praktisch bedeutsamer sein als die krebserzeugende Wirkung
- Kernfrage: was ist das vorherrschende Wirkprinzip?
 - die verfügbare Datenlage lässt eine eindeutige Antwort oft nicht zu
 - für einige Stoffe wurde ein AGW anstelle einer ERB aufgestellt

Quintessenz – gibt es typische Szenarien?



- Umgang mit Unsicherheiten:
 - Übertragung tierexperimenteller Daten auf den Menschen
 - Extrapolation auf niedrigere Risikohöhen
 - Minimalkriterien für eine Bewertung und Risikoquantifizierung:
 - die Datenlage variiert deutlich; nicht immer ist die Ableitung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung möglich (Bsp. Holzstaub)

Quintessenz – gibt es typische Szenarien?



➤ Weitere Aspekte:

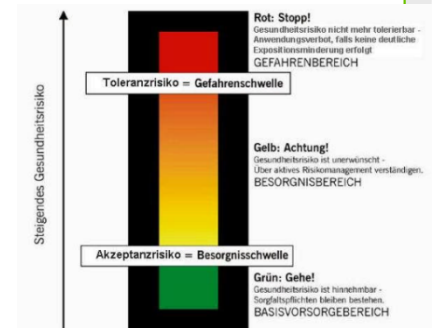
- Spitzenbegrenzung ERB – abhängig vom Mechanismus:
 - Vgl. Leitfaden Bek910
 - Im Regelfall keine spezifische Bewertung => Standardfaktor 8
 - Falls Expositionsspitzen das vorherrschende Wirkprinzip sind: reduzierter Faktor
- Spitzenbegrenzung „AGW“ – abhängig vom Mechanismus
 - Vgl. TRGS 900

- Hinweis: Die Methodik ist nicht dafür vorgesehen, tatsächliche Häufigkeiten von Krebserkrankungen für eine reale Arbeitsplatzsituation zu berechnen

Zusammenfassung



- Einheitliche und transparente Methodik verfügbar (Leitfaden Bek910; wird derzeit überarbeitet)
 - Kernaspekt: vorherrschendes Wirkprinzip
 - Herausforderung: Minimalkriterien vs. Verfügbare Datenlage
 - Ausreichende Flexibilität
 - Dokumentation von Unsicherheiten in der Bewertung
- Vergleichbarkeit
 - konsistentes Risikoniveau
 - aber nicht immer vergleichbare Informationsdichte



=> Die Methodik ist fachlich herausfordernd, aber ausreichend flexibel und praktikabel



Science For A Better Life

Herzlichen Dank an alle
Mitglieder des UAIII und der
Arbeitskreise des UAIII

Vielen Dank für Ihr Interesse