

TEXTE

88/2015

Bewertungen für die TA Luft Nr. 5.2.7.1.1. Krebserzeugende Stoffe

TEXTE 88/2015

Projekt-Nr.: 43064
UBA-FB 02095

Bewertungen für die TA Luft Nr.5.2.7.1.1. Krebserzeugende Stoffe

von

Dr. Martin Hassauer, Dr. Fritz Kalberlah, Dr. Jens-Uwe Voß
FoBiG GmbH, Freiburg

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

Impressum

Herausgeber:

Umweltbundesamt
Wörlitzer Platz 1
06844 Dessau-Roßlau
Tel: +49 340-2103-0
Fax: +49 340-2103-2285
info@umweltbundesamt.de
Internet: www.umweltbundesamt.de

 /umweltbundesamt.de

 /umweltbundesamt

Durchführung der Studie:

FoBiG GmbH
Klarastr. 63
79106 Freiburg

Abschlussdatum:

Februar 2015

Redaktion:

Fachgebiet III 2.1 Übergreifende Angelegenheiten, Chemische Industrie,
Feuerungsanlagen
Rainer, Remus, Anika Malitz
Fachgebiet II 3.6 Toxikologie des Trink- und Badebeckenwassers
Rainer Konietzka

Publikationen als pdf:

<http://www.umweltbundesamt.de/publikationen/bewertungen-fuer-die-ta-luft-nr-52711>

ISSN 1862-4804

Dessau-Roßlau, Oktober 2015

Das diesem Bericht zu Grunde liegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit unter der Forschungskennzahl 43064 gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autorinnen und Autoren.

Kurzbeschreibung

Das Umweltbundesamt beschäftigt sich im Rahmen der Aktualisierung der Ersten Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft – TA Luft) vom 24. Juli 2002 unter anderem mit erforderlichen Anpassungen aufgrund der Europäischen Chemikaliengesetzgebung (Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (REACH)) und speziell mit erforderlichen Überarbeitungen zu krebserzeugenden Stoffen (Nr. 5.2.7.1.1, TA Luft). Im vorliegenden Dokument wurde das Krebsrisiko für 35 chemische Stoffe oder Stoffgruppen bei Exposition gegenüber $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nach einer Standardmethodik abgeschätzt und entsprechenden Wirkungsklassen (WK) zugeordnet, aus denen sich dann Emissionsbegrenzungen in Abhängigkeit von der krebserzeugenden Wirkstärke ergeben. Es wurden 20 Aktualisierungen von früheren Abschätzungen vorgenommen. Außerdem wurden 4 Stoffe, die bereits vom Länderausschuss Immissionsschutz (LAI) bewertet worden waren, entsprechend aktualisiert. Schließlich wurden Neubewertungen zu 11 Stoffen oder Stoffgruppen vorgenommen. Bei den Aktualisierungen wurde in sechs Fällen Wirkungsklasse I (WK I) mit der höchsten Wirkstärke bestätigt, in einem Fall wurde mit WK I eine höhere Wirkstärke angenommen als in der vorherigen Bewertung (Trichlortoluol). WK II (mittlere kanzerogene Potenz) wurde in acht Fällen bestätigt, in zwei Fällen wurde mit WK II eine höhere Einstufung als zuvor ermittelt (o-Toluidin, Benzol). In sieben Fällen wurde WK III (niedrige Wirkstärke) bestätigt. Bei den Neueinstufungen wurden drei Stoffe in WK I (Furan, Hydrazin, Hydrazinhydrat), fünf Stoffe in WK II (2,4-Butansulton, Phenylhydrazin, Quarz, 4,4-Diaminodiphenylmethan, 2,4-Toluyldiamin) und zwei Stoffe in WK III (Epichlorhydrin, Isobutylnitrit) eingestuft. Bei Formaldehyd wurde aufgrund einer angenommenen Wirkschwelle eine Sonderregelung vorgesehen.

Abstract

In course of updating the Technical Instructions on Air Quality (TA Luft) from July, 24th, 2002 as implementation of the Federal Immission Control Act (BImSchG), by the German Federal Environmental Agency (Umweltbundesamt), these instructions had to be adapted to the European Chemicals Regulation (Nr. 1907/2006 (REACH)). Moreover, classifications linked to carcinogenic potency (Section 5.2.7.1.1, TA Luft) had to be updated. In this report, carcinogenic risk quantifications for 35 substances (or groups of substances) were assessed according to a generic methodology with attributed effect categories, where emission limitations are correlated to carcinogenic risk potency. For 20 substances (groups of substances) only updates were performed. In addition, for 4 substances, already existing there assessments by the Committee on immission protection of the German Federal States (LAI) were updated. Finally, prime assessments were performed for eleven chemical substances or groups of substances. Within the updating, in six cases effect category I (EC I; strongest potency) was confirmed, for one substance a higher EC than before was assigned (trichlorotoluene). EC II was confirmed for eight substances. By assigning EC II the potency estimate was lifted up in two cases (o-toluidine, benzene). For seven substances EC III (lowest potency) was confirmed. Within the prime assessments three substances were assigned to EC I (furan, hydrazine, hydrazine hydrate), five chemicals were classified as EC II (2,4-butane sultone, phenyl hydrazine, crystalline silica, 4,4-diaminodiphenyl methane and 2,4-toluyldiamine) and two substances were linked to EC III (lowest potency) (epichlorohydrine, isobutylnitrite). Formaldehyde as a carcinogen with an assumed threshold for carcinogenicity was attributed to a separate special emission class.

Zusammenfassung

Das Umweltbundesamt beschäftigt sich im Rahmen der Aktualisierung der Ersten Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft - TA Luft) vom 24. Juli 2002 unter anderem mit erforderlichen Anpassungen aufgrund der Europäischen Chemikaliengesetzgebung (Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (REACH)) und speziell mit erforderlichen Überarbeitungen zu krebserzeugenden Stoffen (Nr. 5.2.7.1.1, TA Luft). Im vorliegenden Dokument wurde das Krebsrisiko für 35 chemische Stoffe oder Stoffgruppen bei Exposition gegenüber $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nach einer Standardmethodik abgeschätzt und entsprechenden Wirkungsklassen (WK) zugeordnet, aus denen sich Emissionsbegrenzungen in Abhängigkeit von der krebserzeugenden Wirkstärke ergeben. Es wurden 20 Aktualisierungen gegenüber früheren Abschätzungen vorgenommen. Außerdem wurden 4 Stoffe, die bereits vom Länderausschuss Immissionsschutz (LAI) bewertet worden waren, entsprechend aktualisiert bewertet. Schließlich wurden Neubewertungen zu 11 Stoffen oder Stoffgruppen vorgenommen.

Bei der Methodik wurde im Wesentlichen das Vorgehen aus früheren Bewertungen im gleichen Rahmen übernommen, jedoch wurde eine stärkere Anlehnung an die Vorgehensweise des „Ausschusses für Gefahrstoffe“ (AGS) vorgenommen. Der AGS hat einen Leitfaden zur Quantifizierung von Wirkstärke bei krebserzeugenden Arbeitsstoffen erstellt, der im vorliegenden Rahmen nach Anpassung auf den Umweltbereich genutzt wurde. Es zeigte sich, dass neben der linearen Extrapolation in einigen Fällen sublineare Expositions-Risiko-Beziehungen und auch Schwellenwertkanzerogene zu beachten sind, was sich grundsätzlich in der Definition und regulatorischen Ausrichtung der WK niederschlagen sollte. Zurzeit wurde für Formaldehyd (als angenommenes Schwellenwertkanzerogen) eine entsprechend angepasste WK zugeordnet.

Die Ergebnisse der Bewertung sind in folgender Tabelle zusammengefasst und knapp kommentiert. Alle Stoffe wurden in einem Fachgespräch gegenüber Fachleuten aus den Bundesländern vorgestellt und die Bewertungen auf Plausibilität überprüft und im Konsens eingeordnet. Bei zahlreichen Stoffen konnten Bewertungen des AGS (oder deren Entwurfsfassung) nach Umrechnung auf den Umweltbereich für die Zuordnung von WK herangezogen werden; es liegen jedoch auch einzelne Abweichungen vor (siehe Tabelle). Die aktualisierenden Bewertungen waren weitgehend im Einklang mit der früheren Einschätzung der kanzerogenen Wirkstärke (Sachstand: 2002), wie sie für die derzeit gültige TA Luft vorgenommen wurde.

Neubewertungen:

Substanz	CAS	Wirkungs- klasse (neu)	Bemerkung
2,4-Butansulton	1121-03-5	II	Datenlage sehr schlecht; Bewertung nur über Vergleichssubstanzen möglich
Epichlorhydrin	106-89-8	III	Homogene Bewertung, Bewertung auf Basis von Kurzzeitexposition, möglicher Einfluss zytotoxischer Effekte nicht quantifizierbar
Furan	110-00-9	I	Hohe Unsicherheit bei Quantifizierung: Tumorzinzenz nach chronischer Exposition bei niedrigster Dosierung bereits 98 %, Extrapolation von subchronischer Exposition, möglicher Einfluss zytotoxischer Effekte. Abgeschlossene tierexperimentelle Studie konnte noch nicht berücksichtigt werden.
Hydrazin	302-01-2	I	Homogene Bewertung, möglicher Einfluss zytotoxischer Effekte nicht quantifizierbar; Salze zusätzlich explizit aufnehmen (als Hydrazin), ebenso Hydrazinhydrat
Hydrazinhydrat	7803-57-8	I	Zuordnung auf Basis von Hydrazin
Phenylhydrazin	100-63-0	II	Sehr eingeschränkte Datenbasis, Bewertung unsicher
Isobutylnitrit	542-56-3	III	Homogene Bewertung, möglicher Einfluss zytotoxischer Effekte nicht quantifizierbar
Quarz	14808-60-7	II	Da das Vorliegen einer Wirkschwelle umstritten ist und nicht ausreichend sicher quantifiziert werden kann, wird von Sublinearität ausgegangen mit übereinstimmender Wirkstärke aus epidemiologischen Studien (WK II; Quarz war früher aus technischen Gründen WK III zugeordnet). Abweichung im Vorgehen von AGS (nicht finalisiert)
4,4'-Diaminodiphenylmethan	101-77-9	II	Homogene Bewertung, möglicher Einfluss zytotoxischer Effekte nicht quantifizierbar
Formaldehyd	50-00-0	Sonderfall: Schwelle	Schwellenwertkanzerogen nach AGS; Krebsrisiko aus Tierexperiment zu Vergleichszwecken berechnet, jedoch wegen Schwelle unsicher
2,4-Toluylendiamin	95-80-7	II	Homogene Bewertung, möglicher Einfluss zytotoxischer Effekte nicht quantifizierbar

Aktualisierungen:

Substanz	CAS	Bisherige Wirkungs-klasse	Wirkungs-klasse (dieses Projekt)	Bemerkung
Arsen	7440-38-2 ¹	I	I	Es liegen auch unit risk-Abschätzungen vor, die zu WK II passen; aber AGS: WK I (lineare Extrapolation)
Benzo(a)pyren für PAK	50-32-8	I	I	Problem: Anteil BaP im Gemisch; sonst homogene Bewertung auf Basis von Tierexperiment
Beryllium	7440-41-7 ¹	I	I	LAI-Stoff; Grenzwert auf Basis von nichtkanzergener Wirkung im ng/m ³ -Bereich, jedoch bei 1 µg/m ³ noch relevantes Krebsrisiko zu erwarten. Berylliose steht als Wirkungsendpunkt im Vordergrund (AGS nicht finalisiert)
Cadmium	7440-43-9 ¹	I	I	Anlehnung an AGS-Bewertung (Tierversuch Lunge, obwohl Risiko aus Epidemiologie niedriger/umstritten). WK I soll zugleich vor anderen kanzerogenen Endpunkten und nichtkanzergener Wirkung schützen
Cobalt	7440-48-4 ¹	I	I	Bestätigung durch AGS; Wenige neuere differenzierte Daten gefunden
Chrom (VI)	18540-29-9 ²	I	I	Gültigkeit der Risikoquantifizierung im Bereich unter 1 µg/m ³ umstritten (mechanistische Hinweise auf Nichtlinearität)
Trichlortoluol	98-07-7	II	I	LAI-Stoff; Basis Oralstudie (Risikounterschätzung wg. kurzer Studiendauer), Ableitung auf Basis einer Inhalationsstudie führt zu Einstufung in WK I
Acrylamid	79-06-1	II	II	Neue Studien und Risikoabschätzungen, homogene Bewertung, keine Änderung der WK
Acrylnitril	107-13-1	II	II	Zwei neue Abschätzungen sprechen für WK III, jedoch nicht nachvollziehbar, keine Änderung der WK
Benzol		III	II	Quantifizierung von Vlaanderen (australische Kohorte) ergibt höheres Risiko. In Sekundärliteratur bestätigt. Jedoch auch Hinweise auf Schwellenwertkanzerogen (vgl. Bewertung durch HCN, Niederlande); Grenzfall (zu WK III)
Benzylchlorid	100-44-7	II	II	LAI-Stoff; gleiche Basisstudie, keine neuen Risikoabschätzungen, keine Änderung der WK

Dimethylsulfat	77-78-1	II	II	LAI-Stoff; gleiche Basisstudie, Einbezug von PBPB-Modellierung, möglicher Einfluss zytotoxischer Effekte, nicht quantifizierbar, keine Änderung der WK
Dinitrotoluole	25321-14-6 ³	II	II	Neue Risikoabschätzungen bestätigen durchgängig die ursprüngliche Bewertung, keine Änderung der WK
Ethylenoxid	75-21-8	II	II	Das AGS-Risiko knapp in WK III, wird von SCOEL kritisiert. Sehr breite Spanne von Risikoabschätzungen nach EPA, teilweise auch WK I; daher WK II beibehalten; Abweichung von AGS
Nickel	7440-02-0 ¹	II	II	Problem: Differenzierung der Nickelspezies, Bewertung des AGS noch nicht finalisiert; keine Änderung der WK
o-Toluidin	95-53-4	III	II	Datenlage reicht nicht aus (Epidemiologie mit Gemischexposition würde für Risiko höher als WK III sprechen); Tierexperimente quantitativ nicht übertragbar; Vorsorglich höhere Einstufung (auch WK I wurde diskutiert); Abweichung von AGS
4-Vinyl-1,2-cyclohexen-dieoxid	106-87-6	II	II	Keine neuen Daten und Risikoabschätzungen, keine Änderung der WK
Bromethan	74-96-4	III	III	Neue Risikoabschätzung stützt die alte Bewertung, keine Änderung der WK
1,3-Butadien	106-99-0	III	III	Abweichend bei EPA, diese älter; in WK III, Bereich sehr unsicher ($3 \cdot 10^{-6}$ bis $3 \cdot 10^{-8}$)
1,2-Dichlor-ethan		III	III	Bewertung linear, dies ist jedoch konservativ (Knick wird diskutiert); AGS-Bewertung derzeit noch nicht abgeschlossen
1,2-Propylenoxid	75-56-9	III	III	Schwellenwertkanzerogen? Konservative Bewertung wegen Genotoxizität weicht von AGS ab.
Styroloxid	96-09-3	III	III	Eine Risikoabschätzung spräche für WK II, aber bei eigener Modellierung nicht nachvollziehbar, keine Änderung der WK
Trichlorethen	79-01-6	III	III	Gut abgesichert
Vinylchlorid	75-01-4	III	III	Diskrepante Bewertungen zwischen SCOEL (WKIII) und RIVM (WK II); aber nicht stark in WK II hinein
¹ metallische Form für CAS-Nummer, jedoch wird nicht immer das Metall als Kanzerogen eingestuft (Einstufung der Einzelverbindung siehe Einstufungsverzeichnis); ² hier: CAS-Nummer für Chromate; ³ CAS-Nr. hier für Isomerengemisch; Bewertung gilt auch für Einzelisomere WK = Wirkungsklasse (siehe Abschnitt 2 für nähere Erläuterung)				

Summary

In course of updating the Technical Instructions on Air Quality (TA Luft) from July, 24th, 2002 as implementation of the Federal Immission Control Act (BImSchG), by the German Federal Environmental Agency (Umweltbundesamt), these instructions had to be adapted to the European Chemicals Regulation (Nr. 1907/2006 (REACH)). Moreover, classifications linked to carcinogenic potency (Section 5.2.7.1.1, TA Luft) had to be updated. In this report, carcinogenic risk quantifications for 35 substances (or groups of substances) were assessed according to a generic methodology with attributed effect categories (EC), where emission limitations are correlated to carcinogenic risk potency at a reference concentration of 1 µg/m³. For 20 substances (groups of substances) only updates were performed. In addition, for 4 substances, already existing there assessments by the Committee on immission protection of the German Federal States (LAI) were updated. Finally, prime assessments were performed for eleven chemical substances or groups of substances.

In general, the methodology was adapted from an earlier assessment within the same context. However, with this update, the methodology was closer linked to the approach by the “Committee on Hazardous Substances” appointed by the German Ministry on Social Affairs and Labor (AGS), which as edited a respective guidance document, which was used, however, after transformation of the exposure scenario from the workplace to general environment. It was observed that the increasing knowledge on the “mode of action” more often leads to deviations from linear extrapolation with sublinear exposure response relationships or even threshold type carcinogens. This should be reflected when EC are defined. For the assumed threshold carcinogen formaldehyde this resulted in the establishment of a distinct individual (adapted) effect category.

The results of the assessment are summarized in the table below with brief explaining remarks. All substances were presented to experts within an expert meeting with representatives from the German Federal Countries (“Laender”). Plausibility of the EC assignments was discussed and agreed on. For many chemicals assessments by AGS (or draft versions for upcoming AGS decisions) could be adopted. However, in some cases deviant decisions were suggested at this expert meeting (see table, below). Updates also were largely in agreement with the earlier assessment on carcinogen potency as performed for the existing TA Luft (state of the earlier assessment: year 2002).

Prime assessments:

Substance	CAS-No.	Effect category (new)	Remarks
2,4-Butane sultone	1121-03-5	II	Few substance specific data, risk estimate only possible by read-across from other substances
Epichlorhydrin	106-89-8	III	Consistent risk estimate, assessment based on short-term exposure; cytotoxicity may influence carcinogenic response, but is not quantifiable
Furan	110-00-9	I	Uncertainty of risk assessment: 98 % tumour incidence at lowest concentration after chronic exposure; extrapolation from subchronic exposure; cytotoxicity may influence carcinogenic response, but is not quantifiable. An adequate long-term study has been finalised, but results are not yet available for risk assessment
Hydrazine	302-01-2	I	Consistent risk estimates, assessment based on short-term exposure; cytotoxicity may influence carcinogenic response, but is not quantifiable; salts of hydrazine have to be considered (as hydrazine), also hydrazine hydrate
Hydrazine hydrate	7803-57-8	I	Risk estimate based on results of studies with hydrazine
Phenylhydrazine	100-63-0	II	Few substance specific data, Uncertain risk assessment
Isobutyl nitrite	542-56-3	III	Consistent risk estimate; cytotoxicity may influence carcinogenic response, but is not quantifiable
Silica	14808-60-7	II	Possibly threshold carcinogen? Threshold cannot be quantified precisely; instead: assumption of sublinear dose-response relationship, supported by results of epidemiological studies (formerly EC III due to technical reasons); deviation from AGS assessment (not finalized)
4,4'-Diaminodiphenylmethane	101-77-9	II	Consistent risk estimate; cytotoxicity may influence carcinogenic response, but is not quantifiable
Formaldehyde	50-00-0	Nondefault assignment: threshold carcinogen	According to AGS a threshold carcinogen; cancer risk estimated from animals studies for comparison purposes, uncertain because of assumed threshold
2,4-Toluyldiamine	95-80-7	II	Consistent risk estimate; cytotoxicity may influence carcinogenic response, but is not quantifiable

Updates

Substance	CAS-No.	Effect category (old)	Effect category (this project)	Remarks
Arsenic	7440-38-2 ¹	I	I	According to AGS risk estimate: EC I (other estimates with lower potency, fitting into EC II)
Benzo(a) pyrene (representative for PAH)	50-32-8	I	I	Uncertainty due to percentage of BaP in PAH mixtures, consistent risk estimate based on animal studies
Beryllium	7440-41-7 ¹	I	I	Substance from LAI: Exposure limit based on non-carcinogenic effects (CBD, ng/m ³ range), but relevant cancer risk at 1 µg/m ³ ; AGS assessment not finalised
Cadmium	7440-43-9 ¹	I	I	Adoption of AGS assessment (based on lung tumour incidence in animals, not on epidemiological results); EC I should protect from carcinogenic as well as non-carcinogenic effects
Cobalt	7440-48-4 ¹	I	I	Confirmed by AGS, only few recent data
Chromium (VI)	18540-29-9 ²	I	I	Validity of risk assessment below 1 µg/m ³ under discussion (possible non-linearity of dose-response relationship)
Trichloro toluene	98-07-7	II	I	Substance evaluated by LAI: risk estimate from oral study, but underestimated due to short duration of cancer study; revised assessment based on inhalation study leads to EC I
Acrylamide	79-06-1	II	II	New studies and risk assessments, consistent risk estimate, EC unchanged
Acrylnitrile	107-13-1	II	II	New risk assessments point to EC III, but are not comprehensible; EC unchanged
Benzene		III	II	Risk estimate by Vlaanderen (Australian cohort) results in higher risks, confirmed in the secondary literature; discussed threshold carcinogen (e.g. HCN, The Netherlands)
Benzylchloride	100-44-7	II	II	Substance evaluated by LAI; identical experimental data base and risk assessments; EC unchanged

Dimethyl sulfate	77-78-1	II	II	Substance evaluated by LAI; identical experimental data base, but PBPK modelling included; cytotoxicity may influence carcinogenic response, but is not quantifiable; EC unchanged
Dinitrotoluenes	25321-14-6 ³	II	II	New risk assessments confirm former evaluation; EC unchanged
Ethylene oxide	75-21-8	II	II	Risk assessment of AGS (borderline EC III) criticised by SCOEL; broad range of existing risk assessments (partially EC I); EC unchanged; deviation from AGS assessment
Nickel	7440-02-0 ¹	II	II	Differentiation of nickel species problematic; risk assessment by AGS not finalised; EC unchanged; AGS assessment not finalised
o-Toluidine	95-53-4	III	II	No sufficient specific data: epidemiologic data point to risks > EC III, animal studies should not be used for risk extrapolation (underestimation of risk); precautionary classification; deviation from AGS assessment
4-Vinyl-1,2-cyclohexene diepoxide	106-87-6	II	II	No new studies or risk assessments; EC unchanged
Bromoethane	74-96-4	III	III	New risk assessment confirms former evaluation; EC unchanged
1,3-Butadiene	106-99-0	III	III	Former EPA risk assessment is deviating; in total broad margin of existing risk assessments ($3 \cdot 10^{-6}$ bis $3 \cdot 10^{-8}$)
1,2-Dichloroethane		III	III	linear risk assessment (conservative); non-linear dose-reponse relationship in discussion; AGS evaluation not finalised
1,2-Propylene oxide	75-56-9	III	III	Possible threshold carcinogen; linear extrapolation (genotoxicity) deviates from AGS; EC unchanged
Styrene oxide	96-09-3	III	III	One existing risk assessment points to EC III, but is not comprehensible; EC unchanged
Trichloroethene	79-01-6	III	III	Consistent risk estimate; EC unchanged
Vinylchloride	75-01-4	III	III	Differing risk assessments: SCOEL (EC III) and RIVM (EC II), the latter borderline in EC II; EC unchanged, not yet assessed by AGS

¹ CAS No. for metals, however the classification as carcinogen is not always for the metal itself, but may be only for single metal compounds (see C&L inventory); ² CAS-No. For chromates ; ³ CAS-Nr. for mixed isomers; assessment also for single isomers

EC= effect category (EC I, II, III)

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	8
Summary.....	12
1 Hintergrund und Zielsetzung.....	29
2 Methodik.....	29
2.1 Angepasstes Konzept.....	29
2.2 Literatur.....	32
3 Überprüfung bestehender Klassierungen (inkl. der Vorlagen des Länderausschusses für Immissionsschutz, LAI).....	35
3.1 Acrylamid.....	35
3.1.1 Stoffidentität.....	35
3.1.2 Einstufungen.....	35
3.1.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft.....	35
3.1.4 Neue Bewertungen.....	36
3.1.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung).....	39
3.1.6 Quantitative Krebsrisikoschätzung.....	41
3.1.7 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	41
3.1.8 Ergebnis Fachgespräch.....	43
3.1.9 Literatur.....	43
3.2 Acrylnitril.....	45
3.2.1 Stoffidentität.....	45
3.2.2 Einstufungen.....	45
3.2.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft.....	45
3.2.4 Neue Bewertungen.....	46
3.2.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung).....	48
3.2.6 Quantitative Krebsrisikoschätzung.....	50
3.2.7 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	51
3.2.8 Ergebnis Fachgespräch.....	52
3.2.9 Literatur.....	52
3.3 Arsen.....	55
3.3.1 Stoffidentität.....	55

3.3.2	Einstufungen.....	55
3.3.3	Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft (Schneider, et al., 2002)	55
3.3.4	Neue Bewertungen	56
3.3.5	Aktuelle Daten (nach Neubewertung)	58
3.3.6	Quantitative Krebsrisikoschätzung	58
3.3.7	Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	58
3.3.8	Ergebnis Fachgespräch.....	59
3.3.9	Literatur.....	59
3.4	Benzo(a)pyren (für Kokereiemissionen)	63
3.4.1	Stoffidentität.....	63
3.4.2	Einstufungen.....	63
3.4.3	Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft	63
3.4.4	Neue Bewertungen	64
3.4.5	Aktuelle Daten (nach Neubewertung)	65
3.4.6	Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	65
3.4.7	Ergebnis Fachgespräch.....	65
3.4.8	Literatur.....	66
3.5	Benzol.....	69
3.5.1	Stoffidentität.....	69
3.5.2	Einstufungen.....	69
3.5.3	Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft nach Schneider et al. (2002)	69
3.5.4	Neue Bewertungen	69
3.5.5	Quantitative Krebsrisikoschätzung	71
3.5.6	Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	72
3.5.7	Ergebnis Fachgespräch.....	73
3.5.8	Literatur.....	73
3.6	Benzylchlorid	77
3.6.1	Stoffidentität.....	77
3.6.2	Einstufungen.....	77
3.6.3	Einstufung durch LAI	77

3.6.4	Neue Bewertungen	81
3.6.5	Aktuelle Daten (nach Neubewertung)	81
3.6.6	Quantitative Krebsrisikoschätzung	82
3.6.7	Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	82
3.6.8	Ergebnis Fachgespräch.....	82
3.6.9	Literatur.....	82
3.7	Beryllium.....	85
3.7.1	Stoffidentität.....	85
3.7.2	Einstufungen.....	85
3.7.3	Einstufung durch LAI	85
3.7.4	Neue Bewertungen	87
3.7.5	Aktuelle Daten (nach Neubewertung)	88
3.7.6	Quantitative Krebsrisikoschätzung	88
3.7.7	Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	90
3.7.8	Ergebnis Fachgespräch.....	91
3.7.9	Literatur.....	91
3.8	Bromethan (Ethylbromid).....	93
3.8.1	Stoffidentität.....	93
3.8.2	Einstufungen.....	93
3.8.3	Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft	93
3.8.4	Neue Bewertungen	93
3.8.5	Aktuelle Daten (nach Neubewertung)	94
3.8.6	Quantitative Krebsrisikoschätzung	94
3.8.7	Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	94
3.8.8	Ergebnis Fachgespräch.....	95
3.8.9	Literatur.....	95
3.9	1,3-Butadien	97
3.9.1	Stoffidentität.....	97
3.9.2	Einstufungen.....	97
3.9.3	Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft	97
3.9.4	Neue Bewertungen	98

3.9.5	Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	98
3.9.6	Ergebnis Fachgespräch.....	99
3.9.7	Literatur.....	99
3.10	Cadmium	103
3.10.1	Stoffidentität.....	103
3.10.2	Einstufungen.....	103
3.10.3	Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft	103
3.10.4	Neue Bewertungen	103
3.10.5	Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	104
3.10.6	Ergebnis Fachgespräch.....	105
3.10.7	Literatur.....	105
3.11	Chrom (VI)	107
3.11.1	Stoffidentität.....	107
3.11.2	Einstufungen.....	107
3.11.3	Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft	107
3.11.4	Neue Bewertungen	107
3.11.5	Quantitative Krebsrisikoschätzung	109
3.11.6	Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	110
3.11.7	Ergebnis Fachgespräch.....	111
3.11.8	Literatur.....	111
3.12	Cobalt	115
3.12.1	Stoffidentität.....	115
3.12.2	Einstufungen.....	115
3.12.3	Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft	115
3.12.4	Neue Bewertungen	116
3.12.5	Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	117
3.12.6	Ergebnis Fachgespräch.....	117
3.12.7	Literatur.....	117
3.13	1,2-Dichlorethan	119
3.13.1	Stoffidentität.....	119
3.13.2	Einstufungen.....	119

3.13.3	Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft	119
3.13.4	Neue Bewertungen	119
3.13.5	Aktuelle Daten (nach Neubewertung)	120
3.13.6	Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft	120
3.13.7	Ergebnis Fachgespräch	121
3.13.8	Literatur	121
3.14	Dimethylsulfat	123
3.14.1	Stoffidentität	123
3.14.2	Einstufungen	123
3.14.3	Einstufung durch LAI	123
3.14.4	Neue Bewertungen	125
3.14.5	Aktuelle Daten (nach Neubewertung)	125
3.14.6	Quantitative Krebsrisikoschätzung	126
3.14.7	Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft	126
3.14.8	Ergebnis Fachgespräch	127
3.14.9	Literatur	127
3.15	Dinitrotoluole	129
3.15.1	Stoffidentität	129
3.15.2	Einstufungen	129
3.15.3	Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft	129
3.15.4	Neue Bewertungen	130
3.15.5	Aktuelle Daten (nach Neubewertung)	131
3.15.6	Quantitative Krebsrisikoschätzung	132
3.15.7	Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft	132
3.15.8	Ergebnis Fachgespräch	133
3.15.9	Literatur	133
3.16	Ethylenoxid	137
3.16.1	Stoffidentifikation	137
3.16.2	Einstufungen	137
3.16.3	Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft	137
3.16.4	Neue Bewertungen	137

3.16.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung)	139
3.16.6 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	139
3.16.7 Ergebnis Fachgespräch.....	140
3.16.8 Literatur.....	140
3.17 Nickel.....	143
3.17.1 Identifikation.....	143
3.17.2 Einstufungen.....	143
3.17.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft.....	143
3.17.4 Neue Bewertungen.....	144
3.17.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung)	144
3.17.6 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	145
3.17.7 Ergebnis Fachgespräch.....	145
3.17.8 Literatur.....	145
3.18 1,2-Propylenoxid	149
3.18.1 Stoffidentität.....	149
3.18.2 Einstufungen.....	149
3.18.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft.....	149
3.18.4 Neue Bewertungen.....	149
3.18.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung)	151
3.18.6 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	151
3.18.7 Ergebnis Fachgespräch.....	151
3.18.8 Literatur.....	152
3.19 Quarz.....	153
3.19.1 Stoffidentität.....	153
3.19.2 Einstufungen.....	153
3.19.3 Datenlage zur nichtkanzerogenen Wirkung (Entzündliche Effekte im Respirationstrakt)	153
3.19.4 Datenlage zur krebserzeugenden Wirkung.....	158
3.19.5 Quantitative Krebsrisikoschätzung	161
3.19.6 Ergebnis Fachgespräch.....	162
3.19.7 Literatur.....	163

3.20 Styroloxid.....	169
3.20.1 Stoffidentität.....	169
3.20.2 Einstufungen.....	169
3.20.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft.....	169
3.20.4 Neue Bewertungen.....	170
3.20.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung).....	170
3.20.6 Quantitative Krebsrisikoschätzung.....	171
3.20.7 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	171
3.20.8 Ergebnis Fachgespräch.....	171
3.20.9 Literatur.....	171
3.21 o-Toluidin.....	173
3.21.1 Identifikation.....	173
3.21.2 Einstufungen.....	173
3.21.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft nach Schneider et al. (2002).....	173
3.21.4 Neue Bewertungen.....	173
3.21.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung).....	174
3.21.6 Quantitative Krebsrisikoschätzung.....	175
3.21.7 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	176
3.21.8 Ergebnis Fachgespräch.....	176
3.21.9 Literatur.....	176
3.22 Trichlorethen.....	179
3.22.1 Stoffidentifikation.....	179
3.22.2 Einstufungen.....	179
3.22.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft nach Schneider et al. (2002).....	179
3.22.4 Neue Bewertungen.....	179
3.22.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung).....	180
3.22.6 Quantitative Krebsrisikoschätzung.....	181
3.22.7 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	181
3.22.8 Ergebnis Fachgespräch.....	182
3.22.9 Literatur.....	182

3.23 Trichlortoluol.....	185
3.23.1 Stoffidentität.....	185
3.23.2 Einstufungen.....	185
3.23.3 Einstufung durch LAI.....	185
3.23.4 Neue Bewertungen.....	188
3.23.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung).....	188
3.23.6 Quantitative Krebsrisikoschätzung.....	192
3.23.7 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	193
3.23.8 Ergebnis Fachgespräch.....	193
3.23.9 Literatur.....	194
3.24 Vinylchlorid.....	195
3.24.1 Stoffidentifikation.....	195
3.24.2 Einstufungen.....	195
3.24.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft.....	195
3.24.4 Neue Bewertungen.....	195
3.24.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung).....	196
3.24.6 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	196
3.24.7 Ergebnis Fachgespräch.....	197
3.24.8 Literatur.....	197
3.25 4-Vinyl-1,2-cyclohexen-diepoxid.....	199
3.25.1 Stoffidentität.....	199
3.25.2 Einstufungen.....	199
3.25.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft.....	199
3.25.4 Neue Bewertungen.....	200
3.25.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung).....	200
3.25.6 Quantitative Krebsrisikoschätzung.....	201
3.25.7 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	201
3.25.8 Ergebnis Fachgespräch.....	201
3.25.9 Literatur.....	201
4 Neuklassierungen.....	203
4.1 Butansulton.....	203

4.1.1	Stoffidentität.....	203
4.1.2	Einstufungen.....	203
4.1.3	Datenlage zur krebserzeugenden Wirkung.....	203
4.1.4	Tierexperimentelle Daten.....	204
4.1.5	Basisstudie(n) zur Beurteilung der kanzerogenen Potenz	206
4.1.6	Informationen zum Wirkprinzip („mode of action“)... ..	206
4.1.7	Quantitative Krebsrisikoschätzung	206
4.1.8	Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	210
4.1.9	Ergebnis Fachgespräch.....	210
4.1.10	Literatur.....	210
4.2	4,4'-Diaminodiphenylmethan.....	213
4.2.1	Stoffidentität.....	213
4.2.2	Einstufungen.....	213
4.2.3	Datenlage zur krebserzeugenden Wirkung.....	213
4.2.4	Quantitative Krebsrisikoschätzung	216
4.2.5	Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	219
4.2.6	Ergebnis Fachgespräch.....	220
4.2.7	Literatur.....	220
4.3	Epichlorhydrin.....	223
4.3.1	Stoffidentität.....	223
4.3.2	Einstufungen.....	223
4.3.3	Datenlage zur krebserzeugenden Wirkung.....	223
4.3.4	Quantitative Krebsrisikoschätzung	227
4.3.5	Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	229
4.3.6	Ergebnis Fachgespräch.....	229
4.3.7	Literatur.....	229
4.4	Formaldehyd.....	233
4.4.1	Stoffidentität.....	233
4.4.2	Einstufungen.....	233
4.4.3	Datenlage zur krebserzeugenden Wirkung.....	233
4.4.4	Quantitative Krebsrisikoschätzung	235

4.4.5	Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	236
4.4.6	Ergebnis Fachgespräch.....	236
4.4.7	Literatur.....	237
4.5	Furan	239
4.5.1	Stoffidentität.....	239
4.5.2	Einstufungen.....	239
4.5.3	Datenlage zur krebserzeugenden Wirkung.....	239
4.5.4	Quantitative Krebsrisikoschätzung	245
4.5.5	Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	248
4.5.6	Ergebnis Fachgespräch.....	248
4.5.7	Literatur.....	248
4.6	Hydrazin und Hydrazinsalze	251
4.6.1	Stoffidentität.....	251
4.6.2	Einstufungen.....	251
4.6.3	Datenlage zur krebserzeugenden Wirkung.....	251
4.6.4	Quantitative Krebsrisikoschätzung	256
4.6.5	Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	258
4.6.6	Ergebnis Fachgespräch.....	258
4.6.7	Literatur.....	258
4.7	Hydrazinhydrat	261
4.7.1	Stoffidentität.....	261
4.7.2	Einstufungen.....	261
4.7.3	Datenlage zur krebserzeugenden Wirkung.....	261
4.7.4	Quantitative Krebsrisikoschätzung	261
4.7.5	Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	262
4.7.6	Ergebnis Fachgespräch.....	262
4.7.7	Literatur.....	262
4.8	Isobutylnitrit	265
4.8.1	Stoffidentität.....	265
4.8.2	Einstufungen.....	265
4.8.3	Datenlage zur krebserzeugenden Wirkung.....	265

4.8.4	Quantitative Krebsrisikoschätzung	267
4.8.5	Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	269
4.8.6	Anhang.....	270
4.8.7	Ergebnis Fachgespräch.....	271
4.8.8	Literatur.....	271
4.9	Phenylhydrazin.....	273
4.9.1	Stoffidentität.....	273
4.9.2	Einstufungen.....	273
4.9.3	Datenlage zur krebserzeugenden Wirkung.....	273
4.9.4	Quantitative Krebsrisikoschätzung	276
4.9.5	Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	278
4.9.6	Ergebnis Fachgespräch.....	278
4.9.7	Literatur.....	279
4.10	2,4-Toluylendiamin	281
4.10.1	Stoffidentität.....	281
4.10.2	Einstufungen.....	281
4.10.3	Datenlage zur krebserzeugenden Wirkung.....	281
4.10.4	Quantitative Krebsrisikoschätzung	285
4.10.5	Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft.....	286
4.10.6	Ergebnis Fachgespräch.....	287
4.10.7	Literatur.....	287
Anhang:	Teilnehmer Fachgespräch am 28. und 29.01.2015 in Berlin.....	291

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Risikoschätzungen für Testes- und Schilddrüsentumoren, basierend auf Johnson et al. (1986) und Friedman et al. (1995) nach (Schneider, et al., 2002).....	37
Tabelle 3-2: Tumorinzidenzen in Ratten und Mäusen (NTP, 2012).....	40
Tabelle 3-3: Tumorinzidenzen bei Ratten nach chronischer oraler Exposition (Lijinsky, 1986)	78
Tabelle 3-4: Tumorinzidenzen bei Mäusen nach chronischer oraler Exposition (Lijinsky, 1986)	78
Tabelle 3-5: Tierexperimentelle Daten (Kanzerogenitätsstudien, Berylliumverbindungen)	86
Tabelle 3-6: Zuordnung der Krebsrisiken zu Wirkungsklassen nach LAI (o.J., unveröffentlicht).....	87
Tabelle 3-7: Tumorinzidenzen in weiblichen Ratten nach chronischer oraler Exposition gegenüber 2,4-DNT (Lee, et al., 1978).....	130
Tabelle 3-8: Lungenkrebsrisiken aus verschiedenen Humanstudien am Arbeitsplatz.....	160
Tabelle 3-9: Metaanalysen zum Krebsrisiko (Nierenkrebs) für Trichlorethylen	180
Tabelle 3-10: Tumorinzidenzen bei Mäusen nach oraler Exposition gegenüber Benzotrchlorid (Fukuda, et al., 1978).....	186
Tabelle 3-11: Tumorinzidenzen im Respirationstrakt von Ratte und Maus nach 104-wöchiger Inhalation von α,α,α -Trichlortoluol (nach Angaben in AGS (1996)).....	189
Tabelle 3-12: Tumorinzidenzen in anderen Organen von Ratte und Maus nach 104-wöchiger Inhalation von α,α,α - Trichlortoluol (nach Angaben in AGS, 1996).....	190
Tabelle 4-1: Tumorinzidenzen in Ratten nach chronischer subkutaner Gabe von Butansulton, nach Henschler (1986).....	204
Tabelle 4-2: Tumorinzidenzen in Ratten nach chronischer oraler Gabe von Propansulton (Ulland, et al., 1971; Weisburger, et al., 1981)	205
Tabelle 4-3: Tumorinzidenzen nach oraler Exposition von Ratten und Mäusen gegenüber MDA (Studie von Lamb, et al., 1986; NTP, 1983; Weisburger, et al., 1984).....	214
Tabelle 4-4: Tumorinzidenzen bei männlichen Ratten nach inhalativer Exposition (Laskin, et al., 1980)	225

Tabelle 4-5: Tumorinzidenzen in Ratten nach bis zu zweijähriger oraler Exposition gegenüber Furan (NTP, 1993)	240
Tabelle 4-6: BMD10 und BMDL10 für die Entstehung von Cholangiokarzinomen bei Ratten nach 9 Monaten oraler Exposition (Angaben aus Husøy, et al., 2012)	245
Tabelle 4-7: BMDL10 und LOAEL für Tumoren bei Ratten und Mäusen (Angaben aus Husøy, et al., 2012)	246
Tabelle 4-8: Signifikant erhöhte Tumorinzidenzen in männlichen Ratten nach einjähriger inhalativer Exposition gegenüber Hydrazin (MacEwen, et al., 1981; Vernot, et al., 1985)	252
Tabelle 4-9: Tumorinzidenzen in männlichen Ratten nach chronischer inhalativer Exposition gegenüber Isobutylnitrit (NTP, 1996)	266
Tabelle 4-10 Kombinierte Inzidenz von Blutgefäßangiomen und -angiosarkomen bei Swiss-Mäusen nach lebenslanger Verabreichung von Phenylhydrazin-Hydrochlorid im Trinkwasser (Toth und Shimizu, 1974)	274
Tabelle 4-11: Slope factor für kanzerogene Potenz (Phenylhydrazin)	276
Tabelle 4-12: Tumorinzidenzen in Ratten und Mäusen nach chronischer oraler Gabe von TDA (NCI, 1979)	282

1 Hintergrund und Zielsetzung

Das Umweltbundesamt beschäftigt sich im Rahmen der Aktualisierung der Ersten Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft - TA Luft) vom 24. Juli 2002 unter anderem mit erforderlichen Anpassungen aufgrund der Europäischen Chemikaliengesetzgebung (Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (REACH)) und speziell mit erforderlichen Überarbeitungen zu krebserzeugenden Stoffen (Nr. 5.2.7.1.1, TA Luft).

Die Einstufungen von Kanzerogenen in dem genannten Abschnitt der TA Luft stellen Mindestanforderungen für die Begrenzung von Emissionen nach der Wirkstärke dar. Für die Aktualisierung ergeben sich folgende Anlässe:

- Anpassung der Methodik zur Zuordnung einer Wirkklasse nach aktuellem Stand regulatorischer Bewertungsprinzipien,
- Überprüfung der Datenlage zu bestehenden Bewertungen bei Vorliegen neuerer fachlicher Erkenntnisse,
- Neu zu klassierende Stoffe aufgrund entsprechender Einstufungen Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP-Verordnung) oder nationaler Einstufung (Verzeichnis krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Stoffe; Technische Regel für Gefahrstoffe (TRGS) 905), Stand: März 2014) oder entsprechender Beschlüsse des Länderausschusses für Immissionsschutz (LAI).

Für 20 Stoffe oder Stoffgruppen sind bestehende Einstufungen nach Wirkklassen (Nr. 5.2.7.1.1, TA Luft) auf Aktualität zu überprüfen. Für 4 Substanzen liegen ferner Einstufungen des LAI vor, die analog den bestehenden Einstufungen nach TA Luft auf Aktualität zu prüfen sind. Ferner sind 11 Substanzen neu zu klassieren, die bisher in der TA Luft nicht mit Wirkungsklassenzuordnung aufgenommen sind.

2 Methodik

2.1 Angepasstes Konzept

Wirkungsklassen

Im Grundsatz wird die im UBA-Bericht 3/2002 für die Aufgabenstellung dargelegte Methodik auch in diesem Projekt angewendet (Schneider et al., 2002). Danach werden krebserzeugende Stoffe in der TA Luft in drei Klassen mit jeweils unterschiedlichen maximalen Emissions-Massenkonzentrationen eingeordnet. Die Beurteilung der kanzerogenen Wirkstärke erfolgt mittels Kalkulation des Krebsrisikos als „unit risk“ (UR) mit einer Ausweisung der kanzerogenen Potenz pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Wirkungsklasse I beinhaltet ein Risiko von $\geq 1:1.000$ ($=10^{-3}$) pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$, Wirkungsklasse II beinhaltet

den Bereich zwischen $< 1:1.000$ und $\geq 1:100.000$ und Wirkungsklasse III denjenigen Bereich $< 1:100.000$ ($=10^{-5}$) pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Risikoquantifizierung

Die Berechnung des UR erfolgte bisher überwiegend nach der Methodik der U.S. EPA (linearisiertes Multistage (LMS) -Modell) oder es wurden, bei schlechter Datenqualität, lineare Extrapolationen auf Basis einer 25%igen Inzidenz (zusätzliches Erkrankungsrisiko über den Hintergrund hinaus; T25-Ansatz) oder auf Basis einer minimalen berichteten kanzerogenen Effektkonzentration (CEL_{min}) durchgeführt. Bei der damaligen Vorgehensweise wurden für sublineare Verläufe der Expositions-Risiko-Beziehung im Niedrigkonzentrationsbereich oder Schwellenwertmechanismen für krebs-erzeugende Stoffe keine methodischen Vorgaben entwickelt. Bei Neubewertungen sind jedoch in Abhängigkeit vom Wirkprinzip („mode of action“) verschiedene Extrapolationsmethoden vorgesehen worden, um die Risikoquantifizierung (z.B. bei Exposition gegenüber $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$; vgl. UR) ausweisen zu können. Diese sind im Leitfaden des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS, 2008; 2013) ausführlich dargestellt. Zum Beispiel werden für sublineare Dosis-Wirkungs-Zusammenhänge, wenn möglich, sogenannte „Knick-Funktionen“ vorgeschlagen. Bei Neubewertungen werden Expositions-Risiko-Berechnungen nach den Prinzipien des genannten Leitfadens durchgeführt, das so extrapolierte Risiko für eine Expositionshöhe von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ als Maßstab für die Zuordnung zu Wirkungsklassen herangezogen und mit klassischen „unit risk“-Berechnungen nach U.S. EPA verglichen, sofern diese vorliegen. Für lineare Extrapolationen sind keine relevanten Unterschiede im Vergleich zur LMS-Methode der U.S. EPA zu erwarten. Auch nach aktuellem Sachstand kann der „point of departure“ (POD) im beobachtbaren Bereich beim T25 liegen und von dort aus mittels unterschiedlicher Methoden extrapoliert werden. Abweichend von der Methodik des Leitfadens (AGS, 2008; 2013) wird von einem Expositionsszenario für die Allgemeinbevölkerung ausgegangen (dort: Arbeitsplatz).

Die Umrechnung vom Arbeitsplatz auf den Umweltbereich erfolgt im Regelfall über einen Faktor (aufgerundet) 0,18 (Arbeitsplatzkonzentration \times 0,18 = Umweltkonzentration), der sich aus linearer Transformation auf 24 Stunden / Tag Expositionsdauer (\times 0,5), durch 7 statt 5 Tage Wochenexposition (\times 0,714), durch ganzjährige Exposition (52 statt 48 Wochen; \times 0,92), durch längere Lebensexpositionsdauer (75 statt 40 Jahre; 0,53) ergibt. Beim Tierexperiment wird ein allometrisches Scaling zur Extrapolation auf den Menschen verwendet. Bei lungengängigen Stäuben wird die speziesspezifische Deposition im Atemtrakt vergleichend über eine Modellierung einbezogen (sogenannte „Human Equivalent Concentration“ -HEC- wird berechnet).

Das Körpergewicht wird (abweichend von anderen Abschätzungen im Umweltbereich) aus Gründen der Kontinuität und der vereinfachten Umrechnung mit 70 kg angenommen. Bei Modellierungen zur Dosis-Wirkungs-Beziehung wird die wahrscheinlichste Schätzung („maximum likelihood“, statt Einbezug des „95%-Vertrauensbereichs“) herangezogen, wenn eigene Rechnungen erfolgen. Werden jedoch Risiken anderer Or-

organisationen berichtet oder berücksichtigt, wird die jeweilige Vorgehensweise der Originalbewertung (zu Körpergewichtsannahme; Vertrauensbereich) unverändert übernommen.

Einzelverbindungen und Staubfraktion

Bei der Staubfraktionen („einatembare Staub“, „alveolengängiger Staub“) wird in der Regel vorliegenden Bewertungen gefolgt, so dass diesem Aspekt auch bei der Umsetzung Rechnung getragen werden sollte. Nicht in allen Fällen ist eindeutig geregelt, für welche Metallspezies (z.B. für welche Nickelverbindungen) eine Bewertung gilt. Als Regel kann übernommen werden, dass sich die errechnete Wirkungsklasse auf alle (als Kanzerogen) eingestuft Einzelverbindungen bezieht.

Mindestqualität und Voraussetzungen für die Zuweisung von Wirkungsklassen

Wenn die Qualität für eine Risikoquantifizierung mit (jeweils zu begründender) linearer, sublinearer oder Schwellenwert-Extrapolation nicht ausreicht, wird in der Regel auf eine Zuordnung zu Wirkungsklassen verzichtet. Grundsätzlich wird - statt einer Charakterisierung mit UR- (UR minus; vgl. Terminologie in der Methodik von 2002) - eine narrative Charakterisierung der Qualität der Risikoextrapolation vorgesehen. Die bisherige Risikoquantifizierung mit CEL_{min} wird als zu ungenau verworfen (jedoch für bestehende Risikobewertungen noch berichtet).

Die Ausweisung einer Wirkungsklasse ist in der Regel nur für solche Substanzen zu erwarten, die in der EU als krebserzeugend eingestuft sind (Kategorie 1A, 1B; CLP), nicht jedoch für „Verdachtstoffe“ (Kategorie 2; CLP). Weiterhin würden solche Substanzen Wirkungsklassen zugeordnet werden, die in Deutschland nach TRGS 905 eingestuft sind. Für einzelne Stoffe liegt zwar eine Einstufung der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe („MAK-Kommission“) vor, jedoch (noch) keine Einstufung nach CLP (Kategorie 1A, 1B der kanzerogenen Stoffe). In diesen Fällen kann in Vorwegnahme einer späteren „Legaleinstufung“ ebenfalls eine Wirkungsklasse zugeordnet werden.

Orientierung an AGS-Bewertung

Bei vorliegenden Krebsrisikoquantifizierungen wurde entsprechenden Bewertungen des „Ausschuss für Gefahrstoffe“ (AGS) mit besonderer Priorität beachtet, a) weil hier eine methodische Transparenz entsprechend den Kriterien des Leitfadens (siehe oben) gegeben ist, b) weil hier umfangreich aktuellere Daten berücksichtigt wurden, c) weil in den Gremien des AGS bereits eine intensive fachliche Diskussion zur Datenlage und deren Bewertung (insbesondere zum anzunehmenden Wirkprinzip) stattgefunden hat, und d) weil eine weitgehende nationale Homogenität in entsprechenden Bewertungen wünschenswert ist. Die entsprechende Bewertung des AGS wird deshalb im Folgenden jeweils gezielt dargestellt und diskutiert; entsprechende auf den Arbeitsplatz bezogene Begründungsdokumente befinden sich (soweit bereits finalisiert und im AGS beschlossen) auf der Website der BAuA (ERB Begründung).

Klassierung bei Nichtlinearität und Schwellenwertkanzerogenen

Mit wachsenden Erkenntnissen zu den Wirkprinzipien bei krebserzeugenden Effekten deutet sich an, dass nichtlineare Expositions-Risiko-Beziehungen oder auch Schwellenwerte zunehmende Bedeutung neben linearen Expositions-Risiko-Beziehungen erhalten. Diese Entwicklung wird in den Wirkungsklassen des Abschnitts Nr. 5.2.7.1.1 der TA Luft auch in der aktuellen Fassung noch nicht widergespiegelt. Diese Information kann es aber künftig notwendig machen, auch die Wirkungsklassen noch differenzierter zu gestalten. Zwei Beispiele:

1) Im Falle von Formaldehyd (krebserzeugender Stoff mit angenommener Wirkungsschwelle) wurde aus diesem Grund vom Standardvorgehen der TA Luft abgewichen (vgl. Abschnitt 4.4).

2) Im Falle von Chrom VI wird zwar bei $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ein bestimmtes definiertes (zusätzliches) Krebsrisiko bestätigt und derzeit für die Zuweisung der Wirkungsklasse herangezogen; dieses ist jedoch wahrscheinlich nicht linear auf niedrigere Konzentrationen extrapolierbar (vgl. Abschnitt 3.11).

Fachgespräch

Zu dem vorliegenden Projekt wurde am 28. und 29.01.2015 ein Fachgespräch mit dem Ziel der Entwicklung konsensueller Klassierungsvorschläge in Berlin beim Umweltbundesamt durchgeführt. Die Teilnehmer sind im ANHANG zu diesem Bericht (Seite: 291) genannt.

Zu dem Fachgespräch lagen eine Liste an zu bewertenden Stoffen und ein Begründungstext (Rohfassung dieses Projektberichts) vor. Vor diesem Hintergrund wurde ausgeführt, dass die besonderen Rahmenbedingungen (Regulation von Emissionen, Zuordnung in Wirkklassen oder zu Risikobereichen, zum Großteil Überprüfung bestehender Klassierungen, zugrunde liegende Bewertungen anderer anerkannter Gremien) eine fachgerechte Befassung mit dieser umfangreichen Vorlage in einem Fachgespräch möglich machen. Die Teilnehmer waren sich einig, dass in dem Fachgespräch die Plausibilität der vorgelegten Begründungen festgestellt werden könne.

Die Ergebnisse des Fachgesprächs zu den einzelnen Stoffen sind im jeweiligen Abschnitt dargestellt.

2.2 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2008): Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz, Arbeitskreis Risikoableitung im Unterausschuss „Gefahrstoffbewertung“ (UA III) des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS). Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund/Berlin/Dresden.

http://www.baua.de/de/Publikationen/Fachbeitraege/Gd34.pdf?__blob=publicationFile&v=5

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2013): Leitfaden zur Quantifizierung stoffspezifischer Expositions-Risiko-Beziehungen und von Risikokonzentrationen bei Exposition gegenüber krebser-

zeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz, (Anlage 3 zu TRGS 910). Version N10, Stand: 15.09.2013, Ausarbeitung durch den Arbeitskreis Risikoableitung im UA III des AGS.
<http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-910.html>

Schneider, K.; Schuhmacher-Wolz, U.; Oltmanns, J.; Hassauer, M. (2002): Klassierung krebs-
erzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentration im Abgas nach der
Nr. 5.2.7.1.1 der TA Luft-Novelle (Entwurf). UBA-Berichte 3/02, Umweltbundesamt Berlin,
Erich Schmidt Verlag Berlin

3 Überprüfung bestehender Klassierungen (inkl. der Vorlagen des Länderausschusses für Immissionsschutz, LAI)

3.1 Acrylamid

3.1.1 Stoffidentität

Acrylamid, Acrylsäureamid, 2-Propenamid, Propensäureamid, Ethencarbonäureamid
CAS-Nr.: 79-06-1

3.1.2 Einstufungen

EU (harmonisiert) Muta. 1B, Carc. 1B (ECHA, 2015a)

MAK-Liste: Kanz. Kat. 2, Keimzellmutagen Kat. 2, (DFG, 2014; Greim, 2007)

3.1.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft

Basisstudie(n)

Die bisherige Bewertung basierte auf einer Studie von Johnson et al. (1986) mit Trinkwasserexposition von Ratten. Mesotheliome der Testes bei männlichen Tieren dienten in der ursprünglichen Ableitung als kritischer Endpunkt.

Dies wurde in einem Addendum ergänzt durch die quantitative Abschätzung der anderen behandlungsbedingt signifikant vermehrten Tumoren, und zusätzlich durch die Befunde in einer Studie von Friedman et al. (1995), ebenfalls eine Kanzerogenitätsstudie an Ratten mit Trinkwassergabe von Acrylamid. In beiden Studien traten sowohl in männlichen als auch weiblichen Tieren Schilddrüsenadenome auf, in Männchen Testesmesotheliome und in Weibchen Mammatumoren. In der ursprünglichen Bewertung wurden für alle Tumorlokalisationen mit signifikant erhöhten Inzidenzen Risikoabschätzungen durchgeführt und die einzelnen Werte hinsichtlich der Klassierung in Wirkungsklassen eingeordnet.

Qualität

Die damals aktuelle Krebsrisikoabschätzung der EPA (IRIS, Stand 2000) wurde 2002 als nicht geeignet für eine Risikobewertung (UR -) bewertet. Aus diesem Grund wurden eigene Risikoabschätzungen vorgenommen.

Aussagen zum Wirkprinzip

Ein genotoxischer Mechanismus bei der Kanzerogenese von Acrylamid scheint angesichts der positiven Daten aus in vitro und in vivo-Studien plausibel. Aus Untersuchungen im Initiations-Promotionsmodell, bei denen Acrylamid oral, dermal und intra-peritoneal verabreicht wurde und Tumore der Haut und der Lunge induzierte, kann geschlossen werden, dass die Substanz im ganzen Körper verteilt wird und als systemisches Kanzerogen wirkt. Dies spricht für eine Pfad-zu-Pfad-Übertragung (Schneider, et al., 2002). Ein hormoneller Beitrag zur Tumorentstehung wurde insbe-

sondere für Schilddrüsen-, Testes und Mammatumoren diskutiert, jedoch die Genotoxizität als ein zumindest wesentlicher, wenn nicht zentraler Mechanismus der Tumorbildung angesehen (ECB, 2002; EPA, 2015; WHO, 2011a; b). Greim (2007) setzt sich intensiv mit der Hypothese von Shipp et al. (2006) auseinander, nach der die Testestumoren rein hormonell bedingt und spezifisch für die Ratte, also ohne Humanrelevanz seien. Greim (2007) summiert, dass diese Sicht nicht ausreichend erhärtet sei, um diese speziellen Testesmesotheliome unberücksichtigt zu lassen. Zudem verweist WHO (2011b) auf die Tatsache, dass die hormonellen Effekte erst bei Dosen beobachtet wurden, welche deutlich höher waren als die in den Kanzerogenitätsstudien aufgenommenen Körperdosen. Auch im Dokument zur Ableitung der Expositions-Risiko-Beziehung für den Arbeitsplatz in Deutschland (AGS, 2010) wird die Position vertreten, dass „die derzeitige Datenlage nicht ausreichend ist, um die Entstehung der Tumoren durch andere Mechanismen als die Genotoxizität zu belegen. Daher muss sich die Berechnung von Tumorrisiken derzeit auf die Genotoxizität als bestimmenden Wirkmechanismus und auf lineare Extrapolation stützen“. Dort wird für die Speziesübertragung

Wirkungsklasse (bisher)

In der ursprünglichen Bewertung (Schneider, et al., 2002) wurde eine Risikoabschätzung auf Basis des Lowest carcinogenic effect level (CEL_{min})/10.000 (Ergebnis: Risiko $1,1 \times 10^{-4}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$) sowie mittels der T_{25} -Methode durchgeführt (Ergebnis: Risiko $1,6 \times 10^{-4}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Dies wurde in einem Addendum ergänzt durch eine Risikoabschätzung mittels der ED_{10}/LED_{10} -Methode, welche für verschiedene Tumorlokalisationen in beiden Studien eine Spanne der Risiken von $0,64 \times 10^{-4}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (für Uterus - Adenokarzinome) bis $2,87 \times 10^{-4}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (für benigne Brustdrüsen - Tumore) ergab. Diese Risiken sprachen alle für eine Klassierung in WK II.

3.1.4 Neue Bewertungen

Ergebnisse neuer Bewertungen

Im Dokument zur Ableitung der **Expositions-Risiko-Beziehung für den Arbeitsplatz** in Deutschland (AGS, 2010) werden die kombinierten Inzidenzen für Mammatumoren aus den Studien von Johnson et al. (1986) und Friedman et al. (1995) zur Ableitung einer Benchmarkdosis (BMD_{10}) in Höhe von $1,1 \text{ mg}/\text{kg} \times \text{d}$ und diese umgerechnet als Point of Departure von $18 \text{ mg}/\text{m}^3$ für die Risikoschätzung für den Arbeitsplatz verwendet. Die Autoren führen aus: „Die Anpassung der Modellfunktion an die experimentellen Daten ist zwar als ungenügend anzusehen; die formale Anwendung der Qualitätskriterien nach Leitfaden ist jedoch das weniger zentrale Kriterium gegenüber den Vorteilen, die sich aus dem Poolen der Daten ergeben“. Dabei wurden die Speziesunterschiede zwischen Ratte und Mensch mittels pharmakokinetischer Daten von Shipp et al. (2006), siehe im Folgenden, berücksichtigt, wobei von einem Verhältnis der Menge der gebildeten Hämoglobinaddukte des

Metaboliten Glycidamid Ratte/Mensch von 1,2 auszugehen ist, woraus sich eine humanäquivalente Dosis von 0,92 mg/kg x d ergibt. Für die Allgemeinbevölkerung (70 kg Gewicht, 20 m³ Atemvolumen/d) resultiert daraus eine gegenüber dem Arbeitsplatz niedrigere inhalative BMD10 von 3.2 mg/m³, welche einem unit risk von 3,2 x 10⁻⁵ pro µg/m³ entspricht. Die Tumorlokalisation Mamma wurde bislang noch nicht in der Risikobewertung verwendet, jedoch mittlerweile auch von WHO (WHO, 2011a; b) anhand der Daten einer erst kürzlich erschienenen NTP-Studie (siehe im Folgenden).

EPA (2015): Es liegt eine aktualisierte Risikoabschätzung mit einem unit risk für inhalative Exposition vor. Diese basiert (bei Pfad-zu-Pfad-Übertragung) auf den Studien von Johnson et al. (1986) und Friedman et al. (1995). Die Risiken wurden auf Basis der Schilddrüsentumoren und Testesmesotheliome in männlichen Ratten abgeschätzt, wobei die Speziesextrapolation auf den Menschen mittels pharmakokinetischer Modelle erfolgte. Es ergab sich nach Pfad-zu-Pfad-Übertragung (Annahmen 70 kg Körpergewicht, 20 m³/d) ein unit risk von 1 x 10⁻⁴ pro µg/m³. Die Vorgehensweise verbessert die unit risk-Qualität im Vergleich zur früheren Ableitung der EPA (s.o.), bei der eine Speziesübertragung auf Basis der Körperoberfläche erfolgte. Bei der unit risk-Schätzung der EPA wurden zwei Zielorgane einbezogen (s.o.). Schilddrüsentumoren bei der Ratte sind nach AGS (2014) wegen speziesspezifischer Mechanismen hinsichtlich einer quantitativen Übertragung auf den Menschen problematisch. Damit und wegen der Unsicherheiten einer Pfad-zu-Pfad-Übertragung wird dieses unit risk als „sehr unsicher und nur unter Berücksichtigung weiterer Befunde als ausreichend für eine Wirkungsklassenzuordnung“ gewertet.

Risikoabschätzungen der einzelnen Zielorgane ergaben, dass bei vergleichbarem Risiko für Schilddrüsentumoren und Testesmesotheliome auf Basis beider Basisstudien jede Lokalisation zu etwa 50 % zum Gesamtrisiko beiträgt (Schneider, et al., 2002), wie in der folgenden Tabelle gezeigt.

Tabelle 3-1: Risikoschätzungen für Testes- und Schilddrüsentumoren, basierend auf Johnson et al. (1986) und Friedman et al. (1995) nach (Schneider, et al., 2002)

Tumorlokalisation		kanzerogene Potenz (pro µg/m ³)
Friedman et al. (1995)		
Testes - Mesotheliome der Tunica vaginalis testis	m	1,35 x 10 ⁻⁴
Schilddrüse - follikuläre Neoplasien (maligne und benigne)	w	1,30 x 10 ⁻⁴
Johnson et al. (1986)		
Testes - Mesotheliome der Tunica vaginalis testis	m	1,72 x 10 ⁻⁴
Schilddrüse - follikuläre Adenome	m	1,00 x 10 ⁻⁴
Schilddrüse - follikuläre Neoplasien (maligne und benigne)	w	0,77 x 10 ⁻⁴

Auf Basis von Schilddrüsen- plus Testestumoren leitete EPA (2015) ein unit risk von 1 x 10⁻⁴ pro µg/m³ ab. Wenn man eine Risikoabschätzung nur auf Basis der Testesmesotheliome vornimmt, würden sich nach der Relation aus obiger Tabelle anteilige unit risks von ca. 5-6 x 10⁻⁵ pro µg/m³ ergeben.

Damit ist das Risiko bei beiden Szenarien (beide Lokalisationen oder nur Testestumoren) $> 10^{-5}$ und unterstützt somit eine Zuordnung zu Wirkungsklasse II. Anmerkung: Der geringe Unterschied zu den Werten in der vorangehenden Tabelle (Faktor 2-3) resultiert vermutlich aus methodischen Unterschieden (CEL_{\min} bzw. T_{25} gegenüber Benchmark-Modellierung; Verwendung eines pharmakokinetischen Modells bei EPA).

Die in **Cal/EPA (2009)** berichtete Risikoabschätzung mit einem unit risk in Höhe von $1,3 \times 10^{-3}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ist identisch mit der früheren, mittlerweile revidierten Abschätzung der EPA. Dieses unit risk wird somit als ‚ungeeignet für eine Wirkungsklassenzuordnung‘ bewertet.

DECOS (2006) führten auf Basis der Testesmesotheliome der Studien von Johnson et al. (1986) eine Risikoschätzung durch, welche ähnlich der T_{25} -Methode in linearer Extrapolation ein slope-Faktor von 0,5 pro $\text{mg}/\text{kg} \times \text{d}$, entsprechend (bei 70 kg Körpergewicht und $20 \text{ m}^3/\text{d}$) ein inhalatives Risiko von $1,4 \times 10^{-4}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ergibt. Diese Abschätzung wurde ohne Einbezug von Interspeziesdifferenzen zwischen Ratte und Mensch vorgenommen. Diese Risikoschätzung wird somit als ‚ungeeignet für eine Wirkungsklassenzuordnung‘ bewertet. Es würde aber dennoch eine Klassierung in Wirkungsklasse II unterstützen.

Von **ATSDR** liegt eine Neubewertung zu Acrylamid vor. Dort wurde keine eigene Krebsrisikobewertung durchgeführt, aber die aktuelle Risikoabschätzung der EPA referiert (ATSDR, 2012).

Auch im Risk Assessment Report der EU (ECB, 2002) wird keine quantitative Risikoabschätzung vorgenommen, ebenso nicht im Registrierungsdossier (ECHA, 2015b).

Eine Bewertung von **Shipp et al. (2006)** zu Acrylamid schätzte ein Krebsrisiko auf Basis der Schilddrüsentumoren in männlichen Ratten, kombiniert aus Johnson et al. (1986) und Friedman et al. (1995). Mittels eines Multistage-Modells resultierte eine LED_{10} (unteres Konfidenzintervall der Dosis, die mit 10 % Tumorzinzidenz assoziiert ist) von $0,95 \text{ mg}/\text{kg} \times \text{d}$. Dieser Wert stellt bereits die humanäquivalente Dosis dar. Dabei wurden die Speziesunterschiede zwischen Ratte und Mensch mittels pharmakokinetischer Daten berücksichtigt, ausgehend von den Verhältnissen der Menge der gebildeten Hämoglobinaddukte des Metaboliten Glycidamid (Ratte/Mensch: 1,2), da für eine genotoxische Wirkung der reaktive Metabolit verantwortlich gemacht wird. Für die Muttersubstanz ergäbe sich ein höherer Interspeziesunterschied von 2,6. Das in der Publikation angegebene Risiko von 0,1 bei $0,95 \text{ mg}/\text{kg} \times \text{d}$ (humanäquivalente Dosis) lässt sich zu Vergleichszwecken linear in ein Risiko von $1,4 \times 10^{-4}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ umrechnen. Dieses wird als ‚sehr unsicher und nur unter Berücksichtigung weiterer Befunde als ausreichend für eine Wirkungsklassenzuordnung‘ bewertet.

Die **WHO (2011a, b)** legt bei der Bewertung von Acrylamid den Schwerpunkt auf den Margin of Exposure zur üblichen Belastung in Nahrungsmitteln. Eine Analyse der den Autoren vorab zur Verfügung gestellten Daten der NTP-Studie (identisch mit

NTP (2012)) mittels Benchmark-Modellierung ergab eine BMDL₁₀ von 0,31 mg/kg x d für Mammatumoren bei Ratten. Die noch niedrigere BMDL₁₀ von 0,18 mg/kg x d für benigne Tumoren der Harderschen Drüse bei Mäusen scheint für den Menschen von untergeordneter Relevanz, da dieser kein entsprechendes Organ besitzt (WHO, 2011b) und wird deshalb von den Autoren nicht berücksichtigt. Beide Abschätzungen liefern lediglich die Dosis für Tiere. Die Umrechnung in ein unit risk findet sich in Abschnitt 3.1.6.

Von der MAK-Kommission wird Acrylamid als Keimzellmutagen gewertet, wobei der Metabolit Glycidamid als reaktives Intermediat für die DNA-Adduktbildung als gesichert angesehen wird. Versuche an Mäusen zeigten signifikante Effekte bereits nach Gabe von 0,1 mg/kg. Quantitative Krebsrisikoabschätzungen wurden nicht durchgeführt (Greim, 2007).

Es liegt weiterhin eine Bewertung des Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL)¹ von 2011 vor. Das SCOEL wertet Acrylamid als möglicherweise genotoxisches Kanzerogen, jedoch wurde ebenfalls keine Risikoabschätzung vorgenommen.

Resultierende Wirkungsklasse

WK II

Schlussfolgerung

Die Neubewertungen ergeben keine Änderung der 2002 vorgenommenen Klassierung von Acrylamid in WK II. Selbst wenn man ein additives Risiko verschiedener Tumorklassifikationen unterstellt, bliebe diese Klassierung bestehen.

3.1.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung)

Humandaten

Es liegt mittlerweile ein follow-up der Studie von Sobel et al. (1986) von Swaen et al. (2007) vor, welches eine erhöhte Rate an Pankreastumoren beobachtete (SMR 222,2, nicht signifikant), welches auch nicht klar mit einer Acrylamidexposition verknüpft war. Ein follow-up der bei Collins et al. (1989) untersuchten Kohorte von Marsh et al. (2007) konnte die damals leicht erhöhten Raten an Pankreastumoren nicht mehr feststellen. Keine weitere signifikante Tumorbildung ließ sich mit einer Exposition gegenüber Acrylamid korrelieren. Eine Risikoabschätzung auf Basis dieser Daten kann nicht durchgeführt werden.

¹ <http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=148&langId=en&intPagId=684>

Tierexperimentelle Daten

Im Rahmen einer Kanzerogenitätsstudie des NTP wurden Ratten und Mäuse für 2 Jahre gegenüber Acrylamid im Trinkwasser in Konzentrationen von 0,0875; 0,175; 0,35 und 0,70 mM (6,25; 12,5; 25 und 50 ppm) exponiert, entsprechend Körperdosen von 0,33-0,44; 0,66-0,88; 1,32-1,84 und 2,71-4,02 mg/kg x d für Ratten und 1,04-1,10; 2,20-2,23; 4,11-4,65 und 8,93-9,96 mg/kg x d für Mäuse (NTP, 2012). Die beobachteten Tumorlokalisationen in Ratten decken sich i.w. mit den Befunden aus früheren Studien, zusätzlich waren weitere Zielorgane betroffen, u.a. bei männlichen Ratten Pankreastumoren, für welche auch beim Humanexposition Verdachtsmomente bestehen. Die bislang nur in Ratten bekannte multiple kanzerogene Wirkung konnte damit eindeutig auch in Mäusen bestätigt werden.

Tabelle 3-2: Tumorinzidenzen in Ratten und Mäusen (NTP, 2012)

Summary of the 2-Year Carcinogenesis Studies of Acrylamide				
	Male F344/N Rats	Female F344/N Rats	Male B6C3F1 Mice	Female B6C3F1 Mice
Neoplastic effects	<p><u>Epididymis</u>: malignant mesothelioma (2/48, 2/48, 1/48, 5/48, 8/48)</p> <p><u>Testes</u>: malignant mesothelioma (1/48, 2/48, 1/48, 1/48, 5/48)</p> <p><u>Epididymis or Testes</u>: malignant mesothelioma (2/48, 2/48, 1/48, 5/48, 8/48)</p> <p><u>Heart</u>: malignant schwannoma (1/48, 2/48, 3/48, 4/48, 6/48)</p> <p><u>Pancreatic islets</u>: adenoma (1/46, 2/48, 4/48, 1/48, 6/48); carcinoma (0/46, 0/48, 0/48, 1/48, 0/48); adenoma or carcinoma (1/46, 2/48, 4/48, 2/48, 6/48)</p> <p><u>Thyroid gland</u>: follicular cell adenoma (0/47, 1/48, 1/47, 1/48, 3/48); follicular cell carcinoma (1/47, 2/48, 3/47, 6/48, 6/48); follicular cell adenoma or carcinoma (1/47, 3/48, 4/47, 6/48, 9/48)</p>	<p><u>Clitoral gland</u>: carcinoma (1/48, 6/48, 12/47, 3/48, 8/47)</p> <p><u>Heart</u>: malignant schwannoma (2/48, 1/48, 0/48, 2/48, 4/48)</p> <p><u>Liver</u>: hepatocellular adenoma (0/48, 0/48, 1/48, 1/48, 3/48)</p> <p><u>Mammary gland</u>: fibroadenoma (16/48, 18/48, 24/46, 22/47, 31/48)</p> <p><u>Oral mucosa or tongue</u>: squamous cell papilloma or carcinoma (0/48, 2/48, 1/48, 3/48, 5/48)</p> <p><u>Skin</u>: subcutaneous tissue fibroma, fibrosarcoma, or sarcoma (1/48, 0/48, 0/48, 1/48, 5/48)</p> <p><u>Thyroid gland</u>: follicular cell adenoma (0/48, 0/48, 1/48, 0/48, 2/47); follicular cell carcinoma (0/48, 0/48, 1/48, 3/48, 2/47); follicular cell adenoma or carcinoma (0/48, 0/48, 2/48, 3/48, 4/47)</p>	<p><u>Harderian gland</u>: adenoma (2/46, 13/46, 27/47, 36/47, 39/47); adenocarcinoma (0/46, 0/46, 0/47, 1/47, 1/47); adenoma or adenocarcinoma (2/46, 13/46, 27/47, 37/47, 39/47)</p> <p><u>Lung</u>: alveolar/bronchiolar adenoma (5/47, 6/46, 13/47, 10/45, 19/48); alveolar/bronchiolar adenoma or carcinoma (6/47, 6/46, 14/47, 10/45, 20/48)</p> <p><u>Stomach</u>: forestomach squamous cell papilloma (0/46, 2/45, 2/46, 6/47, 6/44); forestomach squamous cell carcinoma (0/46, 0/45, 0/46, 1/47, 2/44); forestomach squamous cell papilloma or carcinoma (0/46, 2/45, 2/46, 7/47, 8/44)</p>	<p><u>Harderian gland</u>: adenoma (0/45, 8/44, 20/48, 32/47, 31/43)</p> <p><u>Lung</u>: alveolar/bronchiolar adenoma (1/47, 4/47, 6/48, 11/45, 19/45)</p> <p><u>Mammary gland</u>: adenocarcinoma (0/47, 1/46, 1/48, 2/45, 4/42); adenocarcinoma (0/47, 4/46, 6/48, 2/45, 13/42); adenocarcinoma or adenocarcinoma (0/47, 4/46, 7/48, 4/45, 17/42)</p> <p><u>Ovary</u>: benign granulosa cell tumor (0/46, 1/45, 0/48, 1/45, 5/42)</p> <p><u>Skin</u>: fibrosarcoma, hemangiosarcoma, liposarcoma, myxosarcoma, neurofibrosarcoma, or sarcoma (0/48, 0/46, 3/48, 10/45, 6/43)</p> <p><u>Stomach</u>: forestomach squamous cell papilloma (4/46, 0/46, 2/48, 5/45, 8/42)</p>
Level of evidence of carcinogenic activity	Clear evidence	Clear evidence	Clear evidence	Clear evidence

Dabei waren die Inzidenzen für alle Lokalisationen bei männlichen Ratten der Hochdosisgruppe signifikant, ebenso bei weiblichen Ratten alle Tumoren mit Ausnahme der Herz-Schwannome (nicht signifikant), zusätzlich waren bereits bei niedrigeren Dosen Klitorisarkinome (alle exponierten Gruppen) und Fibroadenome der Mamma (ab 0,175 mM) signifikant erhöht.

In männlichen Mäusen waren die Inzidenzen für die Tumoren der Harder'schen Drüse in allen exponierten Gruppen signifikant erhöht, die für Lungentumoren ab 0,175 mM, Magentumoren erreichten erst bei der höchsten Dosis das Signifikanzniveau. Auch bei weiblichen Mäusen waren die Inzidenzen für Tumore der Harder'schen Drüse bei allen exponierten Gruppen signifikant, Mammatumoren ab 0,175 mM, Lungen- und Hauttumoren ab 0,35 mM, Vormagen- und Ovarientumoren in der Hochdosisgruppe.

3.1.6 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Eine eigene unit risk-Abschätzung auf Basis der NTP-Studie wird hier nicht durchgeführt, da das pharmakokinetische Modell, auf das EPA und ATSDR zurückgreifen, im gegebenen Rahmen nicht in die Berechnung von Humanäquivalentdosen einbezogen werden kann. Ersatzweise wird die BMDL₁₀ aus WHO (WHO, 2011a; b) mittels der Angaben zu pharmakokinetischen Unterschieden zwischen Ratte und Mensch in humanäquivalente Dosen transformiert (Faktor 1,2 auf Basis des reaktiven Metaboliten Glycidamid, vgl. Abschnitt 0). In WHO (WHO, 2011a; b) wurde als niedrigste BMDL₁₀ mit Humanrelevanz ein Wert von 0,31 mg/kg x d für Mammatumoren in weiblichen Ratten abgeleitet. Mittels des Faktors von 1,2 resultiert eine humanäquivalente Dosis von 0,26 mg/kg x d, welche mit einem Risiko von 10 % korrespondiert. Diese lässt sich linear in ein Risiko von $1,1 \times 10^{-4}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ umrechnen. Diese Schätzung wird als „geeignet für eine Wirkungsklassenzuordnung“ bewertet. Auch diese Abschätzung spricht für eine Klassierung in WK II.

Es wurde die Bewertung nach Abschnitt 3.1.3 beibehalten, ergänzt durch die Bewertung von EPA (2015), vgl. Abschnitt 3.1.4.

3.1.7 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Es wird eine Klassierung in Wirkungsklasse II vorgeschlagen. Dies entspricht der ursprünglichen Klassierung in Schneider et al. (2002), unterstützt durch aktuellere Bewertungen und neue experimentelle Daten. Die Unsicherheit der quantitativen Bewertung der Schilddrüsentumoren bei der Ratte (berücksichtigt bei EPA (2015) und Shipp et al. (2006)) führt möglicherweise zu einer Risikoüberschätzung, jedoch zeigt die Abschätzung des Risikos nur für Testestumoren (vgl. Abschnitt 0), dass das Risiko auch für diese Tumorlokalisation alleine betrachtet zu einer Klassierung in WK II führen würde.

Die Klassierungsgrenzen entsprechen der Vorgehensweise in BMU (2002).

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
Bewertung (2002) inkl. Addendum			
CEL _{min} (Johnson, et al., 1986): Mesotheliome der Testes bei männlichen Ratten		$1,1 \times 10^{-4}$	
T ₂₅ (Johnson, et al., 1986): Mesotheliome der Testes bei männlichen Ratten		$1,6 \times 10^{-4}$	
ED ₁₀ /LED ₁₀ (Friedman, et al., 1995; Johnson, et al., 1986): Einzelrisi- ken für mehrere Tumorlokalisatio- nen		$6,4 \times 10^{-5}$ bis $2,87 \times 10^{-4}$ (Summe $< 10^{-3}$)	
Aktualisierte Bewertung (2014/2015)			
AGS (2010) Mammatumoren in männlichen Ratten (Friedman, et al., 1995; Johnson, et al., 1986):		$3,2 \times 10^{-5}$	
EPA (2015) Schilddrüsentumoren und Testesmesotheliome in männlichen Ratten (Friedman, et al., 1995; Johnson, et al., 1986):		1×10^{-4}	
Eigene Berechnung: Anteiliges Risiko Testestumoren, basierend auf EPA (2015)		$5-6 \times 10^{-5}$	
Shipp et al. (2006) Schilddrüsentumoren in männlichen Ratten (Friedman, et al., 1995; Johnson, et al., 1986):		$1,4 \times 10^{-4}$	
WHO (WHO, 2011a; b) Mammatumoren in weiblichen Rat- ten		$1,1 \times 10^{-4}$	

3.1.8 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse II der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

3.1.9 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2010): Begründung zu Expositions-Risiko-Beziehung für Acrylamid in BekGS 910, <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Begrundungen-910.html>

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2014): Leitfaden zur Quantifizierung stoffspezifischer Expositions-Risiko-Beziehungen und von Risikokonzentrationen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz, (Anlage 3 zu TRGS 910). Version N10, Stand: 15.09.2013, Ausarbeitung durch den Arbeitskreis Risikoableitung im UA III des AGS. <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-910.html>

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2012): Toxicological Profile for Acrylamide, U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service

BMU, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (2002): Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft - TA Luft) vom 24. Juli 2002. *Gemeinsames Ministerialblatt*, 25-29, 511-605

Cal/EPA, California Environmental Protection Agency (2009): Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines. Part II. Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors, OEHHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment

Collins, J.J.; Page, L.C.; Caporossi, J.C.; Utidjian, H.M.; Lucas, L.J. (1989): Mortality patterns among employees exposed to acrylonitrile. *Journal of Occupational Medicine*, 31, 368-371

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2014): MAK- und BAT-Werte-Liste 2014. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 50, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim

ECB, European Chemicals Bureau (2002): European Union Risk Assessment Report: Acrylamide. 1st Priority List, Vol. 24, EUR 19835 EN. European Commission. Joint Research Centre

ECHA, European Chemicals Agency (2015a): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>

ECHA, European Chemicals Agency (2015b): Information on Chemicals - Registered Substances, Online: <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>

EPA, Environmental Protection Agency (2015): Integrated Risk Information System (IRIS), online: <http://www.epa.gov/IRIS/>

- Friedman, M.A.; Dulak, L.H.; Stedham, M.A. (1995): A lifetime oncogenicity study in rats with acrylamide. *Fundamental and Applied Toxicology*, 27, 96-105
- Greim, H. (2007): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 43. Lfg, DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim
- Johnson, K.A.; Gorzinski, S.J.; Bodner, K.M.; Campbell, R.A.; Wolf, C.H.; Friedman, M.A.; Mast, R.W. (1986): Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 85, 154-168
- Marsh, G.M.; Youk, A.O.; Buchanich, J.M.; Kant, I.J.; Swaen, G. (2007): Mortality patterns among workers exposed to acrylamide: updated follow up. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 49, 82-95
- NTP, National Toxicology Program (2012): Toxicology and Carcinogenesis Studies of Acrylamide (Cas No. 79-06-1) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Feed And Drinking Water Studies). TR 575, U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service. http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr575_508.pdf
- Schneider, K.; Schuhmacher-Wolz, U.; Oltmanns, J.; Hassauer, M. (2002): Klassierung krebserzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentration im Abgas nach der Nr. 5.2.7.1.1 der TA Luft-Novelle (Entwurf). UBA-Berichte 3/02, Umweltbundesamt Berlin, Erich Schmidt Verlag Berlin
- Shipp, A.; Lawrence, G.; Gentry, R.; McDonald, T.; Bartow, H.; Bounds, J.; Macdonald, N.; Clewell, H.; Allen, B.; Van Landingham, C. (2006): Acrylamide: review of toxicity data and dose-response analyses for cancer and noncancer effects. *Critical Reviews in Toxicology*, 36, 481-608
- Sobel, W.; Bond, G.G.; Parsons, T.W.; Brenner, F.E. (1986): Acrylamide cohort mortality study. *British Journal of Industrial Medicine*, 43, 785-788
- Swaen, G.M.; Haidar, S.; Burns, C.J.; Bodner, K.; Parsons, T.; Collins, J.J.; Baase, C. (2007): Mortality study update of acrylamide workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 64, 396-401
- WHO, World Health Organization (2011a): Evaluation of Certain Contaminants in Food. Seventy-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series 959, World Health Organization, Geneva, Switzerland. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_959_eng.pdf
- WHO, World Health Organization (2011b): Safety evaluation of certain contaminants in food. Prepared by the seventy-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series 63. <http://www.who.int/foodsafety/chem/jecfa/publications/monographs/en/index.html>

3.2 Acrylnitril

3.2.1 Stoffidentität

Acrylnitril, Acrylsäurenitril, Vinylcyanid, Cyanethylen, 2-Propennitril

CAS-Nr.: 107-13-1

3.2.2 Einstufungen

EU (harmonisiert) Carc. 1B (ECHA, 2015a)

MAK-Liste: Kanz Kat 2 (DFG, 2014)

3.2.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft

Basisstudie(n)

Die in Schneider et al. (2002) zur Klassierung verwendeten quantitativen Krebsrisikoschätzungen wurden alle auf Basis einer Inhalationsstudie an Ratten (Quast, et al., 1980) abgeleitet.

Qualität

Die Risikoabschätzungen auf Basis der Studie von Quast et al. (1980) wurden alle mit UR+ bewertet („geeignet für eine Wirkungsklassenzuordnung“). Es handelte sich dabei um die Abschätzungen von RIVM (1984), Johnston und Rock (1990), Felter und Dollarhide (1997) und BASF (2000) mit einer Risikospanne von $1,01-2,7 \times 10^{-5}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$, also am unteren Rand der WK II.

Aussagen zum Wirkprinzip

Schneider et al. (2002) resümierten: „Die kanzerogene Wirkung des Acrylnitrils ist wahrscheinlich auf sein Epoxid (Cyanoethylenoxid) zurückzuführen, das für die genotoxische Wirkung und die DNA-Adduktbildung verantwortlich gemacht wird. Weiterhin wirkt Acrylnitril in hohen Dosierungen organotoxisch, was möglicherweise mit seiner Glutathion-depletierenden Wirkung im Zusammenhang steht. Letztere führt zu oxidativem Stress. Experimentelle Befunde, dass auch die toxische Wirkung zur Tumorbildung beiträgt, liegen nicht vor. Für die Tumorentstehung im Gehirn werden von einigen Autoren nicht genotoxische Mechanismen verantwortlich gemacht, da nach Acrylnitrilexposition keine DNA-Addukte im Gehirn nachgewiesen werden konnten. Möglicherweise artspezifische Unterschiede der entgiftenden Stoffwechselwege des Acrylnitrils zwischen Mensch und Versuchstierspezies werden diskutiert. Deren Bedeutung im Hinblick auf die quantitative Risikobewertung kanzerogener Effekte kann noch nicht abgeschätzt werden“.

Wirkungsklasse (bisher)

WK II

3.2.4 Neue Bewertungen

Ergebnisse neuer Bewertungen

Im **Registrierungsdossier** zu Acrylnitril (ECHA, 2015b) wird ein DNEL von 0,1 mg/m³ ausgewiesen, auf Basis einer BMCL₀₅ und eines Extrapolationsfaktors von 220. Offensichtlich wurde also im Dossier von kanzerogener Wirkung mit Schwellenwert ausgegangen (DNEL statt DMEL). Nachdem als „key study“ die Studie von Quast et al. (1980) referiert ist, kann vermutet werden, dass die Ableitung auf dieser Studie basiert.

Im **Risk Assessment Report (ECB, 2004)** wird die Abschätzung des inhalativen Krebsrisikos auf Basis der Abschätzung von Felter und Dollarhide (1997) vorgenommen, welche auch als Bewertungsgrundlage in Schneider et al. (2002) diente.

Auch im Dokument zur Ableitung der **Expositions-Risiko-Beziehung für den Arbeitsplatz** in Deutschland (AGS, 2010) wird die Risikoabschätzung von Felter und Dollarhide (1997) für die Expositions-Risikobeziehung zugrunde gelegt.

Im **Concise International Chemical Assessment Document** der WHO (WHO, 2002) wurde auf Basis der Studie von Quast et al. (1980) mittels eines Multistage-Modells eine humanäquivalente tumorigene Dosis (TC₀₅) von 6 mg/m³ abgeleitet, was in linearer Extrapolation einem Risiko von $8,3 \times 10^{-6}$ pro µg/m³ entspricht. Weitere Details sind der Bewertung nicht zu entnehmen. Die Risikoschätzung wird somit als ‚ungeeignet für eine Wirkungsklassenzuordnung‘ bewertet. Die WHO favorisiert eine lineare Risikoabschätzung, da es angemessen erscheint, dass bei der Tumorinduktion eine direkte Interaktion mit der DNA beteiligt ist und für andere Mechanismen keine gesicherten Erkenntnisse vorliegen.

Die IRIS-Bewertung in EPA (2015) ist noch auf dem Stand von 1993, jedoch ist die Entwurfsfassung eines Toxicological Review mit einer revidierten Risikoschätzung verfügbar (EPA, 2011). Die Krebsrisikoschätzung basiert i.W. auf der von **Starr et al. (2004)**, welche deshalb hier nicht weiter ausgeführt wird. Ausgehend von der Mortalität infolge von Lungentumoren in der Kohorte von Blair et al. (1998) wurde mittels eines semi-parametrischem Cox Regressionsmodells ein unit risk von 2×10^{-5} pro µg/m³ berechnet. Eine Kurzdarstellung der Ergebnisse dieser Arbeit von Blair et al. (1998), welche wegen des großen Kollektives von ca. 25.000 Personen eine hohe statistische Aussagekraft zukommt, findet sich auch in Schneider et al. (2002). Dort wird die Studie u.a. wegen einer nichtlinearen Dosis-

Wirkungsbeziehung kritisiert. Weiterhin werden bei EPA (2011) die Mängel der Studie ausführlich diskutiert: keine Adjustierung auf das Rauchverhalten; mögliche Fehlklassierung der Exposition aufgrund retrospektiver Schätzung, Erfassung der Mortalität statt Morbidität. Insgesamt scheint damit die unit risk-Bewertung als mit großen Unsicherheiten behaftet und deshalb „ungeeignet für eine Wirkungsklassenzuordnung“ (früher: UR-). Die IARC bewertete die Ergebnisse aller Humanstudien, inkl. dieser Studie von Blair et al. (1998), wegen zu unsicherer Daten lediglich als „inadequate evidence“ für kanzerogene Wirkung bei Humanexposition. Allerdings unterstützt auch das unit risk von EPA (2011) eine Klassierung in WK II.

Die **kalifornische Umweltbehörde (Cal/EPA, 2009)** leitete auf Basis der Lungentumoren der Studie von O’Berg (1980) ein unit risk von $2,9 \times 10^{-4}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ab. Dies ist die gleiche Vorgehensweise wie bei EPA (2015), welche bereits in Schneider et al. (2002) diskutiert und als UR- (aktuell: „ungeeignet für eine Wirkungsklassenzuordnung“) bewertet wurde. Der numerische Unterschied zum unit risk der EPA (2015) in Höhe von $6,8 \times 10^{-5}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ergibt sich bei gleichem verwendeten Risikomodell u.a durch die Annahme einer anderen Nachbeobachtungszeit.

Kirman et al. (2005) ermittelten aus einem Datenpool von allen Tierstudien zu oraler und inhalativer Exposition mittels eines PBPK-Modells und Benchmark-Modellierung eine humane LED_{05} von $21,3 \text{ mg}/\text{m}^3$ und leiteten daraus ein unit risk von $1,6 \times 10^{-6}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ab. Dabei zeigte die ursprüngliche Modellierung eine sehr schlechte Anpassung an die Versuchsdaten ($p < 0,05$), welche durch individuelle Anpassungen der Daten bezüglich Tierstamm, Geschlecht und ausführendes Labor korrigiert wurden und einen besseren Kurvenfit ($p = 0,746$) ergaben. Diese Anpassung ist aber wegen fehlender Daten nicht nachvollziehbar. Unklar ist weiterhin, warum bei linearer Umrechnung des 5 % Risikos bei $21,3 \text{ mg}/\text{m}^3$ sich ein höherer Wert ergibt ($2,3 \times 10^{-6}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Aus diesem Grund wird dieser Risikoabschätzung nur ein geringes Gewicht beigemessen und als „ungeeignet für eine Wirkungsklassenzuordnung“ eingeordnet.

Goldhaber et al. (2009) berücksichtigten bei der Ableitung von Provisional Advisory Levels keine kanzerogenen Effekte.

Es liegt weiterhin eine Bewertung des Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL)² von 2003 vor. Das SCOEL wertet Acrylamid als möglicherweise genotoxisches Kanzerogen ohne Schwellenwert, jedoch wurde keine Risikoabschätzung vorgenommen.

² <http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=148&langId=en&intPagId=684>

Resultierende Wirkungsklasse

WK II

Schlussfolgerung

Die Neubewertungen ergeben keine Änderung der 2002 vorgenommenen Klassierung von Acrylnitril in WK II.

3.2.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung)

Humandaten

Die seit der Abfassung des ursprünglichen Klassierungsvorschlages (Schneider, et al., 2002) erschienenen Untersuchungen zur humankanzerogenen Wirkung von Acrylnitril konnten keine signifikanten Anstieg von Tumoren infolge einer Exposition gegenüber Acrylnitril feststellen:

Eine Studie von Czeizel et al. (2004) konnte an einem Kollektiv von 783 Arbeitern der Acrylnitrilproduktion (inkl. Kontrollen, 450 Personen waren kontinuierlich exponiert) in Ungarn keine erhöhten Tumorraten beobachten. Bei dem kleinen Kollektiv ist die Sensitivität dieser Studie gering.

Bei einem follow-up der ursprünglich von O'Berg (1980) untersuchten DuPont-Kohorte berichtet in Zusammenhang mit einer Acrylnitrilexposition kein erhöhtes Risiko für Atemwegstumoren (Symons, et al., 2008).

Swaen et al. (2004) fanden in einem follow-up der Studie von Swaen et al. (1998) bei einem Kollektiv von 2.842 Exponierten und 3.961 Kontrollen aus niederländischen Fabriken keine signifikant erhöhte Tumorfrequenzen.

Eine aktuelle Metaanalyse (Cole, et al., 2008) kam zu dem Schluss, dass eine kanzerogene Wirkung von Acrylnitril in Humanstudien bislang nicht konsistent nachgewiesen wurde.

Tierexperimentelle Daten

Bei Quast et al. (2002) handelt es sich nicht um eine neue Kanzerogenitätsstudie, sondern um die veröffentlichte Fassung einer bislang nicht publizierten Studie von 1980 mit Trinkwasserexposition von Ratten. Da von der gleichen Gruppe eine Inhalationsstudie vorliegt (Quast, et al., 1980), werden die Befunde nicht weiter betrachtet. Auch die Studien von Johannsen und Levinskas (2002a; b) wurden mit Trinkwasser verabreicht an Ratten durchgeführt, ebenso die NTP-Studie an Mäusen (NTP, 2001). Diese Untersuchungen berichten das vermehrte Auftreten von Vormagen-, Gliazell-, Zymbaldrüsen-, Zungen- und Mammatumoren. Im Vergleich zu der Inhalationsstudie (Gliazell-, Zymbaldrüsen-, Brustdrüsen-, Dünndarm-, Zungen- und Vormagentumoren) ergibt sich ein fast identisches Wirkungsspektrum.

Basisstudie(n) zur Beurteilung der kanzerogenen Potenz

Die bereits in Schneider et al. (2002) zur Klassierung verwendete Basis der Inhalationsstudie an Ratten (Quast, et al., 1980) bleibt aktuell.

Informationen zum Wirkprinzip („mode of action“)

Die Ergebnisse der Bewertungen der aktuelleren Sekundärliteratur sind widersprüchlich:

Ein hauptsächlich genotoxischer Mechanismus wird, wie in der ursprünglichen Bewertung (Schneider, et al., 2002), nach ausführlicher Diskussion der möglichen genotoxischen und nichtgenotoxischen Mechanismen, auch von EPA (2011) als wahrscheinlich erachtet. Zum gegenteiligen Schluss kommen Haber und Patterson in einem „Peer review“ einer Risikobewertung der Industrie³ der vorliegenden Daten zu Acrylnitril, es wurde eine nichtlineare Risikoabschätzung vorgeschlagen (Haber and Patterson, 2005). Auch die revidierte Fassung der genannten Industriebewertung (Kirman, et al., 2005) favorisiert die nichtlineare Risikoabschätzung. Hauptgrund dafür ist, dass dort postuliert wird, dass im Gegensatz zu den in vitro-Studien überzeugende Belege für eine genotoxische Wirkung in vivo ausstehen und die oxidative DNA-Schädigung als relevanter Mechanismus der Kanzerogenese angesehen wird.

Die Diskrepanzen dieser Wertungen soll exemplarisch veranschaulicht werden: nach Kirman et al. (2005) zeigen zwei in vivo-Studien im Rattengehirn nur geringe bzw. keine DNA-Adduktbildung in Form von N⁷-(2-oxoethyl)-guanine. EPA (2011) erachtet diese Studien aber als wenig aussagekräftig, da bei diesen Studien nur einmalig exponiert wurde und zudem relativ hohe Nachweisgrenzen vorlagen (geringe Mengen nicht detektierbar). Wichtiger scheint, dass in den in vivo-Studien nicht geprüft wurde, ob zwei weitere in vitro nachgewiesene Addukte (N³-(2-hydroxy-2-carboxyethyl)deoxyuridine, N³-(2-cyano-2-hydroxyethyl)deoxythymidine) entstanden, und somit möglicherweise nicht die entscheidenden DNA-Addukte analysiert wurden („*Thus, it is highly likely that the actual adducts formed from interaction of CEO (Anmerkung FoBiG: Acrylnitril-Metabolit) with brain DNA have not yet been looked for*“). EPA spricht sich außerdem klar gegen die von Kirman et al. (2005) geäußerte Hypothese von oxidativem Stress als ultimatem (schwellenwertbehafteten) Wirkmechanismus aus: bei oraler Exposition wurden in F344 Ratten Gehirntumore beobachtet (Johannsen and Levinskas, 2002a), jedoch kein oxidativer Stress (Whysner, et al., 1998). In Sprague-Dawley Ratten war keine gute Korrelation zwischen aufgetretenem oxidativem Stress und der Tumorfrequenz erkennbar, und die Tumorzinidenzen von F344 und Sprague-Dawley Ratten waren trotz unterschiedliche Auftretens von oxidativem Stress ähnlich (Johannsen and Levinskas, 2002a; b).

³ <http://www.tera.org/Peer/AN/ANToxicologicalReviewDocument-Revised.pdf>

Die vollständige Wiedergabe der Diskussion der Daten aus beiden Bewertungen würde allerdings den Rahmen dieser Ausarbeitung sprengen. Weiterhin referiert EPA mehrere nach 2005 erschienenen Studien, welche bei Berufstätigen die Induktion von Mikronuklei in Zellen der Mundschleimhaut, DNA-Brüchen, Aneuploidie und reziproken Translokationen in peripheren Lymphozyten in vivo beobachteten. Diese Daten konnten bei Kirman et al. (2005) noch nicht in die Bewertung eingehen.

Auch die WHO (2002) favorisiert eine lineare Risikoabschätzung, da es angemessen erscheint, dass bei der Tumorinduktion eine direkte Interaktion mit der DNA beteiligt ist und für andere potenzielle Mechanismen keine gesicherten Erkenntnisse vorliegen.

Der Wirkmechanismus der kanzerogenen Wirkung von Acrylnitril ist damit beim jetzigen Kenntnisstand nicht geklärt. In konservativer Vorgehensweise wird ein relevanter Beitrag genotoxischer Wirkungen angenommen und die lineare Risikoabschätzung für angemessen erachtet.

3.2.6 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Es wurde keine neue Krebsrisikoquantifizierung durchgeführt. Die ursprüngliche Bewertung (Schneider, et al., 2002) wurde beibehalten, ergänzt durch eine aktuelle, unsichere Bewertung von EPA (2011), welche die Klassierung in WK II unterstützt.

Im Dokument zur Ableitung der Expositions-Risiko-Beziehung für den Arbeitsplatz in Deutschland (AGS, 2010) wird wie bei Schneider et al. (2002) die Risikoabschätzung von Felter und Dollarhide (1997) für die Expositions-Risikobeziehung zugrunde gelegt. Die geringen Unterschiede zu dem bei Schneider et al., (2002) angegebenen Wert (AGS: $8,2 \times 10^{-6}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$, Schneider et al.: $1,1 \times 10^{-5}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$) stellen die Spanne der Abschätzung von Felter und Dollarhide (1997) dar, welche sich aus den zwei möglichen „Points of departure“ (POD), der ED_{10} (mittlere Risikoschätzung) oder der LED_{10} (unteres Konfidenzintervall der ED_{10}) ergibt. Für den Arbeitsplatz wird gemäß der Methodik die ED_{10} als POD verwendet, für die Allgemeinbevölkerung eher die LED_{10} . Wegen der definierten Klassengrenzen läge die Abschätzung des AGS (Basis ED_{10}) bereits am oberen Rand von WK III, während die Abschätzung auf Basis der LED_{10} am unteren Rand von WK II liegt.

Eine Abschätzung der WHO (2002) kommt auf Basis der Studie von Quast et al. (1980) zu einem unit risk von $8,3 \times 10^{-6}$ pro μ/m^3 . Dies ist praktisch identisch mit der Risikoabschätzung von Felter und Dollarhide (1997) auf Basis der ED_{10} und bedeutet einen nur kleinen Unterschied (Faktor 1,1-3) zu den anderen Abschätzungen auf Basis derselben Studie. Wegen der definierten Klassengrenzen läge diese Abschätzung der WHO aber bereits am oberen Rand von WK III. Nachdem die Modellierung nicht nachzuvollziehen ist und die Mehrzahl der Risikoabschätzungen auf Basis der Studie von Quast et al. (1980) formal bereits die Grenze zu WK II überschreiten, wird die Klassierung in WK II beibehalten.

3.2.7 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Es wird eine Klassierung in Wirkungsklasse II vorgeschlagen. Dies entspricht der ursprünglichen Klassierung in Schneider et al. (2002). Neue Risikoabschätzungen unterstützen diese Wertung (EPA, 2011; Starr, et al., 2004), werden aber als unsicher angesehen. Weitere quantitative Bewertungen (Kirman, et al., 2005; WHO, 2002), welche zu einer Klassierung in WK III führen würden (letztere knapp an der Grenze zu WK II), werden angesichts der nicht nachvollziehbaren Methodik nicht als verlässlich eingeschätzt.

Die Klassierungsgrenzen entsprechen der Vorgehensweise in BMU (2002).

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
Bewertung (2002)			
RIVM (1984), Basis Quast et al. (1980)		$2,7 \times 10^{-5}$	
Johnston und Rock (1990), Basis Quast et al. (1980)		$1,5 \times 10^{-5}$	
Felter und Dollarhide (1997), LED_{10} Basis Quast et al. (1980)		$1,1 \times 10^{-5}$	$8,2 \times 10^{-6}$
BASF (2000), Basis Quast et al. (1980)		$1,01 - 1,13 \times 10^{-5}$	
Aktualisierte Bewertung (2014/2015)			
AGS (2010), unter Bezug auf Felter und Dollarhide (1997), ED_{10} Basis Quast et al. (1980)			$8,2 \times 10^{-6}$
LANUV (2008), vermutlich nach RIVM (1984), Basis Quast et al. (1980)		$2,7 \times 10^{-5}$	
EPA (2011), Starr et al. (2004), Basis Humanstudie Blair et al. (1998)		2×10^{-5}	
WHO (2002), Basis Quast et al. (1980)			$8,3 \times 10^{-6}$
Kirman et al. (2005), Pool von Tierdaten zu Gehirntumoren			$1,6 \times 10^{-6}$

3.2.8 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse II der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

3.2.9 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2010): Begründung zu Expositions-Risiko-Beziehung für Acrylnitril in BekGS 910, <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Begrundungen-910.html>

BASF (2000): Berechnung der kanzerogenen Potenz des Acrylnitrils auf Basis der Inhalationsstudie an Ratten (Quast et al., 1980). Persönliche Mitteilung Dr. Fleig

Blair, A.; Stewart, P.A.; Zaebst, D.D.; Pottern, L.; Zey, J.N.; Bloom, T.F.; Miller, B.; Ward, E.; Lubin, J. (1998): Mortality study of industrial workers exposed to acrylonitrile. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 24, Suppl. 2, 25-41

BMU, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (2002): Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft - TA Luft) vom 24. Juli 2002. *Gemeinsames Ministerialblatt*, 25-29, 511-605

Cal/EPA, California Environmental Protection Agency (2009): Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines. Part II. Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors, OEHHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment

Cole, P.; Mandel, J.S.; Collins, J.J. (2008): Acrylonitrile and cancer: A review of the epidemiology. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 52, 342-351

Czeizel, A.E.; Szilvási, R.; Tímár, L.; Puho, E. (2004): Occupational epidemiological study of workers in an acrylonitrile using factory with particular attention to cancers and birth defects. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 547, 79-89

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2014): MAK- und BAT-Werte-Liste 2014. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 50, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim

ECB, European Chemicals Bureau (2004): European Union Risk Assessment Report: Acrylonitrile. 1st Priority List, Vol. 32, EUR 20857 EN European Commission Joint Research Centre

ECHA, European Chemicals Agency (2015a): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>

ECHA, European Chemicals Agency (2015b): Information on Chemicals - Registered Substances, Online: <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>

- EPA, Environmental Protection Agency (2011): Toxicological Review of Acrylonitrile (CAS No. 107-13-1). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). External Review Draft June 2011. EPA/635/R-08/013A, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
http://cfpub.epa.gov/ncea/iris_drafts/recordisplay.cfm?deid=198583
- EPA, Environmental Protection Agency (2015): Integrated Risk Information System (IRIS), online: <http://www.epa.gov/IRIS/>
- Felter, S.P.; Dollarhide, J.S. (1997): Acrylonitrile: a reevaluation of the database to support an inhalation cancer risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 26, 281-287
- Goldhaber, S.; Dorman, D.; Gardner, D.; Adeshina, F. (2009): Provisional Advisory Levels (PALs) for acrylonitrile. *Inhalation Toxicology*, 21, Suppl. 3, 17-55
- Haber, L.T.; Patterson, J. (2005): Report of an independent peer review of an acrylonitrile risk assessment. *Human and Experimental Toxicology*, 24, 487-527
- Johannsen, F.R.; Levinskas, G.J. (2002a): Chronic toxicity and oncogenic dose-response effects of lifetime oral acrylonitrile exposure to Fischer 344 rats. *Toxicology Letters*, 132, 221-247
- Johannsen, F.R.; Levinskas, G.J. (2002b): Comparative chronic toxicity and carcinogenicity of acrylonitrile by drinking water and oral intubation to Spartan Sprague-Dawley rats. *Toxicology Letters*, 132, 197-219
- Johnston, P.K.; Rock, A.R. (1990): A risk assessment for acrylonitrile in consumer products. *The Science of the Total Environment*, 99, 263-279
- Kirman, C.R.; Gargas, M.L.; Marsh, G.M.; Strother, D.E.; Klaunig, J.E.; Collins, J.J.; Deskin, R. (2005): Cancer dose-response assessment for acrylonitrile based upon rodent brain tumor incidence: use of epidemiologic, mechanistic, and pharmacokinetic support for nonlinearity. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 43, 85-103
- LANUV, Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen (2008): Beurteilung der Messwerte von Acrylnitril-Immissionen während des Störfalls in Köln Worringen, April 2008,
http://www.lanuv.nrw.de/anlagen/pdf/Bewertung_Acrylnitrilimmission_Worringen_gesamt.pdf
- NTP, National Toxicology Program (2001): Toxicology and Carcinogenesis Studies of Acrylonitrile in B6C3F1 Mice (Gavage Studies). TR 506, U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service
- O'Berg, M.T. (1980): Epidemiologic study of workers exposed to acrylonitrile. *Journal of Occupational Medicine*, 22, 245-252
- Quast, J.F. (2002): Two-year toxicity and oncogenicity study with acrylonitrile incorporated in the drinking water of rats. *Toxicology Letters*, 132, 153-196
- Quast, J.F.; Schuetz, D.J.; Balmer, M.F.; Gushow, T.S.; Park, N.C.; McKenna, M.J. (1980): A Two-Year Toxicity and Oncogenicity Study with Acrylonitrile Following Inhalation

Exposure of Rats, Prepared by the Toxicology Research Laboratory Health and Environmental Science Dow Chemical USA Midland MI

RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene (1984): Criteria document over acrylonitril, Ministerie van Volkshuisvesting Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer Leidschendam NL

Schneider, K.; Schuhmacher-Wolz, U.; Oltmanns, J.; Hassauer, M. (2002): Klassierung krebserzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentration im Abgas nach der Nr. 5.2.7.1.1 der TA Luft-Novelle (Entwurf). UBA-Berichte 3/02, Umweltbundesamt Berlin, Erich Schmidt Verlag Berlin

Starr, T.B.; Gause, C.; Youk, A.O.; Stone, R.; Marsh, G.M.; Collins, J.J. (2004): A risk assessment for occupational acrylonitrile exposure using epidemiology data. *Risk Analysis*, 24, 587-601

Swaen, G.M.; Bloemen, L.J.; Twisk, J.; Scheffers, T.; Slangen, J.J.; Collins, J.J.; ten Berge, W.F. (2004): Mortality update of workers exposed to acrylonitrile in The Netherlands. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 46, 691-698

Swaen, G.M.H.; Bloemen, L.J.N.; Twisk, J.; Scheffers, T.; Slangen, J.J.M.; Collins, J.J.; ten Berge, W.J.; Sturmans, F. (1998): Mortality of workers exposed to acrylonitrile in the Netherlands. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 24, Suppl. 2, 10-16

Symons, J.M.; Kreckmann, K.H.; Sakr, C.J.; Kaplan, A.M.; Leonard, R.C. (2008): Mortality among workers exposed to acrylonitrile in fiber production: an update. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 50, 550-560

WHO, World Health Organization (2002): Concise International Chemical Assessment Document No. 39. Acrylonitrile, Geneva

Whysner, J.; Steward, R.E.; Chen, D.; Conaway, C.C.; Verna, L.K.; Richie, J.P.; Ali, N.; Williams, G.M. (1998): Formation of 8-oxodeoxyguanosine in brain DNA of rats exposed to acrylonitrile. *Archives of Toxicology*, 72, 429-438

3.3 Arsen

3.3.1 Stoffidentität

Arsen, elementar (CAS-Nummer): 7440-38-2

Vgl. auch Abschnitt 2: zu bewerten sind anorganische Arsenverbindungen

3.3.2 Einstufungen

EU: Arsensäure und ihre Salze, mit Ausnahme von solchen Verbindungen, die in Verordnung (EG) 1272/2008, Anhang VI, einzeln ausgewiesen sind:

Carc.1A (notifiziert) (ECHA, 2015)

EU: Arsen trioxid Carc.1A (harmonisiert) (ECHA, 2015)

EU: Arsen pentoxid Carc.1A (harmonisiert) (ECHA, 2015)

3.3.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft (Schneider, et al., 2002)

Basisstudie(n)

Es wurden epidemiologische Studien aus den Asarco- und Anaconda-Kollektiven (USA, Atemwegstumoren) nach der Bewertung von Wahrendorf und Becher (1990) für die Bewertung zugrunde gelegt.

Qualität

Die Abschätzungen wurden zum damaligen Zeitpunkt als gut geeignet (UR++) qualifiziert.

Aussagen zum Wirkprinzip

Es wurde auf die widersprüchliche Datenlage zur Genotoxizität (in vivo) verwiesen. Lineare Extrapolation wurde bei vorliegender Unsicherheit unterstützt.

Wirkungsklasse (bisher)

Arsen wurde in Wirkklasse I eingeordnet. LAI⁴ (2004) verweist auf ein unit risk von 4×10^{-3} für Arsen im Rahmen europäischer Bewertungen, die (ebenfalls auf Basis älterer Daten) zur Einordnung in WK I führen würde.

⁴ <http://www.lanuv.nrw.de/gesundheit/pdf/LAI2004.pdf>

3.3.4 Neue Bewertungen

Ergebnisse neuer Bewertungen

Nach einer Überprüfung der Datenlage zur Bewertung von Immissionen in der Außenluft in Europa liegen zu Arsen keine maßgeblichen neuen Daten vor, die eine Neubewertung erforderlich machen würden (WHO, 2013).

Es liegt eine neuere Analyse zum gleichen Kollektiv (Anaconda, Montana Kohorte) aus der vorherigen Bewertung durch Lubin et al. (2008) vor. Diese bestätigte die früheren Befunde. Es ergab sich für die Gesamtheit von 446 beobachteten Fällen eine SMR für Lungenkrebs von 1,56 (signifikant, Konfidenzintervall 1,4-1,7, mittlere kumulative Exposition $3,7 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{Jahre}$), unter Restriktion auf 261 Fälle mit besserer Definition der Exposition eine SMR von 1,87 (1,7-2,1, mittlere kumulative Exposition $5,4 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{Jahre}$). Diese Werte sind vergleichbar zu den von Lubin et al. (2000) erhaltenen SMR (1,58 bzw. 1,91). Es ergaben sich weiterhin eine Dosis-Wirkungsbeziehung bei Kategorisierung sowohl in mittleren Arsenkonzentrationen ($0,29 - 0,65 \text{ mg/m}^3$) als auch kumulativer Arsenexposition ($0,47-21,9 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{Jahre}$). Die Auswertung zeigte, dass kurzfristig hohe Konzentrationen zu einem höheren Krebsrisiko führen als längerfristig niedrigere Konzentrationen bei gleichem Konzentrations-Zeit-Produkt ($c \times t$).

Diese Studie wurde vom AGS (2011, unveröffentlicht) als Basis für eine ERB-Ableitung herangezogen. Die ERB - Ableitung gilt für alle als kanzerogen eingestufte Arsenverbindungen gemäß Abschnitt 2. Es ergab sich für den Arbeitsplatz ein Zusatzrisiko von 4:1.000 bei einer Luftkonzentration von $8,3 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (entspricht unit risk für Allgemeinbevölkerung von $2,7 \times 10^{-3} / \mu\text{g/m}^3$).

Ferner liegt eine neuere Bewertung von HCN (2012) vor, die auch von RAC/ECHA⁵ übernommen wurde. Diese basiert auf der älteren Arbeit von Lubin et al. (2000). Sie wurde auf anorganische Arsenverbindungen bezogen. Aus dieser Studie würde sich ein Arbeitsplatzrisiko von 4:1.000 bei einer Konzentration von $28,5 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ ergeben (entspricht unit risk für Allgemeinbevölkerung von $8 \times 10^{-4} / \mu\text{g/m}^3$).

Eine Expertengruppe von TCEQ (Texas) veröffentlichte 2012 (siehe auch Erraguntla, et al., 2012) ein Lungenkrebsrisiko für Arsen, dass die Risikoquantifizierungen aus der Andakonda-Kohorte (Lubin, et al., 2008; Lubin, et al., 2000), der Takoma-Kohorte (Enterline, et al., 1995) und Rönnskär (Järup, et al., 1989) nach Umrechnung auf Lebenszeit kombinierte und erhielt ein deutlich niedrigeres unit risk von $1,5 \times 10^{-4} / \mu\text{g/m}^3$. Dabei wurde auch eine Bewertung der Exposition von Viren und Silvers (1994) einbezogen, die bereits in Schneider et al. (2002) eingeordnet

⁵ http://echa.europa.eu/documents/10162/13579/rac_carcinogenicity_dose_response_as_en.pdf

wurde. Als Begründung wurde von den Autoren hervorgehoben, dass die Expositionsabschätzung gegenüber der Abschätzung durch EPA verbessert worden sei, dass die Daten der Schwedischen Kohorte einbezogen wurden und dass eine abweichende Modellierung vorgenommen wurde.

Ferner liegt eine Bewertung von Lewis et al. (2015) vor, die einen Schwellenwertmechanismus für Arsen (Luftpfad) postulieren und eine nichtlineare Extrapolation vornehmen.

Es liegen außerdem mehrere „slope factors“ für orale Aufnahme von Arsen vor. ECHA/RAC (2013) schlägt die Übernahme einer Risikoschätzung der WHO/FAO von 2011 vor und gibt hierfür ein Risiko für Lungenkrebs in Höhe von $1,7 \times 10^{-3} / \mu\text{g As/kg KG/Tag}$ an.

Es liegt zwar eine Neubewertung des Krebsrisikos nach oraler Exposition gegenüber Arsen vor (EPA, 2010); diese Bewertung schließt jedoch den Inhalationspfad nicht ein, so dass die Bewertung der EPA (1988) aufrechterhalten wird.

Resultierende Wirkungsklasse

Bei Auswahl des vom AGS beschlossenen Arbeitsplatzrisikos von 4:1.000 bei $8,3 \mu\text{g/m}^3$ ergibt sich ein Risiko für die Allgemeinbevölkerung von $2,3 \times 10^{-3} / \mu\text{g/m}^3$ (Wirkungsklasse I).

Die Bewertung von HCN (2012) und ECHA/RAC (2013) berücksichtigen die neueren Daten von Lubin et al. (2008) nicht ausreichend und wurden daher - auch in einer neuerlichen Diskussion eines deutschen Beschlussgremiums zur Bewertung der Kanzerogenität am Arbeitsplatz zu Arsen - als weniger geeignet betrachtet; sie führen zu einem Risiko für die Allgemeinbevölkerung von $8 \times 10^{-4} / \mu\text{g/m}^3$ bis $1 \times 10^{-3} / \mu\text{g/m}^3$ und liegen insofern nur wenig unterhalb oder direkt an der Grenze zu Wirkungsklasse I in Wirkungsklasse II. Die höhere Schätzung ($1 \times 10^{-3} / \mu\text{g/m}^3$) stammt aus der Umrechnung der ECHA/RAC.

Die Bewertung von TCEQ (2012), die als Rohfassung bei der Beschlussfassung zum deutschen ERB-Wert bereits vorlag und im ERB-Begründungsdokument diskutiert sind, führt zu Wirkungsklasse II. Diese Schätzung wird von der ECHA/RAC nicht übernommen.

Die Bewertung von Lewis et al. (2015) wird angesichts der Annahme eines Schwellenwerts als mechanistisch unzureichend abgesichert eingeordnet.

Die WHO/FAO (2011) schlägt für orale Aufnahme einen „slope factor“ vor, der nach Umrechnung in einer Pfad-zu-Pfad-Extrapolation bei Annahme von mehr als 20 % Resorption zur Zuordnung in Wirkungsklasse I führen würde.

Schlussfolgerung

Die Zuordnung einer Wirkungsklasse für Arsen ist nach diesen Bewertungen weiterhin nicht eindeutig und liegt etwa bei der Grenze zwischen Wirkungsklasse I und II.

3.3.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung)

Es liegen mehrere neue Arbeiten zum Wirkmechanismus zur Kanzerogenität von Arsen vor, die von einer sekundären Genotoxizität und einem epigenetischen Mechanismus in Kombination beim Wirkprinzip ausgehen (Bustaffa, et al., 2014). Es liegen jedoch noch größere Unsicherheiten vor.

Eine neue tierexperimentelle Studie mit Mäusen zeigte bei sehr niedrigen Konzentrationen von Arsen im Trinkwasser (50 ppb, 500 ppb) Lungentumoren (Waalkes, et al., 2014). Insgesamt werden Risikoquantifizierungen im Bereich unterhalb von 50 ppb jedoch als sehr unsicher eingeordnet (Christoforidou, et al., 2013).

3.3.6 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Es wurde keine neue Krebsrisikoquantifizierung durchgeführt. Stattdessen wurde die Bewertung des AGS (2011) übernommen, die durch die Bewertung der ECHA/RAC (2013) größenordnungsmäßig unterstützt wird. Auch die Pfad-zu-Pfad-Extrapolation des oralen Risikos für Lungenkrebs aus der WHO/FAO Bewertung würde zu einem nahezu identischen Risiko kommen, wobei Pfad-zu-Pfad-Umrechnungen mit hohen Unsicherheiten verbunden sind. Eine unit risk Berechnung auf Basis der tierexperimentellen Studie mit oraler Verabreichung (Waalkes, et al., 2014) wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt. Es bestehen Unsicherheiten

- (a) durch Risikoschätzungen, die bis zu einer Größenordnung geringere unit risk Angaben ausweisen und
- (b) durch die lineare Extrapolation, da eine primäre Genotoxizität nicht gezeigt wurde.

Aus der aktuellen Bewertung zum „mode of action“ durch Busteffa et al. (2014) ergeben sich keine Anhaltspunkte zur Quantifizierung einer Wirkschwelle.

3.3.7 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Es wird eine Einstufung von anorganischen Arsenverbindungen in **Wirkungsklasse I** vorgeschlagen. Dies entspricht der bestehenden Einstufung nach TA-Luft (BMU, 2002). Bei der Bewertung durch ECHA (2013) wurde die Studie von Lubin et al. (2008) mit unzureichender Begründung vernachlässigt. Basis hierfür war eine Bewertung von HCN (2012). Die Bewertung liegt im Grenzbereich zwischen WK II und WK I und stützt somit dennoch die vorgeschlagene und bisherige Einstufung (WK I).

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
Bewertung (2002)			
Unit risk (DKFZ)	$10^{-2} \times 10^{-3}$ (Mittel $5,7 \times 10^{-3}$)		
Unit risk (EPA)	$4,5 \times 10^{-3}$		
Unit risk (WHO)	$1,5 \times 10^{-3}$		
Aktualisierte Bewertung (2014/2015)			
Extrapoliert aus AGS (2011); Basis: Studie von Lubin et al., 2008	$2,3 \times 10^{-3}$		
ECHA (2013)	$0,8 - 1 \times 10^{-3}$		
Texas TCEQ (2012)		$1,5 \times 10^{-4}$	

3.3.8 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse I der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

3.3.9 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2011): Positionspaper des AK Metalle im UAI: ERB-Begründung zu anorganischen Arsenverbindungen (Stand: 12.4.2011), unveröffentlicht

BMU, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (2002): Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft - TA Luft) vom 24. Juli 2002. *Gemeinsames Ministerialblatt*, 25-29, 511-605

Bustaffa, E.; Stoccoro, A.; Bianchi, F.; Migliore, L. (2014): Genotoxic and epigenetic mechanisms in arsenic carcinogenicity. *Archives of Toxicology*, 88, 1043-1067

Christoforidou, E.P.; Riza, E.; Kales, S.N.; Hadjistavrou, K.; Stoltidi, M.; Kastania, A.N.; Linos, A. (2013): Bladder cancer and arsenic through drinking water: a systematic review of epidemiologic evidence. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 48, 1764-1775

- ECHA, European Chemicals Agency (2013): APPLICATION FOR AUTHORISATION: ESTABLISHING A REFERENCE DOSE RESPONSE RELATIONSHIP FOR CARCINOGENICITY OF INORGANIC ARSENIC COMPOUNDS. RAC/27/2013/07 Rev. 1 (Agreed at RAC-27), Helsinki, Finland.
http://echa.europa.eu/documents/10162/13579/rac_carcinogenicity_dose_response_as_en.pdf
- ECHA, European Chemicals Agency (2015): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>
- Enterline, P.E.; Day, R.; Marsh, G.M. (1995): Cancers related to exposure to arsenic at a copper smelter. *Occupational and Environmental Medicine*, 52, 28-32
- EPA, Environmental Protection Agency (2010): Toxicological Review of Inorganic Arsenic. Draft. EPA/635/R-10/001, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC
- Erraguntla, N.K.; Sielken, R.L., Jr.; Valdez-Flores, C.; Grant, R.L. (2012): An updated inhalation unit risk factor for arsenic and inorganic arsenic compounds based on a combined analysis of epidemiology studies. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 64, 329-341
- HCN, Health Council of the Netherlands (2012): Arsenic and inorganic arsenic compounds. Health-based calculated occupational cancer risk values. Publication no. 2012/32, The Hague: Health Council of the Netherlands.
<http://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/gezonde-arbeidsomstandigheden/arsenic-and-inorganic-arsenic-compounds-health-based>
- Järup, L.; Pershagen, G.; Wall, S. (1989): Cumulative arsenic exposure and lung cancer in smelter workers: a dose-response study. *American Journal of Industrial Medicine*, 15, 31-41
- LAI, Länderausschuß für Immissionsschutz (2004): Bericht des Länderausschusses für Immissionsschutz (LAI) „Bewertung von Schadstoffen, für die keine Immissionswerte festgelegt sind - Orientierungswerte für die Sonderfallprüfung und für die Anlagenüberwachung sowie Zielwerte für die langfristige Luftreinhalteplanung unter besonderer Berücksichtigung der Beurteilung krebserzeugender Luftschadstoffe“, online: <http://www.lanuv.nrw.de/gesundheit/pdf/LAI2004.pdf>
- Lewis, A.S.; Beyer, L.A.; Zu, K. (2015): Considerations in deriving quantitative cancer criteria for inorganic arsenic exposure via inhalation. *Environment International*, 74, 258-273
- Lubin, J.H.; Moore, L.E.; Fraumeni, J.F.; Cantor, K.P. (2008): Respiratory cancer and inhaled inorganic arsenic in copper smelters workers: a linear relationship with cumulative exposure that increases with concentration. *Environmental Health Perspectives*, 116, 1661-1665
- Lubin, J.H.; Pottern, L.M.; Stone, B.J.; Fraumeni, J.F. (2000): Respiratory cancer in a cohort of copper smelter workers: results from more than 50 years of follow-up. *American Journal of Epidemiology*, 151, 554-565

- Schneider, K.; Schuhmacher-Wolz, U.; Oltmanns, J.; Hassauer, M. (2002): Klassierung krebserzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentration im Abgas nach der Nr. 5.2.7.1.1 der TA Luft-Novelle (Entwurf). UBA-Berichte 3/02, Umweltbundesamt Berlin, Erich Schmidt Verlag Berlin
- TCEQ, Texas Commission on Environmental Quality (2012): Arsenic and Inorganic Arsenic Compounds. Development Support Document. Final July 31, 2012. Accessible 2013, Prepared by Neeraja K. Erraguntla and Roberta L. Grant.
<http://www.tceq.com/assets/public/implementation/tox/dsd/final/july12/arsenic.pdf>
- Viren, J.R.; Silvers, A. (1994): Unit risk estimates for airborne arsenic exposure: an updated view based on recent data from two copper smelter cohorts. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 20, 125-138
- Waalkes, M.P.; Qu, W.; Tokar, E.J.; Kissling, G.E.; Dixon, D. (2014): Lung tumors in mice induced by "whole-life" inorganic arsenic exposure at human-relevant doses. *Archives of Toxicology*, 88, 1619-1629
- Wahrendorf, J.; Becher, H. (1990): Quantitative Risikoabschätzung für ausgewählte Umweltkanzerogene. UBA-Berichte 1/1990, Umweltbundesamt Berlin
- WHO, World Health Organization (2011): Safety evaluation of certain contaminants in food. Prepared by the seventy-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series: 63,
<http://www.who.int/foodsafety/chem/jecfa/publications/monographs/en/index.html>
- WHO, World Health Organization (2013): Review of evidence on health aspects of air pollution - REVIHAAP Project. Technical Report, WHO European Centre for Environment and Health, Bonn, WHO Regional Office for Europe.
http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/193108/REVIHAAP-Final-technical-report.pdf

3.4 Benzo(a)pyren (für Kokereiemissionen)

3.4.1 Stoffidentität

Benzo(a)pyren wird im vorliegenden Fall nicht als Einzelsubstanz bewertet, sondern als Indikatorsubstanz als Maß für die Kanzerogenität eines komplexen Gemisches von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK). Die Gemische müssen einen hohen Anteil an PAK aufweisen und in ihrer Zusammensetzung Pyrolyseprodukten wie z.B. Kokereirohgas ähneln. Es dürfen nur niedrige Mengen von anderen lungenkrebserzeugenden Substanzen in dem Gemisch enthalten sein, um eine aussagekräftige Bewertung zu erhalten.

CAS-Nr.: 50-32-8 Benzo(a)pyren (BaP)

CAS-Nr.: 8007-45-2 Kohlenteer

3.4.2 Einstufungen

Benzo(a)pyren EU (harmonisiert) Carc. 1B (ECHA, 2015)

Steinkohleteer EU (harmonisiert) Carc.1A (ECHA, 2015)

3.4.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft

Basisstudie(n)

Die bisherige Bewertung basiert auf Risikoquantifizierungen durch EPA (1984), WHO (1987) und LAI (1992). Zentrale Bedeutung für die Bewertung von LAI hatte die Expositionsabschätzung von Pott (1985). Die ausgewiesenen Risikoquantifizierungen lagen bei $7-8,7 \times 10^{-2}$ (für Gesamt-PAK pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ BaP).

Qualität

Es wurde keine formale Qualitätsbewertung durchgeführt. Es ist von relevanten Unsicherheiten auszugehen, da der BaP-Gehalt in PAK-Gemischen variiert.

Aussagen zum Wirkprinzip

Ein genotoxischer Mechanismus ist belegt.

Wirkungsklasse (bisher)

Bisher wurde BaP (für PAK) die Wirkungsklasse I zugeordnet. Basis waren die Bewertungen des LAI (1992), der EPA (1984) und der WHO (1987).

3.4.4 Neue Bewertungen

Ergebnisse neuer Bewertungen

Auch LAI (2004) übernimmt das unit risk von LAI (1992). BaP wurde in Wirkklasse I eingeordnet. LAI⁶ (2004) verweist auf das unit risk von $8,7 \times 10^{-2}$ für BaP im Rahmen europäischer Bewertungen (entspricht dem Risiko von EPA (1984), WHO (1987)).

Kuang et al. (2013) beschreiben zwar eine Risikoerfassung über Biomonitoring, ermitteln jedoch kein unit risk und sind für eine weitergehende Risikoquantifizierung nicht geeignet.

Callen et al. (2014) und Kameda et al. (2005) verwenden das unit risk der EPA/WHO und führen keine neue Abschätzung durch.

Rota et al. (2014) führten eine Meta-Analyse durch und fanden kein erhöhtes Krebsrisiko für gegenüber Kohlentee exponierten Arbeitnehmern, bestätigen jedoch grundsätzlich den Zusammenhang zwischen Exposition gegenüber PAK und Krebs (Atemwege und Blase), bei signifikanten Assoziationen aus dem Bereich der Eisen- und Stahlindustrie (RR=1,31 (95% CI: 1,08-1,59)). Eine vergleichbare Risikoquantifizierung ist auf dieser Basis nicht möglich.

Es liegt eine aktuellere Bewertung für den Arbeitsplatz durch AGS (2010)⁷ vor. Darin wurde eine Risikoerhöhung von 20% bei einer Arbeitsplatzkonzentration von $2,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (BaP für PAK insgesamt) als „point of departure“ herangezogen und ein Risiko von 4:1.000 bei $700 \text{ ng}/\text{m}^3$ ermittelt. Basis war die Metaanalyse von Armstrong et al. (2004). In einem dort referierten neueren Update (Armstrong und Gibbs, 2009) wurde weiterhin eine relevante Unsicherheit bei der Risikoabschätzung festgestellt und die bisherige Risikoabschätzung eher als Unterschätzung charakterisiert. ECB (2008) basiert in der quantitativen Risikoabschätzung auf Armstrong et al. (2004) und stimmt damit mit der bei AGS herangezogenen Risikoeinschätzung überein. Das Exzessrisiko, wie es ECHA (2009) und (ECB, 2008) für die Allgemeinbevölkerung ausweisen, liegt im Bereich zwischen 10^{-2} bis 10^{-3} für Lungenkrebs bei Expositionen bis zu $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ⁸.

Die U.S. EPA hat in einer neuerlichen Veröffentlichung von 2013 (Aktualisierung von IRIS, jedoch noch nicht dort umgesetzt) ein unit risk von 0,22-0,51 / mg/m^3 entsprechend $2,2-5,1 \times 10^{-4}$ / $\mu\text{g}/\text{m}^3$ für Benzo(a)pyren alleine aus tierexperimentellen

⁶ <http://www.lanuv.nrw.de/gesundheit/pdf/LAI2004.pdf>

⁷http://www.baua.de/en/Topics-from-A-to-Z/Hazardous-Substances/TRGS/pdf/910/910-benzo-a-pyrene.pdf?__blob=publicationFile&v=2

⁸ Table 4.27 in ECB/RAR

Studien abgeleitet (Basis: Thyssen, et al., 1981). Eine Hochrechnung auf Gesamt-PAK ist auf dieser Grundlage nicht möglich.

Resultierende Wirkungsklasse

Die vorliegenden Bewertungen führen zu Wirkungsklasse I.

Schlussfolgerung

Nach den aktuelleren Bewertungen kann die bestehende Risikoquantifizierung und Wirkungsklasse beibehalten werden.

3.4.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung)

Die oben geschilderten Bewertungen (Abschnitt 4) stellen den neuesten Sachstand dar.

3.4.6 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Aktuelle Risikoquantifizierungen (ECHA, AGS) bestätigen die bereits 2002 abgeschätzte Wirkstärke von BaP (als Leitsubstanz, Risiko für PAK). Es bestehen jedoch relevante Unsicherheiten, da PAK-Profile sich oft erheblich in ihrer quantitativen Zusammensetzung unterscheiden. Die bisherige Wirkungsklasse I wird beibehalten.

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
Bewertung (2002)			
EPA (1984) / WHO (1987)	$8,7 \times 10^{-2}$		
LAI (1992)	7×10^{-2}		
Aktualisierte Bewertung (2014/2015)			
AGS (2010)	$3,1 \times 10^{-2}$		
ECB (2008)	$10^{-2}-10^{-3}$		

3.4.7 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse I der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

3.4.8 Literatur

- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2010): Positionspaper des UAI: ERB-Begründung zu Benzo[a]pyren (Stand: 26.02.2010), unveröffentlicht
- Armstrong, B.; Hutchinson, E.; Unwin, J.; Fletcher, T. (2004): Lung cancer risk after exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review and meta-analysis. *Environmental Health Perspectives*, 112, 970-978
- Armstrong, B.G.; Gibbs, G. (2009): Exposure-response relationship between lung cancer and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). *Occupational and Environmental Medicine*, 66, 740-746
- Callén, M.S.; Iturmendi, A.; López, J.M.; Mastral, A.M. (2014): Source apportionment of the carcinogenic potential of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) associated to airborne PM10 by a PMF model. *Environmental Science and Pollution Research International*, 21, 2064-2076
- ECB, European Chemicals Bureau (2008): European Union Risk Assessment Report: COAL-TAR PITCH, HIGH TEMPERATURE. Draft, R323_0805_ENV_FINAL_ECB.DOC.
<http://echa.europa.eu/documents/10162/433ccfe1-f9a5-4420-9dae-bb316f898fe1>
- ECHA, European Chemicals Agency (2009): Member State Committee Support Document for identification of coal tar pitch, high temperature as a substance of very high concern because of its PBT and CMR properties. Adopted on 2 December 2009
- ECHA, European Chemicals Agency (2015): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>
- EPA, Environmental Protection Agency (1984): Carcinogen Assessment of Coke Oven Emissions. Final Report. EPA- 600/6-82-003F, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC
- EPA, Environmental Protection Agency (2013): Integrated Risk Information System (IRIS). Benzo[a]pyrene (CASRN 50-32-8). Public Comment Draft. EPA/635/R13/138a,
http://cfpub.epa.gov/ncea/iris_drafts/recordisplay.cfm?deid=66193
- Kameda, Y.; Shirai, J.; Komai, T.; Nakanishi, J.; Masunaga, S. (2005): Atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons: size distribution, estimation of their risk and their depositions to the human respiratory tract. *Science of the Total Environment*, 340, 71-80
- Kuang, D.; Zhang, W.; Deng, Q.; Zhang, X.; Huang, K.; Guan, L.; Hu, D.; Wu, T.; Guo, H. (2013): Dose-response relationships of polycyclic aromatic hydrocarbons exposure and oxidative damage to DNA and lipid in coke oven workers. *Environmental Science & Technology*, 47, 7446-7456
- LAI, Länderausschuß für Immissionsschutz (1992): Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen, Ministerium für Umwelt Raumordnung und Landwirtschaft des Landes Nordrhein-Westfalen
- LAI, Länderausschuß für Immissionsschutz (2004): Bericht des Länderausschusses für Immissionsschutz (LAI) „Bewertung von Schadstoffen, für die keine Immissionswerte festgelegt sind - Orientierungswerte für die Sonderfallprüfung und für die

Anlagenüberwachung sowie Zielwerte für die langfristige Luftreinhalteplanung unter besonderer Berücksichtigung der Beurteilung krebserzeugender Luftschadstoffe“, online: <http://www.lanuv.nrw.de/gesundheit/pdf/LAI2004.pdf>

Pott, F. (1985): Pyrolyseabgase, PAH und Lungenkrebsrisiko - Daten und Bewertung. *Staub - Reinhaltung der Luft*, 45, 369-379

Rota, M.; Bosetti, C.; Boccia, S.; Boffetta, P.; La Vecchia, C. (2014): Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons and respiratory and urinary tract cancers: an updated systematic review and a meta-analysis to 2014. *Archives of Toxicology*, 88, 1479-1490

Thyssen, J.; Althoff, J.; Kimmerle, G.; Mohr, U. (1981): Inhalation studies with benzo(a)pyrene in Syrian golden hamsters. *Journal of the National Cancer Institute*, 66, 575-577

WHO, World Health Organization (1987): Air Quality Guidelines for Europe, WHO Regional Publications European Series No. 23 Copenhagen

3.5 Benzol

3.5.1 Stoffidentität

CAS-Nr.: 71-43-2

3.5.2 Einstufungen

EU (harmonisiert) Carc. 1A, Muta. 1B (ECHA, 2015)

3.5.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft nach Schneider et al. (2002)

Basisstudie(n)

Die bisherige Beurteilung der Wirkungsklasse für Benzol basierte auf epidemiologischen Daten zur sogenannten Pliofilm-Kohorte (Paxton, et al., 1994a; b; Rinsky, et al., 1987; Rinsky, et al., 1981; White, et al., 1980).

Qualität

Vorliegende quantitative Krebsrisikobewertungen (EPA, 1999; Hesse und Kroese, 1994; Wahrendorf und Becher, 1990; WHO, 1999) wurden beurteilt und durchgängig als qualifiziert (UR+) bewertet.

Aussagen zum Wirkprinzip

Der Mechanismus konnte nicht abschließend beurteilt werden. Allerdings wurde auf eine Beteiligung eines genotoxischen Wirkprinzips geschlossen.

Wirkungsklasse (bisher)

Die Risikoschätzungen führten zu einem unit risk im Bereich von 2,2 bis $9,2 \times 10^{-6}$ und resultierten damit in Wirkungsklasse III.

3.5.4 Neue Bewertungen

Nach IARC wird deren Einstufung von Benzol in Gruppe 1 („The agent is carcinogenic to humans“) bestätigt mit „sufficient evidence“ für ANLL (akute nonlymphatische Leukämie) und „limited evidence“ für ALL (akute lymphatische Leukämie), CLL (chronische lymphatische Leukämie), MM („multiple Myeloma“) und NHL (Non Hodgkin Lymphom“) (Baan, et al., 2009). Eine Risikoquantifizierung erfolgt nicht. Im Zusammenhang mit dieser Einstufung fand eine Auseinandersetzung zwischen Infante und den Autoren der aktuellen Bewertung statt (Cogliano, et al., 2011; Infante, 2011), die die Einstufung nach Evidenz verschiedener Tumorlokalisationen betrifft, nicht jedoch die hier zu betrachtende Risikoquantifizierung.

Es liegt zusätzlich eine ältere (bisher nicht berücksichtigte) Bewertung von OEHHA (Cal/EPA, 2009)^{9,10} vor, die sich am 95%-Vertrauensbereich der U.S.EPA orientiert und an der zugrunde liegenden epidemiologischen Studie von Rinsky et al. (1981). Diese Schätzung ergab ein unit risk von $2,9 \times 10^{-5}$ / $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Es liegt ferner eine ERB Bewertung für den Arbeitsplatz vor (AGS, 2012). Diese basiert auf dem Mittelwert der epidemiologischen Studien auf Basis des ED10 und bezieht neben den bereits genannten vorliegenden Studien neuere epidemiologische Bewertungen (Khalade, et al., 2010; LAI, 2004; Vlaanderen, et al., 2010) ein, die jedoch nicht stark abweichende Ergebnisse brachten. Es ergab sich für den Arbeitsplatz ein Risiko von 4:1.000 bei $1,9 \text{ mg}/\text{m}^3$. Nach Umrechnung auf den Umweltbereich¹¹ ergibt sich somit ein Risiko von $1,2 \times 10^{-5}$ / $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Schließlich liegt eine neuerliche Bewertung von Vlaanderen et al. (2011) vor, der neben der Pliofilm-Kohorte die Daten zu einer australischen Kohorte einbezieht und eine Sättigung des Benzol-Metabolismus in höheren Konzentrationen findet, die zu einer deutlichen Unterschätzung des Risikos auf Basis der Daten der Pliofilm-Kohorte geführt habe (Faktor 10-18).

Eine Metaanalyse von Vlaanderen et al. (2012) speziell zu chronischer myeloischer Leukämie (CML) zeigte einen Expositionszusammenhang mit marginaler statistischer Signifikanz bei beruflicher Exposition. Eine spezielle Auswertung zu dieser Form von Leukämieerkrankungen wird jedoch an dieser Stelle nicht durchgeführt.

HCN (2014) bestätigt grundsätzlich die Kanzerogenität von Benzol bei beruflicher Exposition und berichtet auch von Studien, die im Bereich unter 1 ppm Benzolexposition (< 40 ppm-Jahren) noch ein signifikant erhöhtes Leukämierisiko beschreiben (Glass, et al., 2000; Glass, et al., 2005; Glass, et al., 2003; Khalade, et al., 2010; Vlaanderen, et al., 2010). Ferner werden u.a. einige neuere Studien gelistet, die ein nichtsignifikant erhöhtes Risiko bei niedriger Benzolexposition zeigen (z.B. gepoolte Analyse von Schnatter, 2012). In HCN (2014) wurden keine entscheidenden Schwächen dieser epidemiologischen Studien gezeigt. Eine in Leserbriefen geführte Diskussion um die Datenbasis bei der Bewertung von Vlaanderen offenbarte, dass die Autoren keine relevanten Daten ausgeklammert hatten (Vlaanderen, et al., 2011b).

HCN (2014) geht weiterhin von Genotoxizität bei Benzol aus: „the subcommittee has further concluded that benzene acts by a non-stochastic genotoxic mechanism.“

⁹ In Aktualisierung der Werte im Jahr 2011 sind Wert und Begründung weiterhin gelistet

¹⁰ http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/may2005hotspots.pdf

¹¹ Linear Umrechnung auf das Umweltszenario: $x10/20\text{m}^3/\text{d}$; $x5/7\text{d}/\text{w}$; $x48/52\text{w}/\text{Jahr}$; $x40/75$ Jahre; somit entsprechen $2,1 \times 10^{-6}$ (Arbeitsplatz; Risiko / $\mu\text{g}/\text{m}^3$) einem Risiko von $1,2 \times 10^{-5}$ (Allgemeinbevölkerung)

Es werden sekundär-genotoxische Effekte berichtet, jedoch auch Mutagenität. "In the majority of in vivo micronucleus tests and in vivo chromosomal aberration assays, positive results have been observed for benzene and metabolites", wobei diese genotoxischen Ereignisse sowohl auch primäre wie durch sekundäre Mechanismen induziert werden können. Gestützt durch eine Analyse von McHale et al. (McHale, et al., 2012) sehen sie sekundäre Genotoxizität (über Topoisomerasehemmung, Proteinaddukte, oxidative Schädigung, fehlerhafte Reparatur, und epigenetische Veränderungen mit abweichender Genexpression) als führenden Mechanismen bei der Kanzerogenese von Benzol. Hämatotoxizität wird als Indikator für mögliche frühe genotoxische Effekte und in der Folge Leukämie gesehen. Deshalb basiert HCN (2014) den Arbeitsplatzgrenzwert auf der Vermeidung von hämatotoxischen Effekten, ausgehend von einem LOAEC von 2 mg/m³ und einem Faktor 3 (für die Extrapolation auf einen NOAEC). Weitere Extrapolationsfaktoren werden nicht verwendet.

3.5.5 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Die Bewertung des AGS mit einem unit risk von $1,2 \times 10^{-5}$ führt zu Wirkungsklasse II. Ferner liegen Hinweise aus den Arbeiten von Vlaanderen et al. (2011) auf Basis der australischen Kohorte und der Modellierung des unit risk bei Metabolismussättigung im Hochdosisbereich vor, die diese Wirkungsklasse stützen. Die Risikoabschätzung wurde auch größenordnungsmäßig durch Infante (2013) bestätigt. Angesichts der mechanistischen Diskussion durch HCN ergibt sich jedoch Diskussionsbedarf:

- Tatsächlich ist die primäre Genotoxizität bei Benzol in der Gesamtsicht der Datenlage nur ein Teilmechanismus. Die Daten, die zur Einordnung des „mode of action“ in den Bereich der sekundären Genotoxizität geführt haben, waren bereits bei der Bewertung des AGS (2012) im Wesentlichen bekannt. Das Wissen um diese sekundären Mechanismen führte dort auch zu einer Risikoabschätzung mit „Knickfunktion“, die aber in der abschließenden Gewichtung der Argumente verworfen wurde. Insofern hat sich die Entscheidungsbasis gegenüber AGS nicht gravierend verändert.
- Die Entwurfsfassung von HCN (2014) wurde unter anderem ANSES (französisches Gremium zur toxikologischen Bewertung von Arbeitsplatzchemikalien, 2013) vorgelegt, die trotz der aktualisierten Datenlage zur Schlussfolgerung kamen: „sufficient evidence to support a linear, non-threshold approach“. ¹² ANSES verweist u.a. darauf, dass die beobachteten Chromosomenaberrationen und Mutationen auch durch alkylierende Stoffe herbeigeführt werden. DECOS antwortet darauf an ANSES: „the genotoxic effects noted by ANSES do not provide evidence for a direct genotoxic mode of action, although DECOS ac-

¹² http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/Antwoord_ANSES_Benzeen.pdf

knowledges that the mechanisms of action are currently not completely clear“. Wir schließen daraus, dass weiterhin relevante Unsicherheit zum Wirkmechanismus und zur adäquaten Extrapolationsmethode vorliegt.

- Nach Leitfaden des AGS (2013) würde bei den vorgestellten Informationen zum „mode of action“ eine lineare oder sublineare Extrapolation erforderlich sein; eine Schwellenwertannahme käme nicht in Frage, da die (primären oder sekundären) genotoxischen Ereignisse im Falle von Benzol auch im Niedrigexpositionsbereich auftreten (Würde eine Schwelle akzeptiert, wäre sie über einen zusätzlichen Faktor 10 gegenüber dem NOAEC für Hämatotoxizität zu assoziieren). In der Abwägung zwischen linearer und sublinearer Extrapolation hat sich AGS demnach bei ähnlichem Kenntnisstand zum Mechanismus (im Zweifel) für eine lineare Extrapolation entschieden.
- Bei (hypothetischer) Berücksichtigung einer Knickfunktion würde (für die Allgemeinbevölkerung) das Risiko bei $1,1 \times 10^{-6} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ liegen, wenn die gleichen Daten wie in AGS (2012) als Basis genommen würden (siehe die dort durchgeführte Berechnung eines Risikos nach Anwendung der Knickfunktion). Andererseits kann aus den Kohorten der oben genannten Studien von Glass et al. (Glass, et al., 2000; Glass, et al., 2005; Glass, et al., 2003; Vlaanderen, et al., 2011a; Vlaanderen, et al., 2012; Vlaanderen, et al., 2010) das Risiko auch deutlich höher liegen (Faktor 10-18 wurde von Vlaanderen et al. genannt). Demnach würde sich dann auch bei einer Knickfunktion eine Zuordnung zu WK II nicht ausschließen lassen.

Bei dieser Datenlage wird aus Vorsorgegründen vorgesehen, beim derzeitigen Kenntnisstand zum Mechanismus bei der von AGS (2012) vorgelegten Bewertung zu bleiben und Benzol in WK (II) einzustufen. Es wird jedoch ausdrücklich darauf verwiesen, dass relevante Hinweise darauf bestehen, dass bei der Referenzkonzentration von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Sublinearitäten zu beachten sind, die dann auch eine Wirkungsklasse III rechtfertigen könnten. Um diese weniger konservative Vorgehensweise angemessen begründen zu können, wäre jedoch eine im vorliegenden Rahmen nicht mögliche vertiefte Analyse der mechanistischen Studien erforderlich. Hier liegen einige geeignete Beiträge (aus dem Bereich der Genexpressionsanalyse, tierexperimenteller Untersuchungen und Epidemiologie (Studien einer Forschungsgruppe der Mineralölindustrie, Exxon) vor.

3.5.6 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Es wird eine Zuordnung zu Wirkungsklasse II empfohlen. Diese liegt nahe bei der bisherigen Einstufung (oberer Risikobereich für Wirkungsklasse III), berücksichtigt jedoch direkt die jüngste Bewertung für den Arbeitsplatz (AGS, 2012), die in den Grenzbereich zwischen WKIII und WKII fällt, die Bewertungen von Vlaanderen et al. (2011), die ein anderes Kollektiv statt der Pliofilm-Kohorte ins Zentrum stellen, Hinweise auf Sättigungseffekte bei höherer Exposition in der Pliofilm-Kohorte und eine ältere Abschätzung durch OEHHA (2009). Diese Hinweise scheinen in Abwägung in

ihrer Gesamtheit ausreichend, um einen Wechsel in der Wirkungsklasse zu begründen.

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3} \geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
Bewertung (2002)			
DKFZ			$9,2 \times 10^{-6}$
WHO			$4,4-7,5 \times 10^{-6}$
EPA			$2,2-7,8 \times 10^{-6}$
Aktualisierte Bewertung (2014/2015)			
AGS (2011)		$1,2 \times 10^{-5}$	
OEHHA ¹³		$2,9 \times 10^{-5}$	

3.5.7 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt. Von Seiten der Teilnehmer wurde auf eine Bewertung des Gesundheitsrates der Niederlande (HCN) aufmerksam gemacht, die bisher nicht zugänglich war. Diese Bewertung wurde im Nachgang des Fachgesprächs auf Konsequenz besonders hinsichtlich des Verlaufs der Dosis-Wirkungskurve geprüft und im Umlaufverfahren abgestimmt (inzwischen in oben dargestellte Bewertung integriert). Unter Beachtung dieser Niederländischen Bewertung ergab sich keine Änderung zum Klassierungsvorschlag aus dem vorliegenden Projekt. Die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse II der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

3.5.8 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2012): Begründung zu Expositions-Risiko-Beziehung für Benzol in BekGS 910. Ausgabe: November 2012. Stand: Mai 2012, <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Begrundungen-910.html>

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2013): Leitfaden zur Quantifizierung stoffspezifischer Expositions-Risiko-Beziehungen und von Risikokonzentrationen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz, (Anlage 3 zu TRGS 910). Version N10,

¹³ http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/may2005hotspots.pdf

Stand: 15.09.2013, Ausarbeitung durch den Arbeitskreis Risikoableitung im UA III des AGS. <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-910.html>

- Baan, R.; Grosse, Y.; Straif, K.; Secretan, B.; El Ghissassi, F.; Bouvard, V.; Benbrahim-Tallaa, L.; Guha, N.; Freeman, C.; Galichet, L.; Coglianò, V. (2009): A review of human carcinogens - Part F: chemical agents and related occupations. *The Lancet Oncology*, 10, 1143-1144
- Cal/EPA, California Environmental Protection Agency (2009): Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines. Part II. Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors, OEHHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment
- Coglianò, V.J.; Baan, R.; Straif, K. (2011): Updating IARC's carcinogenicity assessment of benzene. *American Journal of Industrial Medicine*, 54, 165-167
- ECHA, European Chemicals Agency (2015): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>
- EPA, Environmental Protection Agency (1999): Extrapolation of the Benzene Inhalation Unit Risk Estimate of the Oral Route of Exposure. Draft, U.S. Environmental Protection Agency National Center for Environmental Assessment
- Glass, D.C.; Adams, G.G.; Manuell, R.W.; Bisby, J.A. (2000): Retrospective exposure assessment for benzene in the Australian petroleum industry. *Annals of Occupational Hygiene*, 44, 301-320
- Glass, D.C.; Gray, C.N.; Jolley, D.J.; Gibbons, C.; Sim, M.R. (2005): Health watch exposure estimates: do they underestimate benzene exposure? *Chemico-Biological Interactions*, 153-154, 23-32
- Glass, D.C.; Gray, C.N.; Jolley, D.J.; Gibbons, C.; Sim, M.R.; Fritschi, L.; Adams, G.G.; Bisby, J.A.; Manuell, R. (2003): Leukemia risk associated with low-level benzene exposure. *Epidemiology*, 14, 569-577
- HCN, Health Council of the Netherlands (2014): Health-Based Recommended Occupational Exposure Limits for Benzene. Publ. No. 2014/03, The Hague, Netherlands, <http://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/healthy-working-conditions/benzene-health-based-recommended-occupational-exposure-limit>
- Hesse, J.M.; Kroese, E.D. (1994): Benzeen: herevaluatie advieswaarde. Report No. 601014002, RIVM Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene Bilthoven Netherlands
- Infante, P.F. (2011): The IARC october 2009 evaluation of benzene carcinogenicity was incomplete and needs to be reconsidered. *American Journal of Industrial Medicine*, 54, 157-164
- Infante, P.F. (2013): Benzene and leukemia, Pliofilm Revisited: I. An historical review of the leukemia deaths among Akron Goodyear Tire and Rubber Company Employees. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 19, 215-222

- Khalade, A.; Jaakkola, M.S.; Pukkala, E.; Jaakkola, J.J. (2010): Exposure to benzene at work and the risk of leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Health*, 9:31
- LAI, Länderausschuß für Immissionsschutz (2004): Bericht des Länderausschusses für Immissionsschutz (LAI) „Bewertung von Schadstoffen, für die keine Immissionswerte festgelegt sind - Orientierungswerte für die Sonderfallprüfung und für die Anlagenüberwachung sowie Zielwerte für die langfristige Luftreinhalteplanung unter besonderer Berücksichtigung der Beurteilung krebserzeugender Luftschadstoffe“, online: <http://www.lanuv.nrw.de/gesundheit/pdf/LAI2004.pdf>
- McHale, C.M.; Zhang, L.; Smith, M.T. (2012): Current understanding of the mechanism of benzene-induced leukemia in humans: implications for risk assessment. *Carcinogenesis*, 33, 240-252
- Paxton, M.B.; Chincilli, V.M.; Brett, S.M.; Rodricks, J.V. (1994a): Leukemia risk associated with benzene exposure in the pliofilm cohort: I. Mortality update and exposure distribution. *Risk Analysis*, 14, 147-154
- Paxton, M.B.; Chincilli, V.M.; Brett, S.M.; Rodricks, J.V. (1994b): Leukemia risk associated with benzene exposure in the pliofilm cohort: II. Risk estimates. *Risk Analysis*, 14, 155-161
- Rinsky, R.A.; Smith, A.B.; Hornung, R.; Filloon, T.G.; Young, R.J.; Okun, A.H.; Landrigan, P.J. (1987): Benzene and leukemia - an epidemiologic risk assessment. *New England Journal of Medicine*, 316, 1044-1050
- Rinsky, R.A.; Young, R.J.; Smith, A.B. (1981): Leukemia in benzene workers. *American Journal of Industrial Medicine*, 2, 217-245
- Schneider, K.; Schuhmacher-Wolz, U.; Oltmanns, J.; Hassauer, M. (2002): Klassierung krebserzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentration im Abgas nach der Nr. 5.2.7.1.1 der TA Luft-Novelle (Entwurf). UBA-Berichte 3/02, Umweltbundesamt Berlin, Erich Schmidt Verlag Berlin
- Vlaanderen, J.; Kromhout, H.; Vermeulen, R. (2011a): Using occupational studies to assess exposure-response relations in the low exposure region. *Occupational and Environmental Medicine*, 68, A2
- Vlaanderen, J.; Lan, Q.; Kromhout, H.; Rothman, N.; Vermeulen, R. (2012): Occupational benzene exposure and the risk of chronic myeloid leukemia: A meta-analysis of cohort studies incorporating study quality dimensions. *American Journal of Industrial Medicine*, 55, 779-785
- Vlaanderen, J.; Lan, Q.; Rothman, N.; Kromhout, H.; Vermeulen, R. (2011b): Occupational benzene exposure and lymphoma risks: Vlaanderen et al. Respond. *Environmental Health Perspectives*, 119, a468-a469
- Vlaanderen, J.; Portengen, L.; Rothman, N.; Lan, Q.; Kromhout, H.; Vermeulen, R. (2010): Flexible meta-regression to assess the shape of the benzene leukemia exposure response curve. *Environmental Health Perspectives*, 118, 526-532

Wahrendorf, J.; Becher, H. (1990): Quantitative Risikoabschätzung für ausgewählte Umweltkanzerogene. UBA-Berichte 1/1990, Umweltbundesamt Berlin

White, M.C.; Infante, P.F.; Walker, B. (1980): Occupational exposure to benzene: A review of carcinogenic and related health effects following the U.S. Supreme Court decision. *American Journal of Industrial Medicine*, 1, 233-243

WHO, World Health Organization (1999): Guidelines for Air Quality, World Health Organization Geneva

3.6 Benzylchlorid

3.6.1 Stoffidentität

Benzylchlorid, α -Chlortoluol, CAS-Nr. 100-44-7

3.6.2 Einstufungen

EU: (harmonisiert) Carc. 1B (ECHA, 2014b)

MAK-Liste: Kanz. Kat 2 (DFG, 2014)

MAK-Liste, α -Chlortoluole: Gemisch aus α -Chlortoluol [100-44-7], α,α -Dichlortoluol [98-87-3], α,α,α -Trichlortoluol [98-07-7] und Benzoylchlorid [98-88-4]:

Kanz Kat. 1 (DFG, 2014)

3.6.3 Einstufung durch LAI

Es liegt ein Klassierungsvorschlag vonseiten des LANUV vor (LANUV, 2007).

Dieser Klassierungsvorschlag basiert auf den Befunden einer Studie mit oraler Verabreichung von Benzylchlorid an Ratten und Mäuse (Lijinsky, 1986). Es wurden T25 abgeleitet auf Basis der Tumorzinzidenz bei weiblichen Ratten (C-Zell-Tumoren) sowie bei männlichen Mäusen (Blutgefäßtumoren) und weiblichen Mäusen (Lungentumoren). Außerdem wurden Ableitungen nach der CEL_{min} -Methode vorgenommen, die heute nicht mehr zur Klassierung verwendet werden muss.

Schließlich führt das LANUV noch eine Unit-Risk-Bewertung der kalifornischen Umweltbehörde Cal/EPA an. Diese beruht ebenfalls auf Befunden der Studie von Lijinsky (1986), wurde vom LANUV aber verworfen, da "dessen Berechnung mittels einer Pfad-zu-Pfad-Übertragung erfolgte, ohne das ersichtlich ist, ob Informationen zur Wirkung über den relevanten Pfad (Inhalation) vorliegen. Somit ist das Unit Risk der Cal/EPA in die Kategorie UR- ("unit risk nicht geeignet") einzuordnen."

Die Ableitungsbasis und der Rechenweg der Cal/EPA sind in OEHHA (2009) dargelegt. Die Kritik des LANUV an der Ableitung der Cal/EPA erscheint insofern nicht schlüssig, als das LANUV ebenfalls eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation auf Basis derselben Studie wie die Cal/EPA vornimmt.

Basisstudie(n)

Als Basisstudie zur quantitativen Krebsrisikobewertung dient die Studie des NCI (Lijinsky, 1986). In dieser Studie wurden F344-Ratten (je 52 M und F/Dosis) und B6C3F₁-Mäuse (je 52 M und F/Dosis) 104 Wochen dreimal pro Woche mit Benzylchlorid in Olivenöl behandelt. Ratten erhielten jeweils per Schlundsonde 0, 15 bzw. 30 mg/kg pro Verabreichung (entsprechend 0, 6,4, 12,85 mg/kg x d, Mäuse 0, 50 bzw. 100 mg/kg x d (entspr. 0, 21,4, 42,85 mg/kg x d. Die Tiere wurden 3 - 4 Wochen nach der letzten Exposition getötet. Bis zu diesem Zeitpunkt traten keine Unterschiede in der Überlebensrate oder in der Gewichtsentwicklung in Abhängigkeit von der Behandlung auf.

Bei Ratten war, was kanzerogene Effekte betrifft, lediglich die Inzidenz von C-Zell-Adenomen und Karzinomen in der Schilddrüse bei Weibchen der höheren Dosierung erhöht.

Allerdings wurden bei männlichen Tieren zusätzlich 3 Plattenepithelneoplasien des Vormagens (2 Karzinome, 1 Papillom) sowie bei weiblichen Tieren ein Papillom in der Mundhöhle beobachtet. Da derartige Tumore auch in behandelten Mäusen auftraten (s.u.), nicht aber in den jeweiligen Kontrollgruppen, wurde vermutet, dass Vormagentumore auch in Ratten hervorgerufen werden können. Der Autor der Studie merkt dazu, dass bei Ratten möglicherweise die tatsächliche MTD (Maximum Tolerated Dose) nicht erreicht wurde (Lijinsky, 1986).

Bei männlichen Mäusen war die Inzidenz folgender Tumoren erhöht: Hämangiome/angiosarkome in der höheren Dosierung erhöht (0/52, 0/52, 5/52), hepatozelluläre Adenome/Karzinome in der niedrigeren Dosierung (17/52, 28/52, 20/51), Vormagentumoren (0/51, 2/52, 8/52) sowie Vormagenkarzinome/-papillome (0/51, 4/52, 32/52) jeweils in der höheren Dosierung. Auch bei weiblichen Mäusen war die Inzidenz von Vormagenkarzinomen/-papillomen bei der höchsten Dosis erhöht (0/52, 5/50, 19/51), ebenso die von alveolaren/bronchiolären Adenomen und Karzinomen (1/52, 2/51, 6/51).

Tabelle 3-3: Tumorzinzenzen bei Ratten nach chronischer oraler Exposition (Lijinsky, 1986)

Tumorkalisation	Dosis in mg/kg KG pro Verabreichung (in mg/kg x d)					
	männliche Ratten			weibliche Ratten		
	0	15 (6,4)	30 (12,85)	0	15 (6,4)	30 (12,85)
Mononukleäre Leukämien	15/52	19/52	23/51	12/52	11/52	6/52
Leber, neoplastische Knoten	3/52	4/52	2/51	2/52	5/52	3/52
Schilddrüse, C-Zell-Adenome oder -Karzinome	12/52	7/52	6/51	4/52	8/51	14/52 *
Pankreas, Inselzelladenome oder -karzinome	14/52	22/52	21/51	3/52	8/52	3/52

*: signifikant unterschiedlich gegenüber den Kontrollen

Tabelle 3-4: Tumorzinzenzen bei Mäusen nach chronischer oraler Exposition (Lijinsky, 1986)

Tumorkalisation	Dosis in mg/kg KG pro Verabreichung
-----------------	-------------------------------------

	(in mg/kg x d)					
	männliche Mäuse			weibliche Mäuse		
	0	50 (21,4)	100 (42,85)	0	50 (21,4)	100 (42,85)
Lunge, Adenome oder Karzinome	11/52	15/52	11/52	1/52	2/51	6/51*
Hämangiome oder Hämangiosarkome	0/52	0/51	5/52*	2/52	1/52	3/51
Leber, Adenome oder Karzinome	17/52	28/52*	20/51	7/52	5/51	3/51
Vormagenkarzinome	0/51	2/52	8/51*	0/52	2/50	3/51
Vormagen, Papillome oder Karzinome	0/51	4/52	32/52*	0/52	5/50	19/51*

*: signifikant unterschiedlich gegenüber den Kontrollen

Qualität

Die Krebsrisikoabschätzungen des LANUV (2007) und der kalifornischen Umweltbehörde (OEHHA, 2009) basieren auf einer gut konzipierten Studie mit lebenslanger oraler Verabreichung der Testsubstanz. Dabei traten in beiden eingesetzten Spezies systemische Tumoren auf. Die US EPA hat auf Basis dieser Daten eine Abschätzung der kanzerogenen Potenz für den oralen Pfad vorgenommen, jedoch keine Pfad-zu-Pfad-Übertragung auf inhalative Exposition vorgenommen (EPA, 2003). Die Abschätzung der EPA diente der kalifornischen Umweltbehörde jedoch als Grundlage zur Abschätzung ihres Unit Risks für den inhalativen Pfad.

Die wesentliche Unsicherheit in der Abschätzung ergibt aus dieser Pfad-zu-Pfad-Übertragung. Allerdings sprechen der wahrscheinliche Wirkmechanismus (direkte genotoxische Wirkung) und das Auftreten systemischer Tumoren dafür, dass von einer kanzerogenen Wirkung prinzipiell unabhängig vom Aufnahmepfad auszugehen ist. Die abgeleitete Expositions-Risikobeziehung (ERB) wird somit als "unsicher, jedoch ausreichend für eine Wirkungsklassenzuordnung" bewertet.

Aussagen zum Wirkprinzip

Benzylchlorid ist ein schwaches Mutagen in vitro. Die Datenlage zu Befunden in vivo ist eingeschränkt, die Substanz scheint jedoch auch in vivo genotoxische Wirkungen zu besitzen: Nach intravenöser Gabe wurden in Mäusen in Gehirn, Testes, Leber und Lunge DNA-Addukte (N7-Benzylguanin) festgestellt (Wallis, 1981). Nachdem Benzylchlorid in Metabolismusstudien mit oraler Exposition bereits nach kurzer Zeit im Plasma nachzuweisen war, ist zu vermuten, dass die Bildung von DNA-Addukten auch über andere Pfade als intravenöse Exposition von Relevanz ist (FoBiG-Gutachten "Störfallbeurteilungswerte und krebserzeugende Wirkung nach Einmalexposition"). Untersuchungen zur Induktion von Mikronuklei im Knochenmark von

Mäusen erbrachten in einer Studie schwach positive, in einer zweiten negative Befunde (ECHA, 2014a).

Bezüglich der tumorigenen Wirkungen ist für die Zielorgane Vormagen (bei oraler Exposition) und Haut (bei dermalen Exposition) zu vermuten, dass die zu beobachtende fortgesetzte lokale Reizwirkung mit für die lokalen kanzerogenen Effekte ursächlich ist. Allerdings wurden auch systemisch Tumore erzeugt (Schilddrüse, Lunge), so dass Reizeffekte nicht als alleiniger Auslöser kanzerogener Wirkungen anzusehen sind. (**Fobig**-Gutachten "Störfallbeurteilungswerte und krebserzeugende Wirkung nach Einmalexposition").

Nach Einschätzung der MAK-Kommission hat sich α -Chlortoluol in der Mehrzahl der verwendeten Mutagenitätstests als direkt mutagen wirkende Substanz erwiesen. Tierexperimentell war es bei subkutaner, epikutaner und intragastraler Applikation an der Ratte bzw. an der Maus kanzerogen, wobei nach intestinaler Aufnahme sowohl lokale als auch systemisch induzierte Tumoren auftraten (Henschler, 1992).

In Untersuchungen an Arbeitern mit beruflicher Exposition gegenüber Benzylchlorid wurden gegenüber der erwarteten Häufigkeit erhöhte Fallzahlen an Tumoren der Lunge bzw. der Atemwege sowie des Verdauungssystems festgestellt. In allen Untersuchungen bestand Mischexposition mit Benzyl- und Benzotrichlorid und/oder Benzoylchlorid (OEHHA, 1999; 2009).

Nach Einschätzung der MAK-Kommission sind alle bisher vorgelegten epidemiologischen Untersuchungen in ihren Ergebnissen weitgehend konsistent und lassen einen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber den als Gemisch in unterschiedlichen Konzentrationen auftretenden Stoffen α -Chlor-, α , α -Dichlor-, α , α , α -Trichlortoluol und Benzoylchlorid und der signifikant erhöhten Mortalität an Krebs der Atemwege deutlich erkennen (Henschler, 1992).

Wirkungsklasse

Die Klassierungsgrenzen entsprechen der Vorgehensweise in BMU (2002).

Im Schreiben des LANUV (2007) werden folgende kanzerogenen Potenzen vergleichend dargestellt¹⁴:

	WK I	WK II	WK III
--	------	-------	--------

¹⁴ Vom LANUV werden außerdem Zuordnungen aufgrund von CEL_{min} -Ableitungen vorgenommen. Da diese Hilfsmethodik im Rahmen der hier anstehenden Bewertungen nicht mehr eingesetzt werden muss, sind diese Zuordnungen nicht in die Tabelle aufgenommen worden.

Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
Unit risk (Cal/EPA)		$4,9 \times 10^{-5}$	
T25 (Ratte, weiblich)		$1,8 \times 10^{-5}$	
T25 (Maus, männlich)			$4,6 \times 10^{-6}$
T25 (Maus, weiblich)			$4,7 \times 10^{-6}$

Das LANUV (2007) bewertet die Datenlage wie folgt:

"Wie ersichtlich, liegen die berechneten kanzerogenen Potenzen in einem vergleichsweise engen Bereich von etwas weniger als einer Größenordnung ($4,9 \times 10^{-5}$ bis $4,6 \times 10^{-6}$).

Diejenigen errechneten kanzerogenen Potenzen, welche eine Zuordnung in WK III ergeben, basieren in zwei von vier Fällen ($\text{CEL}_{\text{min}14}$ (Maus) und T25 (Maus weiblich)) auf der Verwendung von marginal signifikant erhöhten Tumorinzidenzen. Berechnungen mit marginal signifikant erhöhten Tumorinzidenzen sind gegenüber Berechnungen mit signifikant erhöhten Tumorinzidenzen als weniger belastbar einzustufen. Die beiden anderen berechneten kanzerogenen Potenzen, welche eine Zuordnung in WK III nach sich ziehen, wurden mit einer signifikant erhöhten Tumorinzidenz berechnet. Diese kanzerogenen Potenzen liegen allerdings nicht weit entfernt von der Grenze zu WK II. Die anhand CEL_{min} (Ratte weiblich) ermittelte kanzerogene Potenz steht sogar vom Zahlenwert her einer Einstufung in die WK II sehr nahe. Die ebenfalls mit einer signifikant erhöhten Tumorinzidenz berechnete kanzerogene Potenz nach T25 (Ratte) sieht eine Einstufung in die WK II vor. Das unit risk der Cal/EPA liegt ebenfalls in der WK II.

Insgesamt kommt somit eine belastbare kanzerogene Potenz im Bereich von 5×10^{-5} bis in etwa 1×10^{-5} zu liegen, welche sich innerhalb der Spanne befindet, die der WK II zugeordnet ist. Vom LANUV wird somit eine Einstufung in die Wirkungsklasse II, was einer Emissionsbegrenzung der Massenkonzentration von $0,5 \text{ mg}/\text{m}^3$ entspricht, vorgeschlagen."

3.6.4 Neue Bewertungen

Es liegen keine neuen Bewertungen zur kanzerogenen Wirkstärke vor.

3.6.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung)

Es liegen zwar einzelne neuere Angaben zur Toxizität von Benzylchlorid vor (vgl. ECHA, 2014a), jedoch ist keine Auswirkung auf die quantitative Krebsrisikoabschätzung und Zuordnung in die Wirkungsklasse zu erwarten.

3.6.6 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Es wurde keine neue Krebsrisikoquantifizierung durchgeführt. Die vom LANUV vorgenommene Bewertung (siehe Kapitel 3.6.3) wurde beibehalten.

3.6.7 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Auf Basis der Befunde aus der Studie von Lijinsky (1986) und der Bewertung des LANUV (2007) folgend wird eine Einstufung von Benzylchlorid (α -Chlortoluol) in die **Wirkungsklasse II** vorgeschlagen.

3.6.8 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt. Die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse II der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

3.6.9 Literatur

- BMU, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (2002): Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft - TA Luft) vom 24. Juli 2002. Gemeinsames Ministerialblatt, 25-29, 511-605
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2014): MAK- und BAT-Werte-Liste 2014. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 50, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim
- ECHA, European Chemicals Agency (2014a): alpha-chlorotoluene, European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland. <http://echa.europa.eu>
- ECHA, European Chemicals Agency (2014b): Classification and Labelling Inventory: Harmonised Classification - Annex VI of Regulation (EC) No. 1272/2008 (CLP Regulation), <http://clp-inventory.echa.europa.eu>
- EPA, Environmental Protection Agency (2003): Integrated Risk Information System (IRIS). Benzyl chloride (CASRN 100-44-7) (Last revised: 1994), U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. <http://www.epa.gov/iris/subst/0393.htm>. Abfragedatum 05.01.2015
- Henschler, D. (1992): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 18. Lfg, DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft VCH Verlag Weinheim
- LANUV, Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen (2007): Stoffzuordnung nach 5.2.7.1.1 TA Luft, hier: Benzylchlorid und Trichlortoluol. Schreiben an die Bezirksregierung Düsseldorf, Recklinghausen
- Lijinsky, W. (1986): Chronic bioassay of benzyl chloride in F344 rats and (C57BL/6J x BALB/c) mice. Journal of the National Cancer Institute, 76, 1231-1236

OEHHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment (1999): Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values, California Environmental Protection Agency, State of California

OEHHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment (2009): Appendix B. Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values, California Environmental Protection Agency, State of California.

http://oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixB.pdf

Walles, S.A.S. (1981): Reaction of benzyl chloride with haemoglobin and DNA in various organs of mice. Toxicology Letters, 9, 379-387

3.7 Beryllium

3.7.1 Stoffidentität

Beryllium

CAS-Nr.: 7440-41-7 (metallisches Beryllium)

3.7.2 Einstufungen

EU: Beryllium, Berylliumverbindungen mit Ausnahme von Aluminiumberylliumsilikaten und anderen im Annex anderweitig spezifizierten sowie Berylliumoxid sind eingestuft als (harmonisiert) Carc. 1B (ECHA, 2015)

3.7.3 Einstufung durch LAI

Basisstudie(n)

LAI (unveröffentlichte Entwurfsfassung) geht von folgenden Basisstudien aus:

- 1.) Reeves et al., (1967)
- 2.) Schepers et al. (1957)
- 3.) Litvinov et al. (1984)

Es handelt sich bei allen drei Studien um tierexperimentelle Studien.

Folgende Tabelle gibt einen knappen Überblick zu den studienspezifischen Daten:

Tabelle 3-5: Tierexperimentelle Daten (Kanzerogenitätsstudien, Berylliumverbindungen)

Studie (Autor)	Verbindung	Expositionsmuster	Dauer	Tumorinzidenz	Art/Anzahl Geschlecht
Reeves et al. (1967)	Berylliumsulfat BeSO ₄ · 4 H ₂ O	34 ↔g Be/m ³	13 Monate, 35 h /Woche	43/43	SD CD Ratte (150 ♀, 150 ♂)
Schepers et al. (1957)		32 – 35 ↔g Be/m ³	6 – 9 Monate, 44 h/Woche	58/136 (18 Adenome, 7 Schleimhauttumoren, 47 Karzinome, 1Pleutamesotheliom, 3 Sarkome)	Wistar Ratte 27 ♀,♂, Sherman Ratte (109 ♀,♂; Kontrolltiere: 69♂, 70 ♀ Wistar; je 70 Sherman)
Litvinov et al. (1984) ¹	Berylliumoxid oder Berylliumchlorid	0,8; 4; 30; 400 µg/m ³	1h/d; 5d/w für 4 Monate	6,8; 10,2; 23,1; 38,1 % (BeO) ; 2,4; 4,8; 33,3; 57,9 % (BeCl), je bez. auf überlebende Tiere	Ratte, Stamm nicht genannt

Die Prozentangaben wurden aus einer Originalauswertung lt. ERB-Bericht (AGS, 2015)¹⁵ spezifiziert; die Angaben pro exponierte Tiere weichen relevant ab. Die Angabe zur Konzentration wurde von LAI linear in eine kontinuierliche Konzentration umgewandelt (0,024; 0,12; 0,9 und 12 µg/m³)

Weitere tierexperimentelle Studien wurden in dieser Bewertung nicht berücksichtigt; die epidemiologischen Bewertungen wurden von LAI ebenfalls nicht berücksichtigt.

Qualität

LAI (o.J.) verweist auf die unzureichende Qualität nach Einschätzung von Schneider und Kalberlah (2000), wie sie einer unit risk Abschätzung der U.S. EPA zugeordnet wurde. Quantitativ hat sich an der Bewertung der EPA seither nicht geändert. Die entsprechende Risikoabschätzung basierte auf einer epidemiologischen Studie von Wagoner et al. (1980) und führte nach EPA zu einem Risiko von $2,4 \times 10^{-3}$ / µg/m³.

LAI führt keine Überprüfung dieser Einschätzung durch, wählte aber die tierexperimentellen Daten als Basis für ihre Risikoabschätzung. Diese wurde mit Hilfe des CEL_{min}-Konzepts und des T25 durchgeführt. Eine Aussage zur Qualität des so abgeleiteten Risikos bei 1 µg/m³ erfolgt nicht.

Aussagen zum Wirkprinzip

Der LAI macht keine detaillierten Ausführungen zum Wirkprinzip. Es wird jedoch kommentiert,

¹⁵ Entwurfsfassung (unveröffentlicht)

- dass möglicherweise Exposition gegenüber hohen Berylliumkonzentrationen, die als Auslöser der akuten Berylliumerkrankung angesehen wird, ein signifikant gesteigertes Lungenkrebsrisiko bedeutet,
- dass die der berylliuminduzierten Krebsentstehung zugrundeliegenden Prozesse sehr komplex seien und verschiedenen möglichen sich wechselseitig beeinflussenden Mechanismen unterliegen,
- dass aus den bisher vorliegenden Studien weder der genau zugrundeliegende Wirkungsmechanismus noch ein NOEL für die kanzerogene Wirkung nachweisbar sei.

Wirkungsklasse

Nach LAI ergibt sich übereinstimmend aus den tierexperimentellen Daten ein Risiko im Prozentbereich / $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Das als unzureichend qualifiziert eingeordnete unit risk der EPA, auf Basis epidemiologischer Studien wird stützend als Begründung für die Zuordnung der Wirkungsklasse I herangezogen.

Tabelle 3-6: Zuordnung der Krebsrisiken zu Wirkungsklassen nach LAI (o.J., unveröffentlicht)

	Wirkungs- klasse I	Wirkungs- klasse II	Wirkungs- klasse III
Kanzerogene Potenz (pro $\rightarrow\text{g}/\text{m}^3$)	$\neq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\neq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
Unit risk (U.S.-EPA); Beryllium und Verbindungen (UR-)	$2,4 \times 10^{-3}$		
Unit risk (CalEPA); Beryllium und Berylliumoxid (ohne Qualitätsbeurteilung)	$2,4 \times 10^{-3}$		
Unit risk (CalEPA); Berylliumsulfat (ohne Qualitätsbeurteilung)	$8,6 \times 10^{-1}$		
Unit risk (Reeves et al.,1967); Ratte, Berylliumsulfat (CEL_{min})	$1,4 \times 10^{-2}$		
Unit risk (Schepers et al., 1957); Ratte, Berylliumsulfat (CEL_{min})	$1,1 - 2,2$ $\times 10^{-2}$		
Unit risk (Litvinov et al., 1984); Ratte, $\text{BeO}, \text{BeCl}_2$ (CEL_{min})	$8,3 \times 10^{-2}$		
Unit risk (Reeves et al.,1967); Ratte, Berylliumsulfat (T25)	$1,4 \times 10^{-1}$		
Unit risk (Schepers et al., 1957); Ratte, Berylliumsulfat (T25)	$1,4-2,8 \times 10^{-2}$		
Unit risk (Litvinov et al., 1984); Ratte, $\text{BeO}, \text{BeCl}_2$ (T25)	$3,2 \times 10^{-2}$; $4,8 \times 10^{-2}$		

3.7.4 Neue Bewertungen

Ergebnisse neuer Bewertungen

Der AGS (2015) führte eine Neubewertung des Krebsrisikos am Arbeitsplatz durch Berylliumexposition durch. Die tierexperimentellen Daten wurden für eine quantitative Bewertung als unzureichend eingeordnet. Aber auch die neueren epidemiologischen

Daten (Brown, et al., 2004; Levy, et al., 2002; Sanderson, et al., 2001a; Sanderson, et al., 2001b; Schubauer-Berigan, et al., 2011a; Schubauer-Berigan, et al., 2011b; Schubauer-Berigan, et al., 2007; Schubauer-Berigan, et al., 2008; Steenland und Ward, 1991; Ward, et al., 1992) erfüllen nach der Bewertung des AGS die Mindestkriterien für eine quantitative Bewertung nicht.

AGS schlussfolgert auf Basis der Daten zur Genotoxizität (auch deren quantitativer Bewertung, die keine Hinweise auf genotoxische Wirkungen in sehr niedrigen Konzentrationen ergeben) und den sehr niedrigen Konzentrationen, die zu chronischer Berylliumerkrankung (CBD) führen, zusammen mit immunologischen Effekten, die bei der Berylliumsensibilisierung eine Rolle spielen, dass nach aller Wahrscheinlichkeit gleiche epigenetische Mechanismen, die zur CBD führen auch zu kanzerogener Wirkung führen. Insofern wird der Schutz vor CBD als maßgeblich auch zur Vermeidung von Lungenkrebs angesehen. Es wurde für den Arbeitsplatz ein Grenzwert von 60 ng/m³ (Arbeitsplatzgrenzwert für ein Kanzerogen; als A-Staub) etabliert. Dieser Wert entspricht einer angenommenen Schwelle für CBD bei der Allgemeinbevölkerung von 20 ng/m³ (keine veränderten Extrapolationsfaktoren, nur auf kontinuierliche chronische Exposition umgerechnet).

Resultierende Wirkungsklasse

Aus den epidemiologischen Studien ist keine qualifizierte Ableitung einer Wirkungsklasse möglich. AGS (2015) führt aus, dass das Krebsrisiko bei 60 ng/m³ (auf Basis von CBD abgeleiteter nichtkanzerogene Schwelle am Arbeitsplatz) vermutlich mit $2,5 \times 10^{-5}$ (bei linearer Extrapolation) niedrig sei oder ein Schwellenwert erreicht sei. Hier handelt es sich jedoch nur um eine Plausibilitätsüberlegung. Es bedeutet keine Unterstützung dieser Risikoquantifizierung der EPA. Dennoch ist anzumerken, dass AGS hier Bezug auf eine unit risk -Schätzung der EPA (Basis Epidemiologie) nimmt, die mit $2,4 \times 10^{-3}$ /µg/m³ eine Wirkungsklasse I beinhalten würde.

Schlussfolgerung

Obgleich der AGS keine Krebsrisikoquantifizierung vornimmt (Mindestkriterien nicht erfüllt), wird das kanzerogene Potenzial von Beryllium bestätigt und ein sehr niedriger Grenzwert für den Arbeitsplatz (nichtkanzerogene Effekte) vorgeschlagen, der zugleich vor Kanzerogenität schützen soll. Dies widerspricht zumindest nicht einer Wirkungsklasse I bei Exposition gegenüber 1 µg/m³.

3.7.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung)

Es liegen keine neueren relevanten Studien oder Bewertungen vor, die nach den Veröffentlichungen des LAI und des AGS zu berücksichtigen wären.

3.7.6 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Beryllium war in einer früheren Version in der TA Luft gelistet (Klasse I), jedoch in der letzten Fassung (2002) nicht aufgeführt. In einer Bewertung der Substanz durch

Schneider und Kalberlah (2000) wurde eine unit risk Berechnung der US-EPA mit „UR minus“ eingeordnet. Quantitativ hat sich an der Bewertung der EPA seither nichts geändert. Die entsprechende Risikoabschätzung basierte auf einer epidemiologischen Studie von Wagoner et al. (1980) und führte nach EPA zu einem Risiko von $2,4 \times 10^{-3} / \mu\text{g}/\text{m}^3$. Inzwischen sind weitere Veröffentlichungen erschienen, die die Qualität der Expositionsschätzung von Wagoner et al. als unzureichend für eine Risikoquantifizierung ansehen (Boffetta, et al., 2012).

Aber auch die von LAI auf Basis von Tierexperimenten durchgeführte Risikoquantifizierung ist unzureichend qualifiziert:

- Als Mechanismus ist eine sekundäre Genotoxizität zusammen mit Entzündungen, die sich auch als chronische Berylliose (CBD) äußert, anzunehmen. Bei ausreichendem Schutz vor CBD wird davon ausgegangen, dass auch ein Schutz vor krebserzeugender Wirkung besteht (AGS, 2015). Diese mechanistischen Hinweise bedeuten, dass eine lineare Expositions-Risiko- Beziehung unwahrscheinlich ist.
- Die vorliegenden Tierexperimente zeigen zwar weitgehend konsistent ein erhöhtes Krebsrisiko nach inhalativer Exposition gegenüber den meisten Berylliumverbindungen an, eignen sich jedoch auch bei Wahl des Eckpunkts CEL_{min} oder des T_{25} nicht für eine Risikoabschätzung,
 - a) bei Reeves et al. wiesen alle Tiere (43/43) bei nur einer getesteten Konzentration Tumoren aus, so dass diese Abschätzung als T_{100} eine zu große Extrapolationsstrecke benötigt und als „point of departure“ als ungeeignet angesehen wird,
 - b) bei der älteren Studie von Schepers et al. wurde wiederum nur eine Konzentration getestet, wobei zwar eine ausreichende Nachbeobachtung bestand, jedoch nur eine kurze Expositionsdauer.
 - c) Bei der Studie von Litvinov et al. sind die Daten zur Überprüfung der Kontrollgruppe unzureichend; die Studie ist ungenau berichtet (u.a., keine Angabe des getesteten Stamms).

Bei allen tierexperimentellen Studien besteht das Problem, dass eine begleitende CBD nicht (oder unzureichend) abgebildet wird und insofern Unsicherheiten über eine geeignete Extrapolation bestehen (AGS, 2015).

- Die quantitative Übertragbarkeit von Befunden mit Berylliumsulfat (gut löslich) auf andere Berylliumverbindungen wird in Frage gestellt.
- Es ist darauf hinzuweisen, dass ein Risiko im Prozentbereich oder darüber, wie im Tierexperiment nach linearer Extrapolation abgeleitet, aufgrund der bekannten Expositionen in der Beryllium verarbeitenden Industrie auffällig und erkennbar sein sollte.

- Epidemiologische Studien ergeben (bei ebenfalls schlechter Qualität) abweichende Risikoeinschätzungen.

3.7.7 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Demnach ist die Datenbasis aus Tierexperimenten und aus der Epidemiologie unzureichend, um ein unit risk zu quantifizieren. Es ist jedoch anzunehmen, dass (für die Allgemeinbevölkerung) erst bei einer Luftkonzentration von 20 ng/m³ eine CBD vermieden werden kann und dass somit bei Luftkonzentrationen, die über 20 ng/m³ liegen, bereits mit einem erhöhten Krebsrisiko zu rechnen ist.

Angesichts

- der sehr hohen Wirkstärke für CBD,
- der formal sich aus den (unzureichend qualifizierten) Tierexperimenten ergebenden Wirkungsklasse I,
- der formal sich aus den (unzureichend qualifizierten) epidemiologischen Daten ergebenden Wirkungsklasse I,
- fehlender alternativer Krebsrisikoquantifizierungsansätze,
- der Unklarheiten über das Ausmaß der Sublinearität im Bereich von 1 µg/m³

wird vorgeschlagen, als Orientierung ein Risiko für Lungenkrebserkrankungen auf Basis von Berylliumexposition $\geq 1 \times 10^{-3}$ / µg/m³ (ohne nähere Spezifizierung) anzunehmen.

Es resultiert die Zuordnung der

Wirkungsklasse I

(gestützt durch die Bewertung des LAI und orientierende Hinweise des AGS sowie durch Übereinstimmung mit dem unit risk der EPA (UR-)).

	WK I	WK II	WK III	Unit risk - Qualität (Bewertung FoBiG)
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$	
Bewertung LAI				
EPA (IRIS) (EPA, 1998)	$2,4 \times 10^{-3}$			UR-
Tierexperimentelle Daten	$>10^{-3}$			UR-
Aktualisierte Bewertung (2014/2015)				
AGS	Mindestkriterien nicht erfüllt; Ori- entierung: Risiko $> 10^{-3}$			UR-
Diese Bewertung	$> 10^{-3}$			

3.7.8 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse I der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

3.7.9 Literatur

- Boffetta, P.; Fryzek, J.P.; Mandel, J.S. (2012): Occupational exposure to beryllium and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. *Critical Reviews in Toxicology*, 42, 107-118
- Brown, S.C.; Schonbeck, M.F.; McClure, D.; Barón, A.E.; Navidi, W.C.; Byers, T.; Ruttenber, A.J. (2004): Lung Cancer and Internal Lung Doses among Plutonium Workers at the Rocky Flats Plant: A Case-Control Study. *American Journal of Epidemiology*, 160, 163-172
- ECHA, European Chemicals Agency (2015): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>
- EPA, Environmental Protection Agency (1998): Toxicological Review of Beryllium and Compounds. EPA/635/R-98/008. In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS), U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC
- Levy, P.S.; Roth, H.D.; Hwang, P.M.; Powers, T.E. (2002): Beryllium and lung cancer: a reanalysis of a NIOSH cohort mortality study. *Inhalation Toxicology*, 14, 1003-1015
- Litvinov, N.N.; Popov, V.A.; Vorozheikina, T.V.; Kazenashev, V.F.; Bugryshev, P.F. (1984): [Data for more precise determination of the maximum allowable concentration of beryllium in the air of the workplace]. *Gigiena Truda i Professional'nye Zaboлевaniia*, 34-37

- Reeves, A.L.; Deitch, D.; Vorwald, A.J. (1967): Beryllium carcinogenesis. I. Inhalation exposure of rats to beryllium sulfate aerosol. *Cancer Research*, 27, 439-445
- Sanderson, W.T.; Ward, E.M.; Steenland, K. (2001a): Re: Response to criticisms of "lung cancer case-control study of beryllium workers" Am. J. Ind. Med. 2001. 39:133-144. *American Journal of Industrial Medicine*, 40, 286-288
- Sanderson, W.T.; Ward, E.M.; Steenland, K.; Petersen, M.R. (2001b): Lung cancer case-control study of beryllium workers. *American Journal of Industrial Medicine*, 39, 133-144
- Schepers, G.W.H. (1957): The biological action of inhaled beryllium sulfate. *Archives of Industrial Health*, 15, 32-58
- Schneider, K.; Kalberlah, F. (2000): Beryllium und Verbindungen. Mit Addendum 2004 (Schuhmacher-Wolz, U., Schneider, K.). In: Eikmann, T.; Heinrich, U.; Heinzow, B. Konietzka, R., Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen. Ergänzbare Handbuch toxikologischer Basisdaten und ihre Bewertung, Kennziffer D 127, 3. Erg.-Lfg. 11/00 u. 20. Erg.-Lfg. 2/05, Erich Schmidt Verlag Berlin
- Schubauer-Berigan, M.K.; Couch, J.R.; Petersen, M.R.; Carreon, T.; Jin, Y.; Deddens, J.A. (2011a): Cohort mortality study of workers at seven beryllium processing plants: update and associations with cumulative and maximum exposure. *Occupational and Environmental Medicine*, 68, 345-353
- Schubauer-Berigan, M.K.; Deddens, J.A.; Couch, J.R.; Petersen, M.R. (2011b): Risk of lung cancer associated with quantitative beryllium exposure metrics within an occupational cohort. *Occupational and Environmental Medicine*, 68, 354-360
- Schubauer-Berigan, M.K.; Deddens, J.A.; Petersen, M.R. (2007): Re: exposure to beryllium and occurrence of lung cancer: a reexamination of findings from a nested case-control study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 49, 708-709; author reply 709-711
- Schubauer-Berigan, M.K.; Deddens, J.A.; Steenland, K.; Sanderson, W.T.; Petersen, M.R. (2008): Adjustment for temporal confounders in a reanalysis of a case-control study of beryllium and lung cancer. *Occupational and Environmental Medicine*, 65, 379-383
- Steenland, K.; Ward, E. (1991): Lung cancer incidence among patients with beryllium disease: a cohort mortality study. *Journal of the National Cancer Institute*, 83, 1380-1385
- Wagoner, J.K.; Infante, P.F.; Bayliss, D.L. (1980): Beryllium: An etiologic agent in the induction of lung cancer, nonneoplastic respiratory disease, and heart disease among industrially exposed workers. *Environmental Research*, 21, 15-34, zitiert nach EPA, 2008
- Ward, E.; Okun, A.; Ruder, A.; Fingerhut, M.; Steenland, K. (1992): A mortality study of workers at seven beryllium processing plants. *American Journal of Industrial Medicine*, 22, 885-904

3.8 Bromethan (Ethylbromid)

3.8.1 Stoffidentität

Bromethan, Ethylbromid

CAS-Nr.: 74-96-4

3.8.2 Einstufungen

EU (harmonisiert) Carc. 2 (ECHA, 2015) (Verdachtskategorie)

MAK-Liste: Kanz Kat 2 (DFG, 2014)

3.8.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft

Basisstudie(n)

Als Basisstudie zur Abschätzung der kanzerogenen Potenz diente die Kanzerogenitätsstudie an Ratten und Mäusen von NTP (1989), wobei die Tumorinzidenzen für Uterustumoren in Mäusen sowie die Bildung von Gliomen im Rattenhirn ausgewertet wurden. Mittels der ED₁₀/LED₁₀-Methode resultierten entsprechende unit risk-Werte von $1,2 \times 10^{-6}$ bzw. $3,5 \times 10^{-7}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$, was zu einem Klassierungsvorschlag WK III führte (Schneider, et al., 2002).

Qualität

Bei der Diskussion der Studienqualität und der mechanistischen Aspekte wurden die Qualitätskriterien nach Kalberlah et al. (1999) berücksichtigt (Schneider, et al., 2002).

Aussagen zum Wirkprinzip

Die vorliegenden Daten zur Genotoxizität sprechen nicht gegen eine lineare Extrapolation bei der Krebsrisikoschätzung (Schneider, et al., 2002).

Wirkungsklasse (bisher)

WK III

3.8.4 Neue Bewertungen

Ergebnisse neuer Bewertungen

Ebenfalls auf Basis der Studie von NTP (1989) schätzte Cal/EPA (2012) ein humanes unit risk von 0,0073 pro $\text{mg}/\text{kg} \times \text{d}$, entsprechend unter der Annahme von 20 m^3 Atemvolumen/d und 70 kg Gewicht einem unit risk von $2,1 \times 10^{-6}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Nachdem die Cal/EPA die Luftkonzentrationen der Inhalationsstudie zur Modellierung in Körperdosen umrechnete, resultiert der geringe Unterschied (Faktor < 2) zu dem in Schneider et al. (2002) ermittelten unit risk vermutlich aus dieser Dosiskonversion sowie der Verwendung des unit risk aus der Multistage-Modellierung gegenüber der

ED₁₀/LED₁₀-Methode. Das abgeleitete unit risk wird als „geeignet für eine Wirkungsklassenzuordnung“ bewertet.

Resultierende Wirkungsklasse

WK III

Schlussfolgerung

Die Neubewertungen ergeben keine Änderung der 2002 vorgenommenen Klassierung von VCDE in WK III.

3.8.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung)

Humandaten

Es liegen keine bewertungsrelevanten Daten vor.

Tierexperimentelle Daten

Aufgrund der hohen Inzidenzen von Uterustumoren in Mäusen bei insgesamt 3 Chemikalien in NTP-Studien, darunter Bromethan, wurde eine erneute Bewertung der histopathologischen Ergebnisse dieser Studien vorgenommen. Die ursprünglichen Befunde wurden dabei bestätigt (Picut, et al., 2003).

3.8.6 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Es wurde keine neue Krebsrisikoquantifizierung durchgeführt. Die ursprüngliche Bewertung (Schneider, et al., 2002) wurde beibehalten, ergänzt durch eine aktuelle Risikoschätzung der Cal/EPA (2012), welche die ursprüngliche Klassierung unterstützt.

3.8.7 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Es wird eine Klassierung in Wirkungsklasse III vorgeschlagen. Dies entspricht der ursprünglichen Klassierung in Schneider et al. (2002), unterstützt durch eine neuere Risikoschätzung der Cal/EPA (2012).

Die Klassierungsgrenzen entsprechen der Vorgehensweise in BMU (2002).

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
Bewertung (2002)			
Eigene Berechnung ($\text{ED}_{10}/\text{LED}_{10}$ -Methode) auf Basis Uterustumoren in Mäusen aus NTP (1989)			$1,2 \times 10^{-6}$
Eigene Berechnung ($\text{ED}_{10}/\text{LED}_{10}$ -Methode) auf Basis Gehirntumoren in Ratten aus NTP (1989)			$3,5 \times 10^{-7}$
Aktualisierte Bewertung (2014/2015)			
Cal/EPA (2012) Multistage-Modellierung auf Basis Uterustumoren in Mäusen aus NTP (1989)			$2,1 \times 10^{-6}$

3.8.8 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse III der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

3.8.9 Literatur

BMU, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (2002): Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft - TA Luft) vom 24. Juli 2002. *Gemeinsames Ministerialblatt*, 25-29, 511-605

Cal/EPA, California Environmental Protection Agency (2012): No significant risk level (NSRL) for the proposition 65 carcinogen Bromoethane, OEHHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment. http://www.oehha.ca.gov/prop65/law/pdf_zip/083112NSRL_TSD.pdf

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2014): MAK- und BAT-Werte-Liste 2014. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 50, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim

ECHA, European Chemicals Agency (2015): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>

Kalberlah, F.; Hassauer, M.; Konietzka, R.; Schneider, K. (1999): Qualitätsbeurteilung von unit risk-Berechnungen. In: Eikmann, T.; Heinrich, U.; Heinzow, B. Konietzka, R., Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen. Ergänzbare Handbuch toxikologischer Basisdaten und ihre Bewertung, Kennziffer B 010, Anhang 2, Gw. 2/99 Erich Schmidt Verlag Berlin

NTP, National Toxicology Program (1989): Toxicology and Carcinogenesis Studies of Bromoethane (Ethyl Bromide) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). TR 363, U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service

Picut, C.A.; Aoyama, H.; Holder, J.W.; Gold, L.S.; Maronpot, R.R.; Dixon, D. (2003): Bromoethane, chloroethane and ethylene oxide induced uterine neoplasms in B6C3F1 mice from 2-year NTP inhalation bioassays: pathology and incidence data revisited. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 55, 1-9

Schneider, K.; Schuhmacher-Wolz, U.; Oltmanns, J.; Hassauer, M. (2002): Klassierung krebserzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentration im Abgas nach der Nr. 5.2.7.1.1 der TA Luft-Novelle (Entwurf). UBA-Berichte 3/02, Umweltbundesamt Berlin, Erich Schmidt Verlag Berlin

3.9 1,3-Butadien

3.9.1 Stoffidentität

Synonyme: Biethylen, Vinylethylen, Buta -1,3- dien, Butadien

CAS-Nr.: 106-99-0

3.9.2 Einstufungen

EU (harmonisiert) Carc. 1A, Muta. 1B (ECHA, 2015)

3.9.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft

Basisstudie(n)

In Schneider et al. (2002) erfolgten Risikoabschätzungen auf Basis von epidemiologischen Daten (Leukämiefälle) aus dem Bereich der Styrol-Butadien Gummiindustrie (Delzell, et al., 1996; Macaluso, et al., 1996) und von tierexperimentellen Daten (Melnick, et al., 1990; NTP, 1984; 1993; Owen, et al., 1987), wie sie von Cal/EPA (1992), EPA (1998) und WHO (1996) berichtet oder vorgenommen wurden. Die Rattenstudie (Owen, et al., 1987) wurde wegen ihrer Humanrelevanz als geeigneter als die Mausstudien eingeordnet.

Qualität

Abschätzungen auf Basis der epidemiologische Studien und Werte aus der Rattenstudie wurden mit „UR +“ bewertet, also als geeignet für eine Risikoabschätzung eingeordnet.

Aussagen zum Wirkprinzip

Es wurde ein genotoxischer Mechanismus unterstellt, wobei Untersuchungen zur Genotoxizität beim Menschen meist keine positiven Befunde erbrachten. Butadien führt erst nach metabolischer Aktivierung zu genotoxischen Metaboliten. Untersuchungen von Melnick und Kohn (1995) legten es nahe, dass die Maus eine dem Menschen vergleichbarere Tierspezies sei. Ähnlich bewertete EPA die Maus als geeignetere Tierspezies (EPA, 1998). In der abschließenden Bewertung durch Schneider et al. (2002) wurde jedoch den Rattendaten, auch wegen ihrer besseren quantitativen Übereinstimmung mit den Humandaten, die größere Relevanz zugeordnet.

Wirkungsklasse (bisher)

Mit Risiken im Bereich zwischen $4 - 4,4 \times 10^{-6}$ wurde Butadien der Wirkungsklasse III zugeordnet.

3.9.4 Neue Bewertungen

Ergebnisse neuer Bewertungen

AGS (2008) kam zu einer sehr ähnlichen Bewertung mit einem zusätzlichen Krebsrisiko von 4/1.000 bei 4,5 mg/m³ unter Arbeitsplatzbedingungen. Dies entspricht (nach Umrechnung auf die Bedingungen der Allgemeinbevölkerung) einem unit risk von $4,9 \times 10^{-6}$.

Allerdings gibt es auch widersprüchliche neuere Bewertungen:

EPA (2002, 2005) führte gegenüber der Entwurfsversion von 1998 auf Basis der gleichen (epidemiologischen) Studien zu einem erhöhten unit risk von 0,08/ ppm entsprechend 3×10^{-5} / µg/m³.

Grant et al. (2009) leiten auf Basis aktualisierter epidemiologischer Daten zum Arbeitsplatz (Delzell, et al., 2006; Graff, et al., 2005; Sathiakumar, et al., 2007; Sathiakumar, et al., 2005), basierend auf einer Cox-Regression, ein unit risk von 5×10^{-7} / µg/m³ ab.

Auch Sielken und Valdez-Flores (2013) berücksichtigen diese aktualisierten Daten aus der Epidemiologie und geben an, dass die Spitzenbelastung einen zentralen Einfluss auf die Signifikanz der Ergebnisse gehabt habe. Sie geben für den Arbeitsplatz ein Risiko von 1:10.000 von 7,2 ppm (16 mg/m³) an. Dies würde, nach Umrechnung auf die Allgemeinbevölkerung, einem unit risk von $3,5 \times 10^{-8}$ entsprechen (also noch deutlich unter der Schätzung von Grant et al. liegen).

Die Auswertung von Sielken und Valdez-Flores wird auch durch eine Serie von Publikationen aus der Arbeitsgruppe von Kirman et al. (Albertini, et al., 2010; Kirman, et al., 2010a; Kirman, et al., 2010b) gestützt, die eine deutliche Nichtlinearität und eine Wirkungsverstärkung im Hochdosisbereich der Exposition gegenüber Butadien beschreiben und verschiedene Ursachen diskutieren: a) Mode of Action, zusätzliche Relevanz nichtgenotoxischer Mechanismen, b) speziesspezifische Mechanismusunterschiede, c) Relevanz der Zusatzexposition gegenüber anderen Substanzen am Arbeitsplatz bei den epidemiologischen Studien, d) Differenzierung nach Tumorlokalisation.

Resultierende Wirkungsklasse

Die neueren Bewertungen bestätigen eine Wirkungsklasse III. Die abweichende Bewertung der EPA mit einem höheren Risiko auf Basis epidemiologischer Daten kann vor diesem Hintergrund nicht nachvollzogen werden.

3.9.5 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Bereits bei der Erstbewertung im Rahmen der TA Luft bestand eine Unsicherheit darin, dass nur bei höherer Exposition Effekte beim Menschen gesehen wurden. Die entsprechenden Hinweise haben sich inzwischen verstärkt und sind durch mechanistische Erkenntnisse gestützt, so dass eine nichtlineare Expositions-Risiko-Beziehung

zu unterstellen ist. Den humanepidemiologischen Daten ist gegenüber den tierexperimentellen Daten der Vorzug zu geben. Es ergibt sich eine Bestätigung der Wirkungsklasse III mit erheblichen Hinweisen auf schwächerer Potenz als in früheren Abschätzungen.

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
Bewertung (2002)			
Unit risk (Humandaten)			4×10^{-6}
Unit risk (Rattenstudie)			$4,4 \times 10^{-6}$
Aktualisierte Bewertung (2014/2015)			
EPA (IRIS), wurde in 2002 abgeschätzt		3×10^{-5}	
TCEQ (2008) Grant et al. (2009)			5×10^{-7}
Sielken und Valdez-Flores (2013)			$3,5 \times 10^{-8}$
AGS			$4,9 \times 10^{-6}$

3.9.6 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse III der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

3.9.7 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2008): Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz, Arbeitskreis Risikoableitung im Unterausschuss „Gefahrstoffbewertung“ (UA III) des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS). Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund/Berlin/Dresden.

http://www.baua.de/de/Publikationen/Fachbeitraege/Gd34.pdf?_blob=publicationFile&v=5

Albertini, R.J.; Carson, M.L.; Kirman, C.R.; Gargas, M.L. (2010): 1,3-Butadiene: II. Genotoxicity profile. *Critical Reviews in Toxicology*, 40, S1, 12-73

Cal/EPA, California Environmental Protection Agency (1992): Proposed Identification of 1,3-Butadiene As A Toxic Air Contaminant. Part B - Health Assessment, Stationary Source Division

- Delzell, E.; Sathiakumar, N.; Graff, J.; Macaluso, M.; Maldonado, G.; Matthews, R. (2006): An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers. Research report (Health Effects Institute) United States, Publisher: Cambridge, MA: Health Effects Institute, zitiert nach Grant et al., 2009
- Delzell, E.; Sathiakumar, N.; Macaluso, M.; Hovinga, M.; Larson, R.; Barbone, F.; Beall, C.; Cole, P. (1996): A follow-up study of synthetic rubber workers. *Toxicology*, 113, 182-189
- ECHA, European Chemicals Agency (2015): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>
- EPA, Environmental Protection Agency (1998): Draft: Health Risk Assessment for 1,3-Butadiene, National Center for Environmental Assessment. Office of Research and Development. U.S. Environmental Protection Agency
- Graff, J.J.; Sathiakumar, N.; Macaluso, M.; Maldonado, G.; Matthews, R.; Delzell, E. (2005): Chemical exposures in the synthetic rubber industry and lymphohematopoietic cancer mortality. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 47, 916-932, zitiert nach Grant et al., 2009
- Grant, R.L.; Haney, J.T.; Curry, A.L.; Honeycutt, M. (2009): Development of a unit risk factor for 1,3-butadiene based on an updated carcinogenic toxicity assessment. *Risk Analysis*, 29, 1726-1742
- Kirman, C.R.; Albertini, R.A.; Gargas, M.L. (2010a): 1,3-Butadiene: III. Assessing carcinogenic modes of action. *Critical Reviews in Toxicology*, 40, S1, 74-92
- Kirman, C.R.; Albertini, R.J.; Sweeney, L.M.; Gargas, M.L. (2010b): 1,3-Butadiene: I. Review of metabolism and the implications to human health risk assessment. *Critical Reviews in Toxicology*, 40, S1, 1-11
- Macaluso, M.; Larson, R.; Delzell, E.; Sathiakumar, N.; Hovinga, M.; Julian, J.; Muir, D.; Cole, P. (1996): Leukemia and cumulative exposure to butadiene, styrene and benzene among workers in the synthetic rubber industry. *Toxicology*, 113, 190-202
- Melnick, R.L.; Huff, J.; Chou, B.J.; Miller, R.A. (1990): Carcinogenicity of 1,3-butadiene in C57BL/6 x C3HF1 mice at low exposure concentrations. *Cancer Research*, 50, 6592-6599
- Melnick, R.L.; Kohn, M.C. (1995): Mechanistic data indicate that 1,3-butadiene is a human carcinogen. *Carcinogenesis*, 16, 157-163
- NTP, National Toxicology Program (1984): Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1,3-Butadiene in B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). TR 288, U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service
- NTP, National Toxicology Program (1993): Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1,3-Butadiene in B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). TR 434, U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service
- Owen, P.E.; Glaister, J.R.; Gaunt, I.F.; Pullinger, D.H. (1987): Inhalation toxicity studies with 1,3-butadiene. 3. Two year toxicity/carcinogenicity study in rats. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 48, 407-413

- Sathiakumar, N.; Delzell, E.; Cheng, H.; Lynch, J.; Sparks, W.; Macaluso, M. (2007): Validation of 1,3-butadiene exposure estimates for workers at a synthetic rubber plant. *Chemico-Biological Interactions*, 166, 29-43, zitiert nach Grant et al., 2009
- Sathiakumar, N.; Graff, J.; Macaluso, M.; Maldonado, G.; Matthews, R.; Delzell, E. (2005): An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 62, 822-829, zitiert nach Grant et al., 2009
- Schneider, K.; Schuhmacher-Wolz, U.; Oltmanns, J.; Hassauer, M. (2002): Klassierung krebserzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentration im Abgas nach der Nr. 5.2.7.1.1 der TA Luft-Novelle (Entwurf). UBA-Berichte 3/02, Umweltbundesamt Berlin, Erich Schmidt Verlag Berlin
- Sielken, R.L.; Valdez-Flores, C. (2013): Quantitative risk assessment of exposures to butadiene in EU occupational settings based on the University of Alabama at Birmingham epidemiological study. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 65, 214-225
- TCEQ, Texas Commission on Environmental Quality (2008): 1,3-Butadiene. Development Support Document. Final, August 7, 2008. Accessible 2013, Prepared by Roberta L. Grant. http://www.tceq.texas.gov/assets/public/implementation/tox/dsd/final/butadiene_1-3_106-99-0_final.pdf
- WHO, World Health Organization (1996): Updating and Revision of the Air Quality Guidelines for Europe. Report on a WHO Working Group on Volatile Organic Compounds. EUR/HFA target 21, Brussels Belgium 2-6 Oct. 1995

3.10 Cadmium

3.10.1 Stoffidentität

Cadmium

CAS-Nr.: 7440-43-9 (metallisch)

3.10.2 Einstufungen

EU: Cadmium, Cadmiumchlorid, Cadmiumoxid, Cadmiumsulfat und Cadmiumsulfid (harmonisiert) Cat. 1B; Muta. 2 (ECHA, 2015)

EU: Cadmiumacetat wurde in einer einzelnen Notifizierung als Carc. 1B; Muta. 1B (ECHA, 2015)

3.10.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft

Basisstudie(n)

Cadmium war bisher in Klasse I eingeordnet auf Basis von Humandaten (EPA, 1999) und auf Basis von tierexperimentellen Daten nach einer Bewertung des LAI auf Basis tierexperimenteller Befunde (LAI, 1992). Im Tierversuch wurden die Studien von Takenaka et al. (1983) und Oldiges et al. (1989) herangezogen.

Qualität

Trotz sehr unterschiedlichem unit risk wurde beiden Abschätzungen die Qualität UR+ zugeordnet.

Aussagen zum Wirkprinzip

Als Mechanismen wurden diskutiert: direkte Genotoxizität, Konkurrenz mit Zink, Inhibition der DNA-Reparatur.

Wirkungsklasse (bisher)

Wirkungsklasse I

3.10.4 Neue Bewertungen

Nach aktuell dokumentierter Bewertung in IRIS (EPA, 2015) liegt das unit risk von EPA bei $1,8 \times 10^{-3} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ auf Basis von Humandaten (Thun, et al., 1985), denen der Vorzug gegenüber den tierexperimentellen Daten gegeben wurde. Die WHO (2000) diskutiert, ob die unit risk Abschätzung auf Basis der Humandaten wegen Koexposition mit Arsen eine Überschätzung darstelle. Auch SCHER (2002) hält die von der EPA genutzte Humanstudie für unzureichend qualifiziert und auch die tierexperimentelle Studie für ungeeignet, gibt jedoch keine eigene unit risk Schätzung an.

Der AGS (2014) führte eine Bewertung zu Cadmium (Arbeitsplatz; ERB) durch. Dort wird mit indirekter Begründung (andere Tumorlokalisationen formal nicht bewertbar, Humandaten unterschätzen möglicherweise das Lungenkrebsrisiko) auf die tierexperimentellen Daten zurückgegriffen (Lungentumoren; Takenaka, et al., 1983). Daraus ergibt sich nach Umrechnung (Umweltbereich) ein Risiko von $1,4 \times 10^{-2}$. Dies entspricht Wirkungsklasse I. Es basiert auf den tierexperimentellen Daten, die auch bei LAI (1992) vorgelegen hatten. Auch LAI (2004) übernimmt das unit risk von LAI (1992).

Health Canada (Newhook, et al., 2003) gibt ein unit risk von $9,8 \times 10^{-3} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ an. Die Ableitung basiert ebenfalls auf der tierexperimentellen Studie von Takenaka et al. (1983).

3.10.5 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Die aktuellen Neubewertungen bestätigen die Zuordnung von Cadmium zur Wirkungsklasse I. Für Lungenkrebs gibt es relevante Hinweise, dass eine Abschätzung auf Basis epidemiologischer Daten ein niedrigeres Risiko ergeben würde (und damit möglicherweise eine andere Wirkungsklasse). Die Verwendung des Risikos auf Basis der tierexperimentellen Studie von Takenaka et al. (1983) scheint zwar unsicher, jedoch gerechtfertigt, da zu zahlreichen anderen Tumorlokalisationen keine adäquaten Humandaten vorliegen. Im Rahmen der Diskussion zur Expositions-Risiko-Beziehung in Deutschland wurde hervorgehoben, dass die tierexperimentellen Daten für alveolengängigen Staub („A-Staub“) relevant seien, während für einatembaren Staub („E-Staub“) keine geeigneten Daten zur Risikoquantifizierung vorliegen. Im Umweltbereich wurde bisher eine solche Differenzierung nicht vorgenommen.

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
Bewertung (2002)			
Humandaten (EPA, 1999)	$4,2-4,4 \times 10^{-3}$		
LAI (1992)	$1,2 \times 10^{-2}$		
Aktualisierte Bewertung (2014/2015)			
AGS (2014)	$1,4 \times 10^{-2}$		
EPA (IRIS, 2014)	$1,8 \times 10^{-3}$		
Health Canada (Newhook, et al., 2003)	$9,8 \times 10^{-3}$		

3.10.6 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse I der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

3.10.7 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2014): Begründung zu Expositions-Risiko-Beziehung für Cadmium in TRGS 910. Ausgabe: Oktober 2014. Stand: Mai 2014,
<http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Begrueudungen-910.html>

ECHA, European Chemicals Agency (2015): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>,
 Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>

EPA, Environmental Protection Agency (1999): Toxicological Review of Cadmium and Compounds. Draft, U.S. Environmental Protection Agency National Center for Environmental Assessment

EPA, Environmental Protection Agency (2015): Integrated Risk Information System (IRIS), online: <http://www.epa.gov/IRIS/>

LAI, Länderausschuß für Immissionsschutz (1992): Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen, Ministerium für Umwelt Raumordnung und Landwirtschaft des Landes Nordrhein-Westfalen

LAI, Länderausschuß für Immissionsschutz (2004): Bericht des Länderausschusses für Immissionsschutz (LAI) „Bewertung von Schadstoffen, für die keine Immissionswerte festgelegt sind - Orientierungswerte für die Sonderfallprüfung und für die

Anlagenüberwachung sowie Zielwerte für die langfristige Luftreinhalteplanung unter besonderer Berücksichtigung der Beurteilung krebserzeugender Luftschadstoffe“, online: <http://www.lanuv.nrw.de/gesundheit/pdf/LAI2004.pdf>

- Newhook, R.; Hirtle, H.; Byrne, K.; Meek, M.E. (2003): Releases from copper smelters and refineries and zinc plants in Canada: human health exposure and risk characterization. *The Science of the Total Environment*, 301, 23-41
- Oldiges, H.; Hochrainer, D.; Glaser, U. (1989): Long term inhalation study with Wistar rats and four cadmium compounds. *Toxicological and Environmental Chemistry*, 19, 217-222
- SCHER, Scientific Committee on Health and Environmental Risks (2002): Opinion on: Position Paper on Ambient Air Pollution by Cadmium Compounds - Final Version, October 2000. Opinion expressed at the 24th CSTE plenary meeting, Brussels, 12 June 2001, http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/opinions/sctee/sct_out107_en.htm
- Takenaka, S.; Oldiges, H.; König, H.; Hochrainer, D.; Oberdörster, G. (1983): Carcinogenicity of cadmium chloride aerosols in wistar rats. *Journal of the National Cancer Institute*, 70, 367-373
- Thun, M.J.; Schnorr, T.M.; Smith, A.B.; Halperin, W.E.; Lemen, R.A. (1985): Mortality among a cohort of U.S. cadmium production workers - an update. *Journal of the National Cancer Institute*, 74, 325-333
- WHO, World Health Organization (2000): WHO air quality guidelines for Europe, 2nd edition, 2000 (CD ROM version), <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/pre2009/who-air-quality-guidelines-for-europe,-2nd-edition,-2000-cd-rom-version>

3.11 Chrom (VI)

3.11.1 Stoffidentität

Chrom (VI)

CAS-Nr.: 7440-43-9 (metallisch)

3.11.2 Einstufungen

EU: Chrom (VI) Verbindungen

(ohne ausgewiesene Ausnahmen, z.B. Bariumchromat) Carc 1B (ECHA, 2015),

Chromtrioxid, Zinkchromat, Zink-Kaliumchromat Carc. 1A (ECHA, 2015).

Zusätzlich zu Carc. 2 bei Kaliumdichromat, Ammoniumdichromat, Natriumdichromat-anhydrat, Natriumdichromathydrat und Kaliumchromat Muta. 2 (ECHA, 2015).

3.11.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft

Basisstudie(n)

Die bisherige Bewertung (Schneider, et al., 2002) basierte auf unit risk Ableitungen der U.S. EPA (2000) und der WHO (1999). Hierbei wurden jeweils epidemiologische Studien mit kanzerogenen Effekten im Respirationstrakt zu Grunde gelegt (Braver, et al., 1985; Langard, et al., 1980; Langard und Vigander, 1983; Mancuso, 1975).

Qualität

Die Qualität wurde für beide oben abgeleiteten unit risks als „UR+“ eingeordnet.

Aussagen zum Wirkprinzip

Es wurde ein genotoxischer Mechanismus unterstellt. Darüber hinaus wurden auch Störungen von DNA-Reparaturprozessen diskutiert (Beyersmann und Hartwig, 1993; Snow, 1992).

Wirkungsklasse (bisher)

Bisher wurde Chrom (VI) der Wirkungsklasse I zugeordnet.

3.11.4 Neue Bewertungen

Ergebnisse neuer Bewertungen

Es liegt eine ERB-Bewertung des AGS (2014)¹⁶ vor, bei der ein Risiko von 4:1.000 bei einer Exposition gegenüber 1 µg/m³ am Arbeitsplatz dokumentiert ist. Es wurde

¹⁶http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/910/910-Chrom-VI.pdf?_blob=publicationFile&v=2

eine epidemiologische Studie zugrunde gelegt (Birk, et al., 2006), jedoch erfolgte eine „weight of evidence“ Bewertung, die zahlreiche weitere Daten berücksichtigte (u.a. Gibb, et al., 2000a; Gibb, et al., 2000b; Luippold, et al., 2003; Mancuso, 1997; Mundt, et al., 2002; van Wijngaarden, et al., 2004). Die Extrapolation auf niedrigere Risiken wurde bei dieser Ableitung kontrovers diskutiert und als zu unsicher betrachtet, um mit ihrer Hilfe eine Ableitung vorzunehmen. Es wurden neuere Erkenntnisse zum Wirkungsmechanismus berücksichtigt (Hartwig, 2010; Salnikow und Zhitkovich, 2008). Nach dieser Bewertung ergibt sich ein Risiko von $2,2 \times 10^{-2}$ / $\mu\text{g}/\text{m}^3$ für die Allgemeinbevölkerung. Eine quantitativ identische Abschätzung des Risikos bei Arbeitsplatzexposition zu AGS wird von Seidler et al. (2013) vorgestellt.

Im Rahmen der DNEL-Diskussion des RAC/ECHA (ECHA, 2013a; b) wurde ein Risiko von $2,9 \times 10^{-2}$ / $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (24h Exposition Allgemeinbevölkerung) ausgewiesen. Allerdings weist die ECHA auf erhebliche Unsicherheiten (Nichtlinearität unterhalb von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ beruflicher Expositionshöhe?) hin:

„Therefore, as for the proposed occupational risk estimates, it is suggested that for environmental exposures of the general population down to $1 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ for 70 years, a linear dose-response relationship with unit (i.e. per $1 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$) risk of 2.9×10^{-2} is applied. However, for environmental exposures below $1 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ the risk estimates derived linearly from the proposed unit risk should be considered to overestimate significantly the real cancer risks. It is also proposed that at progressively lower ambient Cr(VI) concentrations (from about $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ downwards), cancer risks should be regarded as negligible.“

SCOEL (2004) berechnete ein deutlich niedrigeres unit risk: zwischen 5×10^{-4} und 3×10^{-3} (nach Umrechnung auf Allgemeinbevölkerung). RAC/ECHA weisen jedoch darauf hin, dass die Gibb-Studie (Gibb, et al., 2000b) den Autoren nicht zur Verfügung stand.

Eine Neubewertung des Inhalationskrebsrisikos durch die EPA ist geplant (EPA, 2010), liegt jedoch (2014) noch nicht vor. In einer neuerlichen Publikation der EPA von 2011 wird nochmals ausdrücklich auf die bestehende Risikoquantifizierung mit dem unit risk von $1,2 \times 10^{-2}$ verwiesen (EPA, 2011).

Die Texas Commission on Environmental Quality (TCEQ, 2014) leitete auf Basis der epidemiologischen Daten (Birk, et al., 2006; Crump, et al., 2003; Gibb, et al., 2000a; b)¹⁷ ein unit risk von $1,94\text{-}4,33 \times 10^{-3}$ / $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ab. Unter Einschluss des Vertrauensbereichs (95% CI) ergibt sich aus dieser Bewertung ein Risiko von $3,55 \times 10^{-3}$ bis $1,31 \times 10^{-2}$ / $\mu\text{g}/\text{m}^3$. In der Sekundärliteratur wird dieses Risiko mit 2,3

¹⁷ Die Originalstudie (Applied Epidemiology (2002)) wurde nicht veröffentlicht, wird aber in den Bewertungen von Haney et al. (2012) und TQEX herangezogen.

$\times 10^{-3}$ ausgewiesen, wie es auch Haney et al. (2014) dokumentieren. In einer früheren Veröffentlichung (Haney, et al., 2012) schlugen die Autoren die Ausweisung eines Schwellenwerts vor ($0,24 \mu\text{g Cr/m}^3$), wobei die neuere Publikation die Unsicherheiten im „mode of action“ widerspiegelt. Proctor et al. (2014) schlugen ebenfalls vor, eine nichtlineare Dosis-Wirkungsbeziehung anzunehmen und stellen ein genotoxisches Wirkprinzip im Niedrigkonzentrationsbereich in Frage; die Autoren leiten jedoch keine Dosis-Wirkungsbeziehung ab.

WHO (2013) verweist auf die Notwendigkeit einer aktualisierten Neubewertung, ob Chrom VI bei üblichen Umweltkonzentrationen krebserzeugend sei.

Resultierende Wirkungsklasse

Die vorliegenden oder errechneten neueren unit risk-Werte unterstützen die Zuordnung zu Wirkungsklasse I.

3.11.5 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Das Wirkungsprinzip der Kanzerogenese von Chrom (VI) wird übereinstimmend durch eine Vielzahl von miteinander interagierenden Einzelschritten beschrieben (Hartwig, 2013; Nickens, et al., 2010), dazu gehören direkte Genotoxizität, Cr(III)-DNA-Interaktionen, Störungen in der Reparatur (MMR) genetischer Defekte, Apoptose, Instabilität des Genoms, reaktive Sauerstoffspezies, die für mehrere Signalketten eine Rolle spielen, und Zytotoxizität (Entzündung, Proliferation). Ein zentraler Schritt bei genotoxischen und kanzerogenen Wirkungen von Chrom (VI) ist der Prozess der intrazellulären Reduktion zu Chrom (III) über reaktive Intermediate, wobei zuvor Chrom (VI) in die Zelle über unspezifische Anionen-Transportkanäle eindringen muss. Wenn neben der direkten Genotoxizität andere Wirkungsprinzipien eine bedeutende Rolle spielen, ist es grundsätzlich plausibel, einen sublinearen Verlauf der Expositionsrisikobeziehung bei der Kanzerogenese anzunehmen. Eine Berücksichtigung dieser zu erwartenden Sublinearität in der Modellierung einer Expositionsrisikobeziehung ist jedoch nur möglich, wenn sich für wichtige Wirkungsverstärkungen auch Effektkonzentrationen und deren Wirkschwellen zuordnen lassen. Für Chrom (VI) gibt es für einige dieser verstärkenden Mechanismen Quantifizierungsmöglichkeiten und Hinweise auf deren Relevanz bei der Kanzerogenese. Chrom (VI) ist direkt genotoxisch, wenn es intrazellulär reduziert wird.

Chrom (VI) wird in niedrigen Konzentrationen extrazellulär zu Chrom (III) reduziert, so dass der kritische reduzierende Prozess nicht in der Zelle stattfindet. Würde diese extrazelluläre Reduktion vollständig erfolgen, so wäre dies ein solcher Schwellenwertmechanismus, der das Eindringen von Chrom (VI) in die Zelle verhindert. De Flora (2000) konnte zwar differenziert Reduktionskapazitäten in verschiedenen extrazellulären Bereichen (u.a. in der Lunge) belegen, hat jedoch nicht demonstriert, dass im Bereich unterhalb erschöpfter Kapazitäten kein Chrom (VI) in die Zelle eindringt. Es wurden zwar hinsichtlich einiger Parameter (Genotoxizität, Kanzerogenität) keine nachteiligen Effekte bei niedriger Expositionshöhe beobachtet;

der entsprechende Dosiswirkungsverlauf ist jedoch auch mit sublinearen oder linearem Dosiswirkungsverlauf kompatibel (Crump, et al., 2003). U.a. Collins et al.(2010) zeigten, dass (bei oraler Exposition gegenüber Chrom (VI)) ein Teil des Chrom (VI) dem reduktiven Schutzmechanismus entflieht („escaped“). Damit ist das geforderte Kriterium nicht erfüllt, um bei einer genotoxischen Substanz einen Schwellenwert anzunehmen. Für den Inhalationspfad liegen keine Daten vor, die eine komplette extrazelluläre Reduktion von Chrom (VI) zu Chrom (III) zeigen würden. Allerdings ist bei höheren extrazellulären Konzentrationen von Chrom (VI) eine Erschöpfung der reduzierenden Kapazitäten gezeigt, so dass dann überproportional höhere Mengen von Chrom (VI) in die Zelle dringen können. Das ist daher einer der Mechanismen, die eine Sublinearität primär und sekundär genotoxischer Effekte (und resultierender Kanzerogenität) nahelegen.

Auf Basis dieser Überlegungen und einer Zytotoxizitätsschwelle bei ca. $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Arbeitsplatz) schätzen wir das Risiko bei Berücksichtigung einer Knickfunktion ca. 1 Größenordnung niedriger als bei linearer Extrapolation ein (gleiche epidemiologische Datenbasis wie AGS, 2014), so dass sich ein unit risk von $2,2 \times 10^{-3} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ (1 Größenordnung geringer im Vergleich zur AGS-Abschätzung) ableiten ließe.

3.11.6 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Auch bei Berücksichtigung neuerer epidemiologischer Daten und Auswertungen korrespondiert das Risiko/ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ mit Wirkungsklasse I. Der Risikoverlauf bei geringer Expositionshöhe ($< 1 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ist mit relevanten Unsicherheiten verbunden.

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
Bewertung (2002)			
EPA (2000), (Mancuso, 1975)	$1,2 \times 10^{-2}$		
WHO (1999) (Braver, et al., 1985; Langard, et al., 1980; Langard und Vigander, 1983)	$4,2 \times 10^{-2}$		
Aktualisierte Bewertung (2014/2015)			
AGS (2014) (Birk, et al., 2006; Seidler, et al., 2013)	$2,2 \times 10^{-2}$		
TCEQ (Birk, et al., 2006; Crump, et al., 2003; Gibb, et al., 2000b)	$1,94-4,33 \times 10^{-3}$		
SCOEL (2004)	$5 \times 10^{-4} - 3 \times 10^{-3}$		
Eigene Abschätzung (Knickfunktion) (Birk, et al., 2006; Seidler, et al., 2013)	$2,2 \times 10^{-3}$		

3.11.7 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse I der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel. Die Teilnehmer empfehlen die von der EU vorgesehenen Ausnahmen verschiedener Cr (VI) -Verbindungen von der Einstufung hinsichtlich ihrer Relevanz für die TA Luft von technischer Seite nochmals zu prüfen und ggfls. nachzutragen.

3.11.8 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2014): Begründung zu Expositions-Risiko-Beziehung für Chrom(VI)-Verbindungen in TRGS 910. Ausgabe: April 2014. Stand: November 2013, <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Begrueendungen-910.html>

Beyersmann, D.; Hartwig, A. (1993): Genotoxic effects of metal compounds. *Archives of Toxicology*, Suppl. 16, 192-198

- Birk, T.; Mundt, K.A.; Dell, L.D.; Luippold, R.S.; Miksche, L.; Steinmann-Steiner-Haldenstaett, W.; Mundt, D.J. (2006): Lung cancer mortality in the German chromate industry, 1958 to 1998. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 48, 426-433
- Braver, E.R.; Infante, P.; Chu, K. (1985): An analysis of lung cancer risk from exposure to hexavalent chromium. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 5, 365-378
- Collins, B.J.; Stout, M.D.; Levine, K.E.; Kissling, G.E.; Melnick, R.L.; Fennell, T.R.; Walden, R.; Abdo, K.; Pritchard, J.B.; Fernando, R.A.; Burka, L.T.; Hooth, M.J. (2010): Exposure to Hexavalent Chromium Resulted in Significantly Higher Tissue Chromium Burden Compared With Trivalent Chromium Following Similar Oral Doses to Male F344/N Rats and Female B6C3F1 Mice. *Toxicological Sciences*, 118, 368-379
- Crump, C.; Crump, K.; Hack, E.; Luippold, R.; Mundt, K.; Liebig, E.; Panko, J.; Paustenbach, D.; Proctor, D. (2003): Dose-response and risk assessment of airborne hexavalent chromium and lung cancer mortality. *Risk Analysis*, 23, 1147-1163
- De Flora, S. (2000): Threshold mechanisms and site specificity in chromium(VI) carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 21, 533-541
- ECHA, European Chemicals Agency (2013a): Application for Authorisation: Establishing a Reference Dose Response Relationship for Carcinogenicity of Hexavalent Chromium, Helsinki, 04 December 2013. RAC/27/2013/06 Rev.1. (Agreed at RAC-27).
http://echa.europa.eu/documents/10162/13579/rac_carcinogenicity_dose_response_crvi_en.pdf
- ECHA, European Chemicals Agency (2013b): FINAL REPORT FOR HEXAVALENT CHROMIUM. Reference: ECHA/2011/01 - SR-11, Services to support the assessment of remaining cancer risks related to the use of chromium- and arsenic-containing substances in Applications for Authorisation.
http://echa.europa.eu/documents/10162/13641/carcinogenicity_dose_response_cr_vi_report_en.pdf
- ECHA, European Chemicals Agency (2015): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>
- EPA, Environmental Protection Agency (2010): Draft Toxicological Review of Hexavalent Chromium (CAS No. 18540-29-9). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS), September 2010,
http://cfpub.epa.gov/ncea/iris_drafts/recordisplay.cfm?deid=221433
- EPA, Environmental Protection Agency (2011): Methods to Develop Inhalation Cancer Risk Estimates for Chromium and Nickel Compounds. EPA-452/R-11-012, U.S. Environmental Protection Agency. Office of Air Quality Planning and Standards. Health and Environmental Impacts division. Research Triangle Park, NC.
http://www.epa.gov/airtoxics/utility/ni_cr_methods_final_report_cover.pdf
- Gibb, H.J.; Lees, P.S.J.; Pinsky, P.F.; Rooney, B.C. (2000a): Clinical findings of irritation among chromium chemical production workers. *American Journal of Industrial Medicine*, 38, 127-131

- Gibb, H.J.; Lees, P.S.J.; Pinsky, P.F.; Rooney, B.C. (2000b): Lung cancer among workers in chromium chemical production. *American Journal of Industrial Medicine*, 38, 115-126
- Haney, J.T.; Erraguntla, N.; Sielken, R.L.; Valdez-Flores, C. (2012): Development of a cancer-based chronic inhalation reference value for hexavalent chromium based on a nonlinear-threshold carcinogenic assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 64, 466-480
- Haney, J.T.; Erraguntla, N.; Sielken, R.L.; Valdez-Flores, C. (2014): Development of an inhalation unit risk factor for hexavalent chromium. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 68, 201-211
- Hartwig, A. (2010): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 48. Lfg, DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim
- Hartwig, A. (2013): Metal interaction with redox regulation: an integrating concept in metal carcinogenesis? *Free Radical Biology and Medicine*, 55, 63-72
- Langard, S.; Andersen, A.; Gylseth, B. (1980): Incidence of cancer among ferrochromium and ferrosilicon workers. *British Journal of Industrial Medicine*, 37, 114-120
- Langard, S.; Vigander, T. (1983): Occurrence of lung cancer in workers producing chromium pigments. *British Journal of Industrial Medicine*, 40, 71-74
- Luippold, R.S.; Mundt, K.A.; Austin, R.P.; Liebig, E.; Panko, J.; Crump, C.; Crump, K.; Proctor, D. (2003): Lung cancer mortality among chromate production workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 60, 451-457
- Mancuso, T.F. (1975): Consideration of chromium as an industrial carcinogen. In: Hutchinson, T.C., Proceedings of the International Conference on Heavy Metals in the Environment, Toronto, Canada, 27.-31. October 1975, Institute for Environmental Studies, 343-356
- Mancuso, T.F. (1997): Chromium as an industrial carcinogen: Part I. *American Journal of Industrial Medicine*, 31, 129-139
- Mundt, K.A.; Dell, L.D.; Austin, R.P.; Luippold, R.S.; Skillings, A.; Gross, R.; Birk, T.; Bigelow, C.; Noess, R.; Stewart, J.; Miksche, L. (2002): Collaborative Cohort Mortality Study of Four Chromate Production Facilities, 1958-1998. Final Report, prepared for Industrial Health Foundation, Inc., Pittsburgh, PA; prepared by Applied Epidemiology, Inc., Amherst, Massachusetts
- Nickens, K.P.; Patierno, S.R.; Ceryak, S. (2010): Chromium genotoxicity: A double-edged sword. *Chemico-Biological Interactions*, 188, 276-288
- Proctor, D.M.; Suh, M.; Campleman, S.L.; Thompson, C.M. (2014): Assessment of the mode of action for hexavalent chromium-induced lung cancer following inhalation exposures. *Toxicology*, 325, 160-179
- Salnikow, K.; Zhitkovich, A. (2008): Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium. *Chemical Research in Toxicology*, 21, 28-44

- Schneider, K.; Schuhmacher-Wolz, U.; Oltmanns, J.; Hassauer, M. (2002): Klassierung krebserzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentration im Abgas nach der Nr. 5.2.7.1.1 der TA Luft-Novelle (Entwurf). UBA-Berichte 3/02, Umweltbundesamt Berlin, Erich Schmidt Verlag Berlin
- SCOEL, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (2004): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Risk Assessment for Hexavalent Chromium. SCOEL/SUM/86, December 2004, After Consultation, EC, European Commission
- Seidler, A.; Jähnichen, S.; Hegewald, J.; Fishta, A.; Krug, O.; Rüter, L.; Strik, C.; Hallier, E.; Straube, S. (2013): Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 86, 943-955
- Snow, E.T. (1992): Metal carcinogenesis: mechanistic implications. *Pharmacology and Therapeutics*, 53, 31-65
- TCEQ, Texas Commission on Environmental Quality (2014): Hexavalent Chromium (Particulate Compounds). Development Support Document. Final August 4, 2014, Prepared by Joseph T. Haney and Neeraja K. Erraguntla.
http://www.tceq.texas.gov/assets/public/implementation/tox/dsd/final/august2014/hexavalent_chromium.pdf
- van Wijngaarden, E.; Mundt, K.A.; Luippold, R.S. (2004): Evaluation of the exposure-response relationship of lung cancer mortality and occupational exposure to hexavalent chromium based on published epidemiological data. *Nonlinearity in Biology, Toxicology, and Medicine*, 2, 27-34
- WHO, World Health Organization (1999): Guidelines for Air Quality, World Health Organization Geneva
- WHO, World Health Organization (2013): Review of evidence on health aspects of air pollution - REVIHAAP Project. Technical Report, WHO European Centre for Environment and Health, Bonn, WHO Regional Office for Europe.
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/193108/REVIHAAP-Final-technical-report.pdf

3.12 Cobalt

3.12.1 Stoffidentität

Cobalt

CAS-Nr: 7440-48-4 (Cobalt, metallisch)

3.12.2 Einstufungen

EU: Cobalt(II) chlorid (CAS-Nr.: 7646-79-9) , Cobaltsulfat (CAS-Nr.10124-43-3)¹⁸, Cobaltacetat (CAS-Nr. 71-48-7), Cobaltnitrat (CAS-Nr. 10141-05-6) und Cobaltcarbonat (CAS-Nr. 513-79-1) (harmonisiert) Carc. 1B, Muta. 2 (ECHA, 2015)

Cobalt (metallisch oder als Cobaltoxid) nicht (harmonisiert) als Kanzerogen geführt, jedoch (notifiziert) Carc. 1B (ECHA, 2015).

Es wird erwartet, dass nach Vorliegen positiver Befunde aus einer neuen NTP-Studie (Cobalt, metallisch) eine entsprechende Einstufung erfolgt.

Zwischenzeitlich ist in Deutschland eine Einstufung nach TRGS 905 erfolgt¹⁹.

DFG (MAK) - Einstufung: Kanz.Kat. 2 (Cobalt und seine bioverfügbaren Verbindungen), Keimzellenmutagenität: 3A (Hartwig, 2009)

3.12.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft

Basisstudie(n)

Cobalt wurde auf Basis einer NTP-Inhalationsstudie zur Cobaltsulfat (Bucher, et al., 1999; NTP, 1998) nach einer Bewertung von Roller und Nies (vgl. Anhang Seite 69 in Schneider, et al., 2002) mit einem unit risk von $3,9-6,2 \times 10^{-3}$ (Risiko für Lungentumore) assoziiert.

Qualität

Die Qualität der unit risk Ableitung wurde mit „UR+“ bewertet.

¹⁸ Im Einstufungspapier nach TRGS 905 (siehe Fußnote 2) sind teilweise abweichende Legaleinstufungen berichtet und bei Cobaltsulfat ist die CAS-Nr. 10026-24-1 angegeben. Zu dieser Verbindung liegt nach unseren Unterlagen keine harmonisierte Einstufung vor.

¹⁹ http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/905/905-cobalt-metall-und-verbindungen.pdf?_blob=publicationFile

Aussagen zum Wirkprinzip

Cobaltsalze wirken in hohen Konzentrationen in vivo chromosomenschädigend. Der Wirkmechanismus von Co ist ähnlich wie der von einigen anderen Metallen (z.B. Nickel) anzunehmen (Beyersmann, 1994). Cobalt (II) Ionen induzieren die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, wenn die Substanz in zellfreien Systemen mit Wasserstoffperoxid wirken kann. Die Substanz verursachte (in vitro gezeigt, in vivo nicht untersucht) eine erhöhte Fehlerquote bei der DNA-Synthese.

Wirkungsklasse (bisher)

Cobalt wurde bisher der Wirkungsklasse I zugeordnet.

3.12.4 Neue Bewertungen

Ergebnisse neuer Bewertungen

Es liegt eine neue Bewertung durch den AGS (2012) vor, die auch Daten einer aktuellen weiteren NTP-Studie zu metallischem Cobalt berücksichtigt (NTP, 2014). Auf Basis der NTP-Studie von 1998 wurden Benchmarkberechnungen für Ratten und Mäuse durchgeführt und ein Mittelwert gebildet, der, ausgehend von einer BMD_{10} , zu einem Risiko am Arbeitsplatz von 4:1.000 bei einer Konzentration von $5,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ extrapoliert wird. Dies bedeutet umgerechnet ein unit risk von $4,4 \times 10^{-3} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ bei der Allgemeinbevölkerung. Je nach Modellierung konnte aus den tierexperimentellen Daten der NTP-Studie von 2014 ähnliche Risikohöhen ermittelt werden ($6,1$ - $8,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ entsprechen bei Co-Metall einem Risiko von 4:1.000).

Epidemiologische Studien zu Hartmetallarbeitsplätzen führen zu ähnlichen Risikohöhen, wenn Cobalt als wirksames Agens angesehen wird. Obwohl aus den epidemiologischen Studien eine exakte Expositionsrisikobeziehung sich nicht ableiten lässt, ist festzustellen, dass die epidemiologischen Erfahrungen der ERB-Ableitung aus den Tierversuchsdaten nicht widersprechen. Es können keine Unterschiede im Risiko zwischen ungesintertem und gesintertem Hartmetall gemacht werden.

Für Cobalt liegt keine geeignete Bewertung der EPA vor. Stattdessen wurde ein „provisional peer reviewed toxicity value“ (PPRTV) in Entwurfsfassung des Büro für Land Management des U.S. Innenministeriums (BLM) gefunden, der mit einem unit risk von 9×10^{-3} verknüpft ist (BLM, 2010). Die Begründung dieser Risikoschätzung liegt uns nicht vor.

3.12.5 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Die Einstufung in Wirkungsklasse I wird bestätigt.

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
Bewertung (2002)			
(NTP, 1998; Schneider, et al., 2002)	$3,9\text{-}6,2 \times 10^{-3}$		
Aktualisierte Bewertung (2014/2015)			
AGS (2012)	$4,4 \times 10^{-3}$		
TVA (PPRTV) 2010 (keine Begründung bekannt)	9×10^{-3}		

3.12.6 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse I der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

3.12.7 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2012): Positionspapier des AK Metalle im UAIll: ERB-Begründung für Cobalt-Metall, anorganische Cobalt-Verbindungen und Hartmetall (Cobalthaltig) (gilt nur für A-Staub). Stand: 17.08.2012. Version 3.2

Beyersmann, D. (1994): Interactions in metal carcinogenicity. *Toxicology Letters*, 72, 333-338

BLM, Bureau of Land Management (2010): Toxicological Summaries for All COPCs That Contributed Substantially to Overall Risk or Hazard. Helen EECA 06.15.10 preliminary draft.doc-6/16/2010, U.S. Department of the Interior.

http://www.blm.gov/style/medialib/blm/ca/pdf/ukiah/helen.Par.84701.File.pdf/Tox_Summaries.pdf
<http://search.usa.gov/search?affiliate=blm.gov&query=cobalt>

Bucher, J.R.; Hailey, J.R.; Roycroft, J.R.; Haseman, J.K.; Sills, R.C.; Grumbein, S.L.; Mellick, P.W.; Chou, B.J. (1999): Inhalation toxicity and carcinogenicity studies of cobalt sulfate. *Toxicological Sciences*, 49, 56-67

ECHA, European Chemicals Agency (2015): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>,
 Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>

- Hartwig, A. (2009): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 46. Lfg, DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim
- NTP, National Toxicology Program (1998): Toxicology and Carcinogenesis Studies of Cobalt Sulfate Heptahydrate in F344/N Rats and B6C3F1Mice (Inhalation Studies). TR 471, U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service
- NTP, National Toxicology Program (2014): Toxicology Studies of Cobalt Metal (CASRN 7440-48-4) in F344/N Rats and B6C3F1/N Mice and Toxicology and Carcinogenesis Studies of Cobalt Metal in F344/NTac Rats and B6C3F1/N Mice (Inhalation Studies), U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service.
<http://ntp.niehs.nih.gov/results/pubs/longterm/reports/longterm/tr500580/listedreports/tr581/index.html>
- Schneider, K.; Schuhmacher-Wolz, U.; Oltmanns, J.; Hassauer, M. (2002): Klassierung krebserzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentration im Abgas nach der Nr. 5.2.7.1.1 der TA Luft-Novelle (Entwurf). UBA-Berichte 3/02, Umweltbundesamt Berlin, Erich Schmidt Verlag Berlin

3.13 1,2-Dichlorethan

3.13.1 Stoffidentität

Chlorethylen, 1,2-DCE, DCE, Ethylenchlorid, Ethylendichlorid

CAS-Nummer: 107-06-2

3.13.2 Einstufungen

EU (harmonisiert) Carc. 1B (ECHA, 2015)

3.13.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft

Basisstudie(n)

Die bisherige Bewertung basierte auf Inhalationsstudien von Nagano et al. (1998) an Ratten und Mäusen. Es wurden Leber-Hämangiosarkome, hepatozelluläre Adenome, bronchiloäre und alveoläre Adenome und Karzinome, Brustdrüsenadenokarzinome und Endometriumpolypen in Mäusen (90 ppm) vermehrt gefunden. Bei Ratten traten Brustdrüsen-Fibroadenome, subkutane Fibrome, peritoneale Mesotheliome, Brustdrüsenadenome, Brustdrüsen-Fibroadenome, Brustdrüsen-Adenokarzinome und subkutane Fibrome insbesondere bei Exposition gegenüber 160 ppm vermehrt auf. Bewertungen erfolgten auf Basis der Fibroadenome bei männlichen Ratten und der Hämangiosarkome bei männlichen Mäusen.

Qualität

Die Risikoquantifizierung erfolgte mit T25-Verfahren und CELmin-Verfahren und wurde somit als unsicher bewertet. Allerdings bestätigte sich die Wirkstärke für beide Endpunkte und wurde somit als ausreichend für eine Wirkungsklassenzuordnung bewertet.

Aussagen zum Wirkprinzip

Genotoxizität wurde als wesentliches Wirkprinzip angesehen.

Wirkungsklasse (bisher)

Die Ableitungen ergeben übereinstimmend eine Zuordnung zu Wirkungsklasse III mit einem unit risk im Bereich von $3,5- 5,6 \times 10^{-6}$. Es lagen jedoch auch unit risk Ableitungen der U.S. EPA vor (EPA, 1985a; b), die bei anderer Basisstudie als unzureichend qualifiziert eingestuft wurden.

3.13.4 Neue Bewertungen

Es liegt eine Neubewertung des AGS (2015, Entwurfsfassung, unveröffentlicht) vor, die zur Grundlage der Neubewertung herangezogen wird.

Ergebnisse neuer Bewertungen

Die Neubewertung des AGS basiert ebenfalls auf der oben genannten Studie von Nagano et al. (1998), jedoch aus einer aktualisierten Veröffentlichung von 2006 (Nagano, et al., 2006). Auf Basis von Brustdrüsentumoren (weibliche Ratten) wurde ein Risiko von 4×10^{-3} bei 7 mg/m^3 (Arbeitsplatz) berechnet. Dies entspricht einem unit risk von $3,7 \times 10^{-6}$ (Allgemeinbevölkerung). Als Startpunkt wurde dabei die BMD10 herangezogen. Andere Risikoquantifizierungen (z.B. van Kesteren, et al., 2012 (Niederlande)) kommen - nach Umrechnung auf die Allgemeinbevölkerung - zum gleichen Wert.

Resultierende Wirkungsklasse

Bei einem unit risk von $3,7 \times 10^{-6}$ folgt eine Zuordnung zu Wirkungsklasse III.

Schlussfolgerung

Die bisherige Bewertung wurde somit bestätigt, wobei die gleichen Daten zu Grunde gelegt wurden.

3.13.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung)

Es liegen keine relevanten neuen Daten vor. Zwar erfolgten Untersuchungen zum Wirkmechanismus, die jedoch keine grundlegende Neueinschätzung herbeiführten.

3.13.6 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Die bestehende Wirkungsklasse III wird bestätigt. Sofern sich Hinweise auf nichtgenotoxische Einflüsse auf die Kanzerogenese quantifizieren lassen (derzeit nicht möglich), könnte auch eine „Knickfunktion“ diskutiert werden, die jedoch keine Änderung in der Wirkungsklasse herbeiführen würde.

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
Bewertung (2002)			
T25 (Ratte) Fibrome			$4,8 \times 10^{-6}$
T25 (Maus) Hämangiosarkome			$5,6 \times 10^{-6}$
CEL _{min} (Ratte)			$3,5 \times 10^{-6}$
CEL _{min} (Ratte)			$4,6 \times 10^{-6}$
EPA (EPA, 1985b)		$1 \times 10^{-6} - 2,6 \times 10^{-5}$	
RIVM (Besemer, et al., 1984)			$2,1 \times 10^{-6}$
Aktualisierte Bewertung (2014/2015)			
AGS (2015) ¹ (Benchmarkmodellierung; Mammatumoren)			$3,17 \times 10^{-6}$
Bei Anwendung einer Knickfunktion			$< 3,17 \times 10^{-6}$

3.13.7 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse III der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

3.13.8 Literatur

Besemer, A.C.; van Esch, G.J.; Hollander, J.C.T.; Huldy, H.J.; Laurier, M.B.H.M.; Maas, R.J.M. (1984): Criteriadocument over 1,2-dichloorethaan, Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer, The Netherlands

ECHA, European Chemicals Agency (2015): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>

EPA, Environmental Protection Agency (1985a): Health Assessment Document for 1,2-Dichloroethane (Ethylene Dichloride). Final Report. EPA/600/8-84/006F, U.S. Environmental Protection Agency. Office of Research and Development. Research Triangle Park, NC

- EPA, Environmental Protection Agency (1985b): Quantification of Toxicological Effects of 1,2-Dichloroethane, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC
- Nagano, K.; Nishizawa, T.; Yamamoto, S.; Matsushima, T. (1998): Inhalation carcinogenesis studies of six halogenated hydrocarbons in rats and mice. In: Chiyotani, K.; Hosoda, Y. Aizawa, Y., Advances in the Prevention of Occupational Respiratory Diseases, Elsevier Amsterdam, 741-746
- Nagano, K.; Umeda, Y.; Senoh, H.; Gotoh, K.; Arito, H.; Yamamoto, S.; Matsushima, T. (2006): Carcinogenicity and chronic toxicity in rats and mice exposed by inhalation to 1,2-dichloroethane for two years. *Journal of Occupational Health*, 48, 424-436
- van Kesteren, P.C.E.; Palmen, N.G.M.; Dekkers, S. (2012): Occupational Exposure Limits and classification of 25 carcinogens. RIVM Letter report 320002001/2012, RIVM, National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands

3.14 Dimethylsulfat

3.14.1 Stoffidentität

Dimethylsulfat, dimethyl sulphate

CAS-Nr.: 77-78-1

3.14.2 Einstufungen

EU: (harmonisiert) Carc. 1B, Muta. 2 (ECHA, 2015)

MAK-Liste: Kanz Kat 2 (DFG, 2014)

3.14.3 Einstufung durch LAI

Basisstudie(n)

Als Basisstudie diente bei LAI (unveröffentlichtes Begründungspapier zur Klassierung von Dimethylsulfat) die Studie von Schlögel (1972) mit inhalativer Exposition von Ratten mit einer Inzidenz von 6 Nasentumoren /27 Tieren, 0/36 in der Kontrolle) bei einer Expositionskonzentration von 2 ppm (10,5 mg/m³).

Die Studie wurde in LAI entsprechend der Kriterien in Schneider et al. (2002) als „unit risk nicht geeignet“ bezeichnet, dies bezieht sich offensichtlich auf die Eignung der experimentellen Daten zur Benchmark-Modellierung, da auf Basis dieser Studie ein T₂₅-Wert abgeleitet wurde.

Die Studie von Schlögel (1972) wird wegen geringer Tierzahlen, nur zwei getesteter Dosisgruppen und kürzerer als lebenslanger Expositionsdauer kritisiert, jedoch als einzige Bewertungsbasis als mit Einschränkungen geeignet für eine quantitative Risikoabschätzung angesehen (ECB, 2002). Zudem ist aufgrund gleichzeitig aufgetretener Reizeffekte bei der o.g. Expositionsgruppe eine Risikoüberschätzung zu vermuten.

Für Dimethylsulfat wurde in ECB (2002) ein Risiko in Höhe von 2,2 pro mg/m³ (2,2 x 10⁻³ pro µg/m³) für lebenslange Exposition abgeleitet, wobei ähnlich der T25-Methode das Risiko linear von der Dosisgruppe mit 2 ppm abgeschätzt wurde. Diese Vorgehensweise basiert auf einer älteren Bewertung des niederländischen Health Council, welche auch in einer aktuellen Neubewertung beibehalten wurde (HCN, 2014). NAC/AEGL (2006) übernahm ebenfalls Methodik und Risikoschätzung.

Eine T₂₅-Berechnung²⁰ ergab nach LAI ein Risiko von 1,2 x 10⁻³ pro µg/m³. Dieses resultiert offensichtlich auf einer T25 von 11,93 mg/m³ (10,5 mg/m³ x 0,25/0,22);

$$T_{25} = C \cdot \frac{\text{Bezugsinzidenz (0,25)}}{(\text{Inzidenz bei C} - \text{Inzidenz Kontrolle})} \cdot \frac{(1 - \text{Inzidenz Kontrolle})}{1}$$

wobei C die niedrigste signifikante tumorogene Konzentration oder Dosis darstellt

unter Berücksichtigung einer 6 h/d und 1 d/14 d Exposition ($11,93 \text{ mg/m}^3 \times 6/24 \times 1/14 = 0,21 \text{ mg/m}^3$) ergibt sich daraus ein Risiko von 1,2 pro mg/m^3 entsprechend $1,2 \times 10^{-3}$ pro $\mu\text{g/m}^3$. Hierbei nicht berücksichtigt ist die im Vergleich zur Lebensdauer von 2 Jahren kürzeren Expositionsphase von 456 Tagen, was ein erhöhtes Risiko von $1,9 \times 10^{-3}$ pro $\mu\text{g/m}^3$ ergäbe. Dieser Wert ist nahezu identisch mit dem in ECB (2002) und HCN (2014) abgeschätzten Risiko. Der Unterschied resultiert aus der zusätzlichen Berücksichtigung der mittleren Überlebensdauer der exponierten Gruppe bei den beiden letztgenannten Quellen (abweichend von der T_{25} -Methodik).

Risikoschätzungen wurden bei LAI auch auf Basis der $CEL_{\min}/10.000$ -Methode durchgeführt, woraus ein niedrigeres Risiko von $5,3 \times 10^{-4}$ pro $\mu\text{g/m}^3$ resultierte. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei der $CEL_{\min}/10.000$ -Methode die Tumorzinzidenz bei der niedrigsten Dosis mit signifikanten Effekten gleich 10 % gesetzt wird, die Tumorzinzidenz aber tatsächlich $6/27 = 22 \%$ ist. Diese Risikounterschätzung spiegelt sich im Faktor ca. 2 gegenüber der T_{25} -basierten Risikoschätzung wider. Dem Risikoschätzer auf Basis der $CEL_{\min}/10.000$ wird deshalb ein geringeres Gewicht beigemessen.

Die direkte Berücksichtigung des Health-based Calculated Occupational Cancer Risk Value (HBC-OCRV) in Höhe von $4,1 \times 10^{-4}$ pro $\mu\text{g/m}^3$ bei der Klassierung ist nicht statthaft, da sich diese Risikoschätzung auf die Exposition am Arbeitsplatz bezieht.

Qualität

Die Risikoschätzung nach ECB (2002), HCN (2014) und NAC/AEGL (2006) kann, ebenso wie die hier vorgenommene T_{25} -basierte Abschätzung, als ausreichend verlässliche Basis für eine Klassierung angesehen werden. Die Unsicherheiten aufgrund der konzeptionellen Mängel der Studie von Schlögel (1972) sowie der mögliche Beitrag zytotoxischer Wirkungen führen zu einer Bewertung als „unsicher, jedoch ausreichend für eine Wirkungsklassenzuordnung“.

Aussagen zum Wirkprinzip

Nach ECB (2002), HCN (2014) und NAC/AEGL (2006) ist von einer alkylierenden, genotoxischen Wirkung auszugehen (und damit eine lineare Risikoextrapolation angemessen).

Wirkungsklasse

Nach LAI resultierte für Dimethylsulfat eine Klassierung in WK II. Dies kann anhand der vorliegenden Risikoschätzungen im Bereich von $1,9-2,2 \times 10^{-3}$ pro $\mu\text{g/m}^3$ nicht unterstützt werden, die alle auf eine Klassierung in WK I hindeuten. Das HBC-OCRV in Höhe von $4,1 \times 10^{-4}$ pro $\mu\text{g/m}^3$ kann nicht für die Klassierung herange-

zogen werden, da sich diese Risikoschätzung auf die Exposition am Arbeitsplatz bezieht.

Anmerkung: Zu den Konsequenzen einer pharmakokinetischer Modellierung siehe aber Abschnitt 3.14.5.

3.14.4 Neue Bewertungen

Ergebnisse neuer Bewertungen

Es liegen keine inhaltlich neuen Bewertungen zur kanzerogenen Wirkstärke vor, die aktuelleren Risikoschätzungen stützen sich auf ältere Quellen, welche bereits bei der LAI-Bewertung berücksichtigt wurden.

SCOEL (2004) führte keine quantitative Krebsrisikobewertung durch.

Resultierende Wirkungsklasse

WK I, zu den Konsequenzen einer pharmakokinetischer Modellierung siehe aber Abschnitt 3.14.5.

Schlussfolgerung

Die Klassierung in Wirkungsklasse I wäre anhand der vorliegenden Risikoschätzungen im Bereich von $1,9-2,2 \times 10^{-3}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ plausibel, jedoch muss nach den Ergebnissen einer pharmakokinetischen Modellierung von Sarangapani et al. (2004) eine Modifikation der Risikoschätzung erfolgen. Näheres hierzu siehe im folgenden Abschnitt.

3.14.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung)

Sarangapani et al. (2004) entwickelten ein pharmakokinetisches Modell zur Simulation der DNA-Addukte in der Nasenschleimhaut bei Mensch und Ratte. Sie kamen zu dem Schluss, dass die N7-Methylguanin-Addukte bei der Ratte im respiratorischen Epithel in 7-fach höherer Menge gebildet werden als beim Menschen, im olfaktorischen Epithel in 2-fach höherer Konzentration im Vergleich zum Menschen. Die N7-Methylguanin-Addukte entstehen als hauptsächliches DNA-Addukt nach in vitro und in vivo Dimethylsulfat-Exposition, in geringerem Maß werden auch N3-Methylguanin-Addukte nachgewiesen (ECB, 2002). Die Ergebnisse dieser Modellierung lassen also auch eine höhere Empfindlichkeit der Ratte hinsichtlich der kanzerogenen Wirkung vermuten, in Abweichung von den allgemeinen Vorgaben in AGS (2014), nach denen bei inhalativer Exposition eine vergleichbare Empfindlichkeit zwischen den Spezies unterstellt wird.

Eine formale Berücksichtigung des numerischen Faktors von 2 bzw. 7 scheint aber nicht angemessen, da zum einen aus der Studie von Schlögel (1972) nicht ersichtlich ist, welches Epithel neoplastische Veränderungen zeigte. Weiterhin kann die DNA-Adduktbildung nicht als direktes Maß der kanzerogenen Wirkung betrachtet werden, auch wenn es sich sicherlich um einen relevanten Mechanismus der

Kanzerogenese handelt. Insofern kann nur plausibel angenommen werden, dass das kanzerogene Risiko beim Menschen gegenüber der Ratte geringer ist als das nach einer Default-Extrapolation zu erwartende Risiko.

3.14.6 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Es wurde kein neuer Risikoschätzer etabliert. Allerdings zeigen die Ergebnisse von Sarangapani et al. (2004), dass der Mensch weniger empfindlich als die Ratte hinsichtlich der Bildung von DNA-Addukten reagiert. Dies kann nicht exakt quantifiziert werden, jedoch liegen die nach der Standardvorgehensweise abgeschätzten Risiken ($1,9\text{-}2,2 \times 10^{-3}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$) am unteren Rand der WK I. Es scheint plausibel, dass eine Reduktion der kanzerogenen Wirkstärke um einen Faktor im Bereich von z.B. 2-7 zu einer Klassierung in WK II führt.

3.14.7 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Angesichts der spezifischen Daten zu Interspeziesunterschieden bei der DNA-Adduktbildung wird eine Klassierung in Wirkungsklasse II vorgeschlagen. Risikoabschätzungen mit Standardextrapolation der Interspeziesunterschiede Ratte/Mensch (Schätzungen alle auf Basis der Studie von Schlögel (1972) mit Risikoschätzern von $1,9\text{-}2,2 \times 10^{-3}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$) deuten zwar zunächst auf eine Klassierung in WK I, an der Grenze von WK I und WK II, hin. Beim Menschen ist jedoch eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber kanzerogenen Effekten in der Nase zu unterstellen, welche aber nicht exakt quantifiziert werden kann. Es kann aber plausibel angenommen werden, dass die Risikoreduktion zu einer Klassierung in WK II führen sollte.

Die Klassierungsgrenzen entsprechen der Vorgehensweise in BMU (2002).

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
LAI-Bewertung			
T ₂₅ -Berechnung (ohne Berücksichtigung intermittierender Exposition)	$1,2 \times 10^{-3}$		
CEL _{min} -Berechnung (Risikounterschätzung)		$5,3 \times 10^{-4}$	
HBC-OCR _V (nicht zutreffend, Arbeits- platzrisiko)		$4,1 \times 10^{-4}$	
Aktualisierte Bewertung (2014/2015)			
ECB (2002), HCN (2014) und NAC/AEGL (2006)	$2,2 \times 10^{-3}$		
Eigene T ₂₅ -Berechnung (Korrektur der intermittierenden Exposition)	$1,9 \times 10^{-3}$		
Risikoreduktion obiger Risikoschätzungen (Berücksichtigung pharmakokinetischer Modellierung)		$<10^{-3}$	

3.14.8 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse II der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

3.14.9 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2014): Leitfaden zur Quantifizierung stoffspezifischer Expositions-Risiko-Beziehungen und von Risikokonzentrationen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz, (Anlage 3 zu TRGS 910). Version N10, Stand: 15.09.2013, Ausarbeitung durch den Arbeitskreis Risikoableitung im UA III des AGS. <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-910.html>

BMU, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (2002): Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft - TA Luft) vom 24. Juli 2002. *Gemeinsames Ministerialblatt*, 25-29, 511-605

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2014): MAK- und BAT-Werte-Liste 2014. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 50, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim

- ECB, European Chemicals Bureau (2002): European Union Risk Assessment Report: Dimethyl Sulphate. 2nd Priority List, Vol. 12, EUR 19838 EN. European Commission. Joint Research Centre
- ECHA, European Chemicals Agency (2015): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>
- HCN, Health Council of the Netherlands (2014): Health-based calculated occupational cancer risk values. Dimethyl sulphate. No. 2014/27, Dutch Expert Committee on Occupational Safety, Health Council of the Netherlands, The Hague.
http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201427_Dimethyl_sulphate.pdf
- NAC/AEGL, National Advisory Committee for Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous Substances (2006): Interim Acute Exposure Guideline Levels (AEGLs). Dimethyl Sulfate (CAS Reg. No. 77-78-1),
http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/dimethyl_sulfate_interim_nov_2006_v1.pdf
- Sarangapani, R.; Teeguarden, J.G.; Gentry, P.R.; Clewell, H.J., 3rd; Barton, H.A.; Bogdanffy, M.S. (2004): Interspecies dose extrapolation for inhaled dimethyl sulfate: a PBPK model-based analysis using nasal cavity *N*⁷-methylguanine adducts. *Inhalation Toxicology*, 16, 593-605
- Schlögel, F.A. (1972): Cancerogenität und chronische Toxizität inhalierten Dimethylsulfats, Med. Inaug.-Dissertation Universität Würzburg
- Schneider, K.; Schuhmacher-Wolz, U.; Oltmanns, J.; Hassauer, M. (2002): Klassierung krebserzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentration im Abgas nach der Nr. 5.2.7.1.1 der TA Luft-Novelle (Entwurf). UBA-Berichte 3/02, Umweltbundesamt Berlin, Erich Schmidt Verlag Berlin
- SCOEL, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (2004): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Dimethyl Sulphate. SCOEL/SUM/111, November 2004, EC, European Commission

3.15 Dinitrotoluole

3.15.1 Stoffidentität

Dinitrotoluol (2,4-, 2,6-, technisches), DNT

CAS-Nr.: 121-14-2 (2,4-DNT), 606-20-2 (2,6-DNT), 25321-14-6 (technisches DNT)

3.15.2 Einstufungen

EU: harmonisiert (ohne Unterschiede): Muta. 2, Carc. 1B (ECHA, 2014a)

MAK-Liste: Isomerengemisch: Kanz Kat 2 (DFG, 2014)

3.15.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft

Basisstudie(n)

Die bisherige Bewertung basierte auf einer Fütterungsstudie von Ellis et al. (1979) mit chronischer Exposition von Ratten gegenüber 98 % 2,4-DNT und 2 % 2,6-DNT.

Qualität

Die damals aktuelle Krebsrisikoabschätzung der EPA (IRIS, Stand 1991) zu DNT-Gemischen wurde 2002 als geeignet für eine Risikoschätzung (früher: UR +) bewertet, ebenso eine Bewertung des ORNL zu 2,4-DNT (ORNL, 1987). Beide basieren auf der o.g. Basisstudie. Die Risikoabschätzung von ORNL (1987) zu 2,6-DNT auf Basis einer Studie von Leonard et al. (1987) wurde als nicht geeignet für eine Risikoschätzung bewertet (UR-, wegen Verwendung nur eines Geschlechts, kurzer Expositionsdauer ohne Nachbeobachtung, histologischer Auswertung weniger Organe). Diese Bewertung ist noch aktuell (EPA, 2015).

Aussagen zum Wirkprinzip

Angesichts genotoxischer Wirkungen in vitro und in vivo wurde eine lineare Risikoextrapolation als angemessen erachtet. Bei Initiations-Promotionsversuchen zeigte 2,4-DNT keine und 2,6-DNT eine nur schwache initierende Wirkung. Die Fähigkeit zur DNA-Adduktbildung in der Leber ist für beide Isomere etwa vergleichbar, die tumorpromovierende Wirkung ist bei 2,6-DNT stärker ausgeprägt als bei 2,4-DNT (Schneider, et al., 2002).

Wirkungsklasse (bisher)

In der ursprünglichen Bewertung (Schneider, et al., 2002) stützte sich eine Klassierung in WK II auf die o.g. unit risk-Schätzungen der EPA und des ORNL mit einer Spanne von $5,4 \times 10^{-5}$ bis $1,9 \times 10^{-4}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

3.15.4 Neue Bewertungen

Ergebnisse neuer Bewertungen

Von der EPA (2008) wurde bei der Ableitung von Richtwerten für das Trinkwasser für 2,4- und 2,6-DNT auf Basis von Mammatumoren in weiblichen Ratten aus der Studie von Ellis et al. (1979) mittels Benchmark-Modellierung auf Basis der human-äquivalenten Dosen dieser Studie mittels eines Multistage-Modells ein Risiko von 0,67 pro mg/kg x d geschätzt. Datenbasis und Modellierung sind vergleichbar der früheren Ableitung in EPA (2015), jedoch wurden nur die Mammatumoren und nicht die Summe aller Lokalisationen zur Krebsrisikoschätzung verwendet. Der resultierende slope-Faktor ist dennoch praktisch identisch mit dem Wert in EPA (2015) von 0,68 pro mg/kg x d (Stand 1990) und entspricht umgerechnet einem unit risk von $1,9 \times 10^{-4}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Dieses unit risk wird somit als „geeignet für eine Wirkungsklassen-zuordnung“ bewertet.

Im **Risk Assessment Report** (ECB, 2008) zu 2,4-DNT wurde auf Basis der Befunde zu Leberkarzinomen bei männlichen Ratten der Studie des NCI (1978) eine human-äquivalente T_{25} von 4,13 mg/kg x d berechnet. Dies entspricht in Pfad-zu-Pfad-Übertragung (20 m³ Atemvolumen/d, 70 kg Gewicht) einer Luftkonzentration von 14,5 mg/m³ und korrespondiert in linearer Extrapolation mit einem Risiko von $1,7 \times 10^{-5}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (nur 2,4-DNT). Dieser Risikoschätzer wird somit als „geeignet für eine Wirkungsklassenzuordnung“ bewertet, wenn auch die Krebsraten in der Studie von Ellis et al. (1979) zu etwas höheren Risiken führen.

In **Cal/EPA (2009)** wurde ausgehend von einer Studie von Lee et al. (1978) an Ratten (auf Basis der kombinierten Inzidenzen für Mamma- und Lebertumoren bei weiblichen Ratten) mittels eines Multistage-Modells ein humanäquivalenter slope-Faktor von 0,31 pro mg/kg x d für 2,4-DNT berechnet und unter der Annahme von 20 m³ Atemvolumen/d und 70 kg Gewicht in ein unit risk von $8,9 \times 10^{-5}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ transformiert. Dieses unit risk wird als „geeignet für eine Wirkungsklassenzuordnung“ bewertet. Die zugrunde liegenden Daten sind in Schneider et al. (2002) nicht referiert und werden deshalb in der folgenden Tabelle wiedergegeben.

Tabelle 3-7: Tumorzinzidenzen in weiblichen Ratten nach chronischer oraler Exposition gegenüber 2,4-DNT (Lee, et al., 1978)

Futterkonzentration (mg/kg)	Körperdosis (mg/kg x d)	Tumorzinzidenz		
		Leber	Mamma	kombiniert
0	0	0/31 (0 %)	11/31	11/31 (35,5 %)
15	0,71	3/43	12/43	13/43
100	3,9	3/35	18/35	18/35
700	34	30/42* (71,4 %)	34/43* (79,1 %)	35/43* (81,4 %)

*: signifikanter Effekt

Zwar basiert diese Risikoschätzungen auf mehreren Tumorlokalisationen, jedoch zeigt sich, dass auch diese für die Klassierung in WK II sprechen (siehe folgende Tabelle). Zudem sind die Unterschiede im Vergleich zu den Abschätzungen auf Basis nur einer Lokalisation gering, wie sich z.B. bei den Risikoabschätzungen der EPA zeigte (s.o.).

DNT sind in der EU nur als Zwischenprodukt registriert (ECHA, 2014b), es liegt im Registrierungsdossier keine Risikoabschätzung vor.

SCHER (2008) nimmt zur quantitativen Krebsrisikobewertung keine Stellung.

Im Entwurf des Toxicological Profile der ATSDR (2013) wird keine quantitative Krebsbewertung vorgenommen.

Resultierende Wirkungsklasse

Alle neuen Risikobewertungen bestätigen eine Klassierung in WK II.

Schlussfolgerung

Die Neubewertungen ergeben keine Änderung der 2002 vorgenommenen Klassierung von Dinitrotoluolen in WK II.

3.15.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung)

Humandaten

In einem Kollektiv von 60 Arbeitern in der Sprengstoffproduktion der ehemaligen DDR traten 3 Fälle von Blasenkarzinomen auf, eine ca. 16-fach höhere Rate als in der Allgemeinbevölkerung (Harth, et al., 2005). Wegen der fehlenden Kontrolle von Alter und Rauchverhalten können die Befunde nur als Verdachtsmoment gewertet werden.

Bei einer Kohortenstudie an über 16.000 Arbeitern aus dem Kupferbergbau in Ostdeutschland wurde für einen Beobachtungszeitraum von 1961-2005 keine erhöhte Krebssterblichkeit beobachtet. Es zeigte sich eine Zunahme der Inzidenzen für Lungenkrebs (Standardinzidenzrate, SIR 1,29, 95 % Konfidenzintervall 1,13-1,46). Die Sterberaten in Folge von Blasen- oder Nierenkrebs waren für die Gesamtkohorte nicht erhöht. Bei langer Expositionsdauer (> 20 Jahre) waren die SIR für diese beiden Lokalisationen leicht, aber nicht signifikant erhöht: die SIR für Nierenkrebs war 1,25 (0,72-2,18, auf Basis von 13 Fällen), für die Blase war die SIR 1,41 (0,85-2,35, auf Basis von 17 Fällen). Eine leicht erhöhte, aber ebenfalls nicht signifikante SIR (1,73; 0,72-4,16 auf Basis von 5 Fällen) wurde für Ohr- und andere Speicheldrüsen beobachtet (Seidler, et al., 2014).

Tierexperimentelle Daten

Es liegen keine neuen bewertungsrelevanten Daten vor.

3.15.6 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Das unit risk der kalifornischen EPA auf Basis der Studie von Lee et al. (1978) scheint im Hinblick auf die zugrunde liegenden Daten und die Benchmark-Modellierung ausreichend qualifiziert für einen Klassierungsvorschlag, auch wenn mehrere Tumorlokalisationen für die Abschätzung verwendet wurden. Dies lässt gegenüber der Standardvorgehensweise auf Basis des Organs mit der höchsten Inzidenz eine Risikoüberschätzung vermuten. Allerdings sind die Unterschiede zu Risikoabschätzungen auf Basis nur eines Organs gering:

Für eine Plausibilitätsprüfung wurde mit den Daten dieser Studie eine Risikoschätzung auf Basis der T_{25} -Methode²¹ vorgenommen. Dabei ergab sich für Lebertumoren bei weiblichen Ratten auf Basis der in Abschnitt 0 aufgeführten Daten eine experimentelle T_{25} von 11,90 mg/kg x d. Dies lässt sich unter der Annahme von 20 m³ Atemvolumen/d und 70 kg Gewicht in eine T_{25} -Luftkonzentration von 41,65 mg/m³ umwandeln. Mittels der in AGS (2014) genannten Konversionsfaktoren (Konzentration im Tierversuch x 0,25) ergibt sich daraus eine humanäquivalente $(h)T_{25}$ von 10,41 mg/m³, entsprechend in linearer Extrapolation ein Risiko von 2,4 x 10⁻⁵ pro µg/m³. Dagegen ergibt die unit risk-Berechnung der Cal/EPA (2009) einen etwas höheren Wert von 8,9 x 10⁻⁵ pro µg/m³.

3.15.7 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Es wird eine Klassierung in Wirkungsklasse II vorgeschlagen. Dies entspricht der ursprünglichen Klassierung in Schneider et al. (2002), unterstützt durch aktuellere Bewertungen.

Die Klassierungsgrenzen entsprechen der Vorgehensweise in BMU (2002).

$$T_{25} = C \cdot \frac{\text{Bezugsinzidenz (0,25)}}{(\text{Inzidenz bei C} - \text{Inzidenz Kontrolle})} \cdot \frac{(1 - \text{Inzidenz Kontrolle})}{1}$$

²¹

wobei C die niedrigste signifikante tumorigene Konzentration oder Dosis darstellt

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
Bewertung (2002)			
EPA (2000), aktuell auch EPA (2015) für DNT-Gemische Basis Leber-, Mamma- und Subkutantumoren aus Ellis et al. (1979), leichte Risikoüberschätzung		$1,9 \times 10^{-4}$	
ORNL (1987) für 2,4-DNT, Basis Lebertumoren aus Ellis et al. (1979)		$5,4 \times 10^{-5}$	
Aktualisierte Bewertung (2014/2015)			
EPA (2008) für 2,4- und 2,6-DNT, Basis Mammatumoren aus Ellis et al. (1979)		$1,9 \times 10^{-4}$	
ECB (2008) für 2,4-DNT, Basis Lebertumoren aus NCI (1978)		$1,7 \times 10^{-5}$	
Cal/EPA (2009) für 2,4-DNT, Basis Mamma- und Lebertumoren bei weiblichen Ratten aus Lee et al. (1978), leichte Risikoüberschätzung		$8,9 \times 10^{-5}$	
T ₂₅ , eigene Berechnung		$2,4 \times 10^{-5}$	

3.15.8 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse II der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

3.15.9 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2014): Leitfaden zur Quantifizierung stoffspezifischer Expositions-Risiko-Beziehungen und von Risikokonzentrationen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz, (Anlage 3 zu TRGS 910). Version N10, Stand: 15.09.2013, Ausarbeitung durch den Arbeitskreis Risikoableitung im UA III des AGS. <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-910.html>

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2013): Draft Toxicological Profile for Dinitrotoluenes, U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service

- BMU, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (2002): Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft - TA Luft) vom 24. Juli 2002. *Gemeinsames Ministerialblatt*, 25-29, 511-605
- Cal/EPA, California Environmental Protection Agency (2009): Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines. Part II. Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors, OEHHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2014): MAK- und BAT-Werte-Liste 2014. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 50, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim
- ECB, European Chemicals Bureau (2008): European Union Risk Assessment Report: 2,4-Dinitrotoluene. <http://echa.europa.eu/documents/10162/b1176fd0-799d-4c08-a908-755a1c82181f>
- ECHA, European Chemicals Agency (2014a): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>
- ECHA, European Chemicals Agency (2014b): Information on Chemicals - Registered Substances, Online: <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>
- Ellis, H.V.; Hagensen, J.H.; Hodgson, J.R. (1979): Mammalian Toxicity of Munition Compounds. Phase III. Effects of Life-Time Exposure. Part I. 2,4-Dinitrotoluene, Midwest Research Institute, Kansas City, MO
- EPA, Environmental Protection Agency (2008): Drinking Water Health Advisory for 2,4-Dinitrotoluene and 2,6-Dinitrotoluene. EPA Document Number: 822-R-08-010, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. http://www.epa.gov/ogwdw/ccl/pdfs/reg_determine2/healthadvisory_ccl2-reg2_dinitrotoluenes.pdf
- EPA, Environmental Protection Agency (2015): Integrated Risk Information System (IRIS), online: <http://www.epa.gov/IRIS/>
- Harth, V.; Bolt, H.M.; Brüning, T. (2005): Cancer of the urinary bladder in highly exposed workers in the production of dinitrotoluenes: a case report. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 78, 677-680
- Lee, C.; Ellis, H.V.; Kowalski, J.J. (1978): Mammalian Toxicity of Munition Compounds. Phase II. Effects of Multiple Doses. Part II: 2,4-Dinitrotoluene, Midwest Research Institute Kansas City MO
- Leonard, T.B.; Graichen, M.E.; Popp, J.A. (1987): Dinitrotoluene isomer-specific hepatocarcinogenesis in F344 rats. *Journal of the National Cancer Institute*, 79, 1313-1319
- NCI, National Cancer Institute (1978): Bioassay of 2,4-Dinitrotoluene for Possible Carcinogenicity. TR 54, National Cancer Institute Bethesda MD
- ORNL, Oak Ridge National Laboratory (1987): Water Quality Criteria for 2,4-Dinitrotoluene and 2,6-Dinitrotoluene. Final Report. E. L. Etnier, Oak Ridge National Laboratory Oak Ridge Tennessee

- SCHER, Scientific Committee on Health and Environmental Risks (2008): Scientific opinion on the risk assessment report on 2,4-dinitrotoluene, human health part, CAS 121-14-2, 15 January 2008, http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scher/docs/scher_o_072.pdf
- Schneider, K.; Schuhmacher-Wolz, U.; Oltmanns, J.; Hassauer, M. (2002): Klassierung krebserzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentration im Abgas nach der Nr. 5.2.7.1.1 der TA Luft-Novelle (Entwurf). UBA-Berichte 3/02, Umweltbundesamt Berlin, Erich Schmidt Verlag Berlin
- Seidler, A.; Brüning, T.; Taeger, D.; Möhner, M.; Gawrych, K.; Bergmann, A.; Haerting, J.; Bolt, H.M.; Straif, K.; Harth, V. (2014): Cancer incidence among workers occupationally exposed to dinitrotoluene in the copper mining industry. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 87, 117-124

3.16 Ethylenoxid

3.16.1 Stoffidentifikation

Synonyme: 1,2-Epoxybutan, Oxiran

CAS-Nr.: 75-21-8

3.16.2 Einstufungen

EU: (harmonisiert) Carc. 1B, Muta. 1B (ECHA, 2015)

3.16.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft

Basisstudie(n)

Bei der Einordnung in Wirkungsklassen (Denk und Filser, 1990; EPA, 1985; OSHA, 1983) wurden tierexperimentelle Studien (Snellings, et al., 1984) als ausreichend qualifiziert angesehen, während Humandaten (Teta, et al., 1999) als ungeeignet eingeordnet wurden. Die Bewerter basierten ihre Risikoabschätzung auf Leukämien und Gliomen in der Ratte und ermittelten ein unit risk von $1 \times 10^{-4} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ (EPA, 1985) bzw. $8,7 \times 10^{-6}$ bis $1,3 \times 10^{-5}$ (OSHA, 1983) bzw. $4,2 \times 10^{-5}$ (Denk und Filser, 1990). Bei Denk und Filser wurde die innere Belastung der Tiere detaillierter erfasst und eine vergleichende pharmakokinetische Betrachtung zum Menschen berücksichtigt.

Qualität

Die genannten Studien wurden mit „UR+“ bewertet. Allerdings wurde bei der Kalkulation der OSHA kein Scaling vorgenommen (Berechnung auf Basis der Körperdosis im Versuchstier), so dass eine relevante Risikounterschätzung wahrscheinlich ist (erklärt teilweise die Diskrepanz in den bestehenden Abschätzungen).

Aussagen zum Wirkprinzip

EO ist eine mutagene Substanz; es wird von einer guten speziesübergreifenden Vergleichbarkeit (Wirkungsstärke Human, Tierexperiment) ausgegangen.

Wirkungsklasse (bisher)

WK II

3.16.4 Neue Bewertungen

Ergebnisse neuer Bewertungen

AGS (neue Bewertung 2011; Datenstand 2010) schätzte ein Risiko von 4:1.000 am Arbeitsplatz bei einer Konzentration von $2,36 \text{ mg}/\text{m}^3$. Diese Abschätzung basierte auf Lungentumoren in Mäusen (NTP, 1987), die gegenüber den möglicherweise stärker humanrelevanten Hirntumoren in der Ratte zwar weniger abgesicherte Relevanz be-

sitzen, jedoch zu einer konservativeren Risikoeinschätzung führen. Die Risikoquantifizierung aus epidemiologischen Studien wurde als unzureichend abgesichert eingeordnet. Nach Umrechnung ergibt sich so ein unit risk von $9,4 \times 10^{-6} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ (WK III).

Diese Bewertung des AGS wird von **SCOEL (2012)** kritisiert. Dort ist man der Ansicht, dass ausreichend qualifizierte Humandaten vorliegen, um für eine Bewertung herangezogen zu werden. Es wird die epidemiologische Studie von Valdez-Flores et al. (2010) herangezogen (lymphoide Erkrankungen) und ein Risiko von 4:10.000 bei 2,27 ppm (männliche Kohortenmitglieder) ermittelt. Daraus ergibt sich nach Umrechnung ein unit risk von $4,9 \times 10^{-7} / \mu\text{g}/\text{m}^3$.

EPA (2014) stellt die neueste Krebsrisikobewertung dar. Dabei wurde einerseits auf Basis von Humandaten, andererseits auf Basis von tierexperimentellen Daten eine Abschätzung vorgenommen. Bei den Humandaten lag das unit risk bei $4,35 \times 10^{-4} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ für lymphoide Tumoren und bei $8,21 \times 10^{-4}$ für Brustkrebs in Frauen. Die tierexperimentellen Daten führten zu Schätzungen zwischen $2,2 - 4,6 \times 10^{-5} / \mu\text{g}/\text{m}^3$. Die Daten basieren auf Exposition von Erwachsenen. Außerdem erwägen die Autoren zusätzlich die Berücksichtigung von frühkindlicher Exposition, was bei den tierexperimentellen Studien zu einer Spanne von $3,7 - 7,6 \times 10^{-5}$ führt, beim Menschen von $4,79 - 9,49 \times 10^{-4} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ EPA (2013). EPA (2014) kombiniert zusätzlich das Risiko von verschiedenen Lokalisationen, was nicht im Einklang mit der in Deutschland üblichen Risikoquantifizierung steht.

Kirman et al. (2004) errechneten ebenfalls Risiken auf Basis von Tier- und Humandaten. Bei Verwendung der tierexperimentellen Daten (Leukämie und Lymphome kombiniert in Ratten und Mäusen) führten zu einem unit risk von $2,6 \times 10^{-8}$ bis $1,5 \times 10^{-5}$, die Humandaten (Leukämie, NIOSH und UCC Kohorten) ergaben ein Risiko von $4,5 \times 10^{-8}$.

Auch **Valdez-Florez (2010)** führten aktualisierte Berechnungen aus (kombiniert, mehrere Lokalisationen) und gelangten zu Schätzwerten des Risikos zwischen $5,5 \times 10^{-7}$ bis $1,6 \times 10^{-6} / \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Den oben genannten Bewertungen zu epidemiologischen Daten liegen einerseits umfangreiche Erhebungen aus den sogenannten NIOSH-Kohorten zugrunde (Datenaufbereitung durch Steenland, et al., 2004) und andererseits Daten der Union Carbide Cohorte (UCC) (Teta, et al., 1999; Valdez-Flores, et al., 2010), die jedoch bisher in den EPA-Bewertungen nicht eingeschlossen wurde. Als tierexperimentelle Studien wurden die Daten von Lynch et al. (1984), Snellings et al. (1984) und NTP (1987) den Bewertungen zugrunde gelegt.

Resultierende Wirkungsklasse

Es gibt eine breite Spanne von Schätzungen mit widersprüchlichen Bewertungen durch die EPA (2014) einerseits und Kirman et al. (2004) sowie Valdez-Flores et al. (2011; 2010) andererseits. Die AGS-Bewertung (2011) liegt dazwischen. SCOEL

lehnt sich an den Bewertungen der Gruppe um Sielken et al. (Kirman, Valdez-Flores) an, hat jedoch die jüngsten Diskussionen nicht mehr aufgreifen und angemessen diskutieren können. Auch bei AGS konnte die aktuelle Debatte nicht einbezogen werden. Die Kontroverse zwischen der EPA und der Gruppe um Sielken et al. hält an (vgl. u.a. EPA, 2014; Valdez-Flores und Sielken, 2013). Eine Entscheidung bei der Auswahl der Wirkungsklasse auf Basis „unit risk geeignet/ ungeeignet“ ist im vorliegenden Rahmen daher nicht möglich.

3.16.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung)

Humandaten

Es liegen zwei neuere epidemiologische Studien vor (Kiran, et al., 2010; Mikoczy, et al., 2011). Diese Studien wurden bereits von EPA (2014) diskutiert. Die Studie von Kiran et al. ermöglicht keine quantitative Auswertung, die Studie Mikoczy et al. würde nach Einschätzung der EPA die Risikoabschätzung für Brustkrebs erhöhen, wurde aber ebenfalls als derzeit nicht bewertbar eingeordnet.

3.16.6 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Angesichts der widersprüchlichen Wirkungsklassenzuordnungen in aktuellen Bewertungen konnte im vorliegenden Rahmen keine Auflösung der kontroversen Einschätzungen vorgenommen werden. Wir können dennoch einen Vorschlag der Einstufung in Wirkungsklasse II vornehmen:

- Die Bewertung des AGS führte zu WK III auf Basis eines unit risks von $9,4 \times 10^{-6}$ und liegt damit am oberen Rand von WKIII. Da nationale Bewertungen eine prioritäre Bedeutung für das vorliegende Projekt haben, ist eine bevorzugte Orientierung an diesem Wert vorzunehmen. Wie bekannt, basiert die Bewertung auf tierexperimentellen Daten mit einer „maximum likelihood Schätzung“ als Auswahlkriterium für die Benchmark. Im Umweltbereich könnte in Zweifelsfällen der Vertrauensbereich ein stärkeres Gewicht erhalten, was für WK II sprechen würde.
- Die Bewertungen von Valdez-Flores et al. und Kirman et al. berücksichtigen bisher nicht die Brustkrebsinzidenz nach Exposition gegenüber Ethylenoxid, wobei diese Tumorklassifikation nach EPA gut abgesichert ist und auch quantitativ der Bewertung seitens der EPA ein höheres Vertrauen als den lymphatohämatopoetischen Tumoren zugeordnet wird.
- Der Einbezug der Exposition in der Kindheit führt nach EPA zu einem erhöhten Risiko, das in den bisherigen Bewertungen nicht berücksichtigt wurde.
- Die fortlaufenden Diskussionen sprechen im Zusammenhang mit dem Vorsorgeprinzip dafür, den Vorschlägen der EPA zumindest ein gewisses Gewicht zuzuordnen, auch wenn eine abschließende Bewertung im vorliegenden Rahmen nicht möglich ist.

Diese Argumente stützen die Beibehaltung der vorliegenden Wirkungsklasse II für Ethylenoxid. Wir sind jedoch der Auffassung, dass ein unit risk regulatorisch derzeit nicht weitergehend quantitativ fixiert werden sollte.

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
Bewertung (2002)			
EPA (1985)		1×10^{-4}	
OSHA (1983)		$8,7 \times 10^{-6} - 1,3 \times 10^{-5}$	
Denk und Filser (1990)		$4,2 \times 10^{-5}$	
Aktualisierte Bewertung (2014/2015)			
AGS (2011), Tierexperimentelle Daten			$9,4 \times 10^{-6}$
EPA (2013, Entwurf) Humandaten		$4,79-9,49 \times 10^{-4}$	
EPA (2013, Entwurf) Tierexperi- mentelle Daten		$3,7-7,6 \times 10^{-5}$	
SCOEL (Humandaten)			$4,9 \times 10^{-7}$
Kirman et al. (2004) Tierdaten			$2,6 \times 10^{-8}$ bis $1,5 \times 10^{-5}$
Kirman et al. (2004) Humandaten			$4,5 \times 10^{-8}$
Valdez-Flores et al. (2010) Hu- mandaten			$5,5 \times 10^{-7}$ bis $1,6 \times 10^{-6}$

3.16.7 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse II der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

3.16.8 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2011): Begründung zu Expositions-Risiko-Beziehung für Ethylenoxid in BekGS 910, <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Begrundungen-910.html>

- Denk, B.; Filser, J.G. (1990): Abschätzung des durch Ethylen und Ethylenoxid bedingten kanzerogenen Risikos für den Menschen - Vergleich mit dem Risiko durch endogenes Ethylen. In: Schuckmann, F. Schopper-Jochum, S., Berufskrankheiten - Krebserzeugende Arbeitsstoffe - Biological-Monitoring. 30. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin in Frankfurt/M.-Höchst vom 28. bis 31. Mai 1990, Gentner Verlag Stuttgart, 397-401
- ECHA, European Chemicals Agency (2015): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>
- EPA, Environmental Protection Agency (1985): Health Assessment Document for Ethylene Oxide. PB86-102597, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC
- EPA, Environmental Protection Agency (2014): Evaluation of the Inhalation Carcinogenicity of Ethylene Oxide. In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). August 2014. EPA/635/R-14/194a, www.epa.gov/iris
- Kiran, S.; Cocco, P.; Mannetje, A.; Satta, G.; D'Andrea, I.; Becker, N.; de Sanjose, S.; Foretova, L.; Staines, A.; Kleefeld, S.; Maynadie, M.; Nieters, A.; Brennan, P.; Boffetta, P. (2010): Occupational exposure to ethylene oxide and risk of lymphoma. *Epidemiology*, 21, 905-910
- Kirman, C.R.; Sweeney, L.M.; Teta, M.J.; Sielken, R.L.; Valdez-Flores, C.; Albertini, R.J.; Gargas, M.L. (2004): Addressing nonlinearity in the exposure-response relationship for a genotoxic carcinogen: cancer potency estimates for ethylene oxide. *Risk Analysis*, 24, 1165-1183
- Lynch, D.W.; Lewis, T.R.; Moorman, W.J.; Burg, J.R.; Groth, D.H.; Khan, A.; Ackerman, L.J.; Cockrell, B.Y. (1984): Carcinogenic and toxicologic effects of inhaled ethylene oxide and propylene oxide in F344 rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 76, 69-84
- Mikoczy, Z.; Tinnerberg, H.; Bjork, J.; Albin, M. (2011): Cancer incidence and mortality in Swedish sterilant workers exposed to ethylene oxide: updated cohort study findings 1972-2006. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8, 2009-2019
- NTP, National Toxicology Program (1987): Toxicology and Carcinogenesis Studies of Ethylene Oxide in B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). TR 326, U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service
- OSHA, Occupational Safety and Health Administration (1983): Preliminary Quantitative Risk Assessment for Ethylene Oxide, Office of Carcinogen Standards, Washington, DC
- SCOEL, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (2012): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for ethylene oxide. SCOEL/SUM/160, June 2012, EC, European Commission. <http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=148&langId=en&intPageId=684>
- Snellings, W.M.; Weil, C.S.; Maronpot, R.R. (1984): A two-year inhalation study of the carcinogenic potential of ethylene oxide in Fisher 344 rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 75, 105-117

- Steenland, K.; Stayner, L.; Deddens, J. (2004): Mortality analyses in a cohort of 18 235 ethylene oxide exposed workers: follow up extended from 1987 to 1998. *Occupational and Environmental Medicine*, 61, 2-7
- Teta, M.J.; Sielken, R.L.; Valdez-Flores, C. (1999): Ethylene oxide cancer risk assessment based on epidemiological data: application of revised regulatory guidelines. *Risk Analysis*, 19, 1135-1155
- Valdez-Flores, C.; Sielken, R.L. (2013): Misinterpretation of categorical rate ratios and inappropriate exposure-response model fitting can lead to biased estimates of risk: ethylene oxide case study. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 67, 206-214
- Valdez-Flores, C.; Sielken, R.L., Jr.; Jane Teta, M. (2011): Quantitative cancer risk assessment for ethylene oxide inhalation in occupational settings. *Archives of Toxicology*, 85, 1189-1193
- Valdez-Flores, C.; Sielken, R.L.; Teta, M.J. (2010): Quantitative cancer risk assessment based on NIOSH and UCC epidemiological data for workers exposed to ethylene oxide. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 56, 312-320

3.17 Nickel

3.17.1 Identifikation

Nickel

CAS-Nr.: 7440-02-0

3.17.2 Einstufungen

EU: Nickel (metallisch; CAS-Nr. 7440-02-0) (harmonisiert) Carc. 2 (ECHA, 2015)

EU: Nickeloxid (CAS-Nr. 1313-99-1), Nickelsub sulfid (CAS-Nr. 12035-72-2) und vergleichbare Verbindungen Nickeldioxid (CAS-Nr. 12035-36-8), Dinickeltrioxid (CAS-Nr. 1314-06-3), Nickelsulfid (CAS-Nr. 16812-54-7) (harmonisiert) Carc. 1A, (ECHA, 2015)

EU: Nickelsub sulfid und Nickelsulfid auch als Muta. 2 (ECHA, 2015)

EU: Nickelsulfat (CAS-Nr. 7786-81-4) und vergleichbare Verbindungen: Nickelhydroxid (CAS-Nr. 12054-48-7), Nickelcarbonat (CAS-Nr. 333-67-3), Nickelchlorid (CAS-Nr. 7718-54-9), Nickelacetat (CAS-Nr. 373-02-4), Nickelnitrat (CAS-Nr. 13478-00-7) (harmonisiert) Carc. 1A, Muta. 2 (ECHA, 2015)

3.17.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft

Basisstudie(n)

Es wurden verschiedene Ableitungen eines unit risk vorgenommen:

- EPA (2015) mit einem unit risk von $1,12 - 4,8 \times 10^{-4}$ (Nickel, Nickelsub sulfid),
- Wahrendorf und Becher (1990) $1,1 - 4,2 \times 10^{-4}$ (unspezifisch),
- WHO (1999) $3,8 \times 10^{-4}$ (Nickelstaub),
- Roller (1998) $2-7 \times 10^{-4}$ (Nickeloxid und lösliche Nickelverbindungen).

Die Bewertung basierte auf einer epidemiologischen Studie von Andersen et al. (1996). Auch die anderen oben angegebenen Ableitungen eines unit risk sind mit Humandaten begründet (Doll, et al., 1990; Kaldor, et al., 1986; Steenland, et al., 1996).

Qualität

Die Qualität der Bewertung der EPA wurde mit „UR-“ als zu unsicher in Bezug auf die Expositionsangaben eingeordnet; ebenso galten die Bewertungen von Wahrendorf und Becher und der WHO als unsicher (jedoch konnte eine formale Qualitätsbeurteilung nicht erfolgen). WHO (2013) bestätigt, dass die Begründung für die frühere WHO-Abschätzung unklar sei. Die Bewertung von Roller wurde als qualifiziert („UR+“) eingeordnet.

Aussagen zum Wirkprinzip

Das Nickelion besitzt eine schwache genotoxische Potenz, wobei zugleich indirekte genotoxische Effekte (Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, verstärkte Methylierung von Cytosin in Tumorsuppressorgenen, Hemmung der Reparatur von DNA-Schäden) eine wichtige Rolle beim „mode of action“ spielen. Befunde zum Zusammenhang zwischen Löslichkeit von Nickelverbindungen und kanzerogener Potenz sind widersprüchlich.

Wirkungsklasse (bisher)

Schwer und leichtlösliche Nickelverbindungen: Wirkungsklasse II

3.17.4 Neue Bewertungen

Die (Entwurfs-) Bewertung von **AGS (2015a; b; c)** differenziert zwischen den einzelnen Nickelverbindungen. Für Nickelmetall wird kein Krebsrisiko quantifiziert. Für Nickelsulfid, Nickeloxid und analoge Nickelverbindungen wird für den Arbeitsplatz ein Risiko von 4:10.000 bei $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Ni ausgewiesen. Die Risikoquantifizierung basiert auf tierexperimentellen Daten nach Umrechnung auf ein Humanäquivalent (Inhalationsstudien mit Tumoren des Atemtrakts) (NTP, 1996a; b; c). $5 \mu\text{g Ni}/\text{m}^3$ am Arbeitsplatz entsprechen $0,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für die Allgemeinbevölkerung, so dass ein unit risk von ca. $4 \times 10^{-4} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ anzunehmen ist. Der Geltungsbereich dieser Risikoquantifizierung betrifft alle als kanzerogen (Cat. Carc. 1A, 1B) eingestuften Verbindungen (vgl. Abschnitt 2).

Die Texas Commission on Environmental Quality (TCEQ) hat ebenfalls eine aktualisierte unit risk Ableitung für Nickel und anorganische Nickelverbindungen vorgenommen, die in Haney et al. (2012) referiert ist. Die Ableitung basiert auf epidemiologischen Daten und kommt zu einem unit risk von $1,7 \times 10^{-4} / \mu\text{g}/\text{m}^3$. Die Bewertung stimmt auch mit der aktuellen Einordnung durch TERA (Entwurf) überein²². Haney et al. verweisen darauf, dass ihre Abschätzung auf Expositionsdaten zu Kollektiven basieren würde, die ähnlich den Expositionsbedingungen in Texas wären, so dass wenig oder kein sulfidisches Nickel zu erwarten wäre. Sie grenzen die Gültigkeit aber nicht streng weiter ein.

3.17.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung)

Es wurde keine Recherche nach weiteren neuen Daten vorgenommen, da die oben genannten Bewertungen aktuell sind und eine gute Übereinstimmung zeigen.

²² http://www.tera.org/Peer/Nickel/Nickel%20Preliminary%20Draft%20DSD_072109.pdf

3.17.6 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Es wird vorgeschlagen, die bestehende Wirkungsklasse II beizubehalten. Unsicherheiten bestehen in der Frage, ob metallisches Nickel einbezogen werden soll oder nicht. Ferner gilt das unit risk (wie es über die ERB abgeleitet wurde) formal nur für alveolengängigen Staub (A-Staub), nicht für E-Staub. Da jedoch die parallel Bewertung auf Basis von epidemiologischen Studien erfolgte und zu der gleichen Wirkungsklasse führte, wird auch hier keine Differenzierung vorgeschlagen (Bei epidemiologischen Studien ist oft von einer E-Staub-Exposition auszugehen).

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
Bewertung (2002)			
EPA (1999) nicht verändert in 2015		$2,4-4,8 \times 10^{-4}$ (Ni und Ni_2S_3)	
Wahrendorf und Becher (1990)		$1,1-4,2 \times 10^{-4}$ (unspezifisch)	
WHO (1999)		$3,8 \times 10^{-4}$ (Ni-Staub)	
Roller (1998)		$2 - 7 \times 10^{-4}$ (NiO, lösliche Ni-Verbind)	
Aktualisierte Bewertung (2014/2015)			
AGS (2015,a,b,c; Entwurf)		4×10^{-4} (kanz. eingestufte Ni-Verbindg)	
TCEQ (Haney, et al., 2012)		$1,7 \times 10^{-4}$ (wenig sulfidisches Ni)	

3.17.7 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse II der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

3.17.8 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2015a): Entwurf zur AGW-Ableitung von Ni-Metall - AK Metalle - Juli 2014, unveröffentlicht

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2015b): Entwurf zur AGW-Ableitung von NiSO_4 und analoge Nickelverbindungen* - AK Metalle - Dezember 2014, unveröffentlicht

- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2015c): Entwurf zur ERB-Ableitung von NiO, Ni₃S₂ und analoge Nickelverbindungen* - AK Metalle - Juli 2014, unveröffentlicht
- Andersen, A.; Berge, S.R.; Engeland, A.; Norseth, T. (1996): Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 53, 708-713
- Doll, R.; Andersen, A.; Cooper, W.C.; Cosmatos, I.; Cragle, D.L.; Easton, D.; Enterline, P.; Goldberg, M.; Metcalfe, L.; Norseth, T.; Peto, J.; Rigaut, J.P.; Roberts, R.; Seilkop, S.K.; Shannon, H.; Speizer, F.; Sunderman, F.W.; Thornhill, P.; Warner, J.S.; Weglo, J.; Wright, M. (1990): Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 16, 1-82
- ECHA, European Chemicals Agency (2015): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>
- EPA, Environmental Protection Agency (2015): Integrated Risk Information System (IRIS), online: <http://www.epa.gov/IRIS/>
- Haney, J.T.; McCant, D.D.; Sielken, R.L.; Valdez-Flores, C.; Grant, R.L. (2012): Development of a unit risk factor for nickel and inorganic nickel compounds based on an updated carcinogenic toxicity assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 62, 191-201
- Kaldor, J.; Peto, J.; Easton, D.; Doll, R.; Hermon, C.; Morgan, L. (1986): Models for respiratory cancer in nickel refinery workers. *Journal of the National Cancer Institute*, 77, 841-848
- NTP, National Toxicology Program (1996a): Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nickel Oxide in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). TR 451, U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service
- NTP, National Toxicology Program (1996b): Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nickel Subsulfide in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). TR 453, U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service
- NTP, National Toxicology Program (1996c): Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nickel Sulfate Hexahydrate in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). TR 454, U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service
- Roller, M. (1998): Ableitung eines Unit Risk für Nickel aufgrund der Studie von Andersen et al. (1996). Manuskript für den Beraterkreis Toxikologie des Ausschusses für Gefahrstoffe
- Steenland, K.; Loomis, D.; Shy, C.; Simonsen, N. (1996): Review of occupational lung carcinogens. *American Journal of Industrial Medicine*, 29, 474-490
- Wahrendorf, J.; Becher, H. (1990): Quantitative Risikoabschätzung für ausgewählte Umweltkanzerogene. UBA-Berichte 1/1990, Umweltbundesamt Berlin
- WHO, World Health Organization (1999): Guidelines for Air Quality, World Health Organization Geneva

WHO, World Health Organization (2013): Review of evidence on health aspects of air pollution - REVIHAAP Project. Technical Report, WHO European Centre for Environment and Health, Bonn, WHO Regional Office for Europe.

http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/193108/REVIHAAP-Final-technical-report.pdf

3.18 1,2-Propylenoxid

3.18.1 Stoffidentität

Synonyme: Methyloxiran, 1,2-Epoxypropan, Methylethylenoxid, Propenoxid

CAS-Nr.: 75-56-9

3.18.2 Einstufungen

EU (harmonisiert) Carc. 1B; Muta. 1B (ECHA, 2015)

3.18.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft

Basisstudie(n)

Die bisherige Bewertung basierte auf einer Inhalationsstudie mit Mäusen. Zur Risikoabschätzung wurde die Inzidenz an Hämangiomen und Hämangiosarkomen der Nasenhöhle der männlichen Tiere zugrunde gelegt (Kuper, et al., 1988; NTP, 1985; Renne, et al., 1986).

Qualität

Die quantitative Risikoabschätzung der EPA (2015) wurde als qualifiziert (UR+) eingeordnet.

Aussagen zum Wirkprinzip

Es wurde eine direkte alkylierende Wirkung und Bindung an Makromoleküle (DNA, Proteine) festgestellt. Jedoch wurde zusätzlich Zytotoxizität gefunden mit einem Proliferationsreiz und tumorpromovierender Wirkung (Nilsson, et al., 1991).

Wirkungsklasse (bisher)

Propylenoxid wurde mit einem unit risk von $3,7 \times 10^{-6}$ der Wirkungsklasse III zugeordnet.

3.18.4 Neue Bewertungen

Ergebnisse neuer Bewertungen

AGS (2013) schlägt vor, nicht die kanzerogenen Effekte, sondern die nichtkanzerogene Wirkung als maßgeblich für die Regulation am Arbeitsplatz einzuordnen. Diese Interpretation wurde auch von SCOEL (2010) geteilt. Eine Datenanalyse von Sweeney et al. (2009) kommt zu gleichem Ergebnis und stellt eine wesentliche Stütze der Begründung des AGS dar. Dabei hebt Sweeney hervor, dass expositionsbedingt in erste Linie lokale Tumoren entstanden oder aber Neoplasien, bei denen (zumindest im substanzspezifischen Fall) eine Übertragbarkeit auf den Menschen in Frage gestellt wird (Phäochromocytome, Hämangiosarkome). Für die Nasentumoren nach Inhalation von Propylenoxid im Tierversuch sehen Sweeney et al. folgende Faktoren:

- Propylenoxid ist genotoxisch und führt zugleich zu nichtgenotoxischen Ereignissen (z.B. Glutathiondepletion und/oder Zytotoxizität, die zu einer vermehrten Zellproliferation führt und zu verminderte Zeit für DNA-Reparaturen).
- Beide Schlüsselereignisse sind grundsätzlich in der Lage, zu zentralen Folgeeffekten im Rahmen der Kanzerogenese zu führen und wirken zusammen. Bei einer substanziellen GSH-Depletion können Folgereaktionen wie oxidative Schädigungen, die nicht hinreichend repariert werden, und oxidative Addukte (8-Oxodeoxyguanosin oder 8-oxo-dG) auftreten.
- So kann es zu erhöhter Inzidenz von lokalen Tumoren kommen, wobei wegen der erforderlichen Dauer und Dosis von den Autoren von einem „*praktischen* Schwellenwert“ ausgegangen wird.
- Die Autoren beobachteten diesen „mode of action“ bei einer Reihe von Substanzen, die Nasentumoren in Nagern induzieren.

Auf Basis der Beobachtungen in der Ratte wird von den Autoren davon ausgegangen, dass in dieser Spezies eine signifikante GSH-Depletion erst bei Konzentrationen von 50 ppm oder darüber auftreten würde und dass somit auch Tumoren erst in höheren Konzentrationen zu erwarten seien.

Sweeney et al. geben eine LED_{10} für Ratten von 66 ppm (158,4 mg/m³) und für Mäuse von 53 ppm (127,2 mg/m³) an (kontinuierliche Exposition). Dies würde bei linearer Extrapolation zu einem Risiko von $\leq 7,9 \times 10^{-7}$ / $\mu\text{g}/\text{m}^3$ führen, wobei bei Sublinearität (wie hier postuliert und begründet) noch deutlich geringere Risiken zuzuordnen wären. Eine kursorische Prüfung in der AGS-Begründung (keine LED_{10} -Berechnung nach EPA) führte (umgerechnet) zu einem noch niedrigeren unit risk von $4,6 \times 10^{-8}$. Unter Berücksichtigung der Nichtlinearität und entsprechender Extrapolationsfaktoren kommen Sweeney et al. zu einem Schwellenwert für den Arbeitsplatz von $\geq 0,4$ ppm (0,96 mg/m³; Allgemeinbevölkerung). Aus der AGW-Begründung (AGW= 2 ppm) würde sich eine nahezu identische Schwelle ableiten (0,86 mg/m³), wenn formal die Zytotoxizitätsschwelle als Kanzerogenitätsschwelle angesehen und auf die Allgemeinbevölkerung umgerechnet würde.

Resultierende Wirkungsklasse

Es resultiert die Zuordnung zu Wirkungsklasse III.

Schlussfolgerung

Es ergibt sich keine Änderung gegenüber der bestehenden Zuordnung, jedoch wird von AGS (2013) auch unter „worst case“-Bedingungen ein niedrigeres unit risk abgeschätzt als in der Vorbewertung (Schneider, et al., 2002), so dass regulatorisch eine Schwellenwertannahme als gerechtfertigt angesehen wurde.

3.18.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung)

Es liegen keine relevanten neuen Daten im Vergleich zur Neubewertung durch den AGS vor. Bereits in der Bewertung des AGS enthalten ist eine Einschätzung von Sweeney et al. (2009). Die Autoren sehen auf Basis der schwachen Mutagenität und der relevanten lokalen nichtkanzerogenen Effekte die Voraussetzungen für einen „practical threshold“ gegeben (siehe Abschnitt 4.1).

3.18.6 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Die Neubewertung des AGS führt grundsätzlich zu einer Bestätigung der Wirkungsklasse III, wobei im Vergleich zur Vorbewertung der Mutagenität eine nachgeordnete Rolle zugeordnet und eine mögliche Schwelle diskutiert wird. Diese Schwelle wird in der Literatur als „practical threshold“ bezeichnet (Sweeney, et al., 2009). Ein minimales Risiko kann aufgrund der Genotoxizität auch bei sehr kleinen Expositionshöhen nicht völlig ausgeschlossen. Zugleich wird aus diesem Grund das „unit risk“ mit linearer Abschätzung als sehr schlecht begründet angesehen. Angesichts des, auch unter worst case-Bedingungen, sehr niedrig eingeschätzten Risikos ($4,6 \times 10^{-8}$ - $7,9 \times 10^{-7}$) / $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ist die Abgrenzung gegenüber einem Schwellenwert datenbegründet kaum möglich. Es scheint uns auch vertretbar, auf Basis der bestehenden Zuordnung in WKIII diese Wirkungsklasse beizubehalten, da die Substanz entsprechend als kanzerogen eingestuft ist, eine nachgeordnete Genotoxizität besitzt und da (abweichend von Formaldehyd) somit keine Änderung des Regulationsrahmens erforderlich würde. Entsprechend wird Wirkungsklasse III bestätigt.

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
Bewertung (2002)			
EPA (2015) (Mausstudie)			$3,7 \times 10^{-6}$
Aktualisierte Bewertung (2014/2015)			
AGS (2013)¹	Mindestkriterien nicht erfüllt; Orientierung: $4,6 \times 10^{-8}$ - $7,9 \times 10^{-7}$		
Vgl. Begründung für AGW-analogen Wert (TRGS 900)			

3.18.7 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse III der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

3.18.8 Literatur

- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2013): Begründung zu Chlorierte Propylenoxid in TRGS 900, online: http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Arbeitsplatzgrenzwerte.html_nnn=true
- ECHA, European Chemicals Agency (2015): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>
- EPA, Environmental Protection Agency (2015): Integrated Risk Information System (IRIS). Propylene oxide (CASRN 75-56-9) (Last revised: 1994), U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>. Abfragedatum 05.01.2015
- Kuper, C.F.; Reuzel, P.G.J.; Fernon, V.J. (1988): Chronic inhalation toxicity and carcinogenicity study of propylene oxide in Wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, 26, 159-167
- Nilsson, R.; Molholt, B.; Sargent, E.V. (1991): Quantitative assessment of a human carcinogenic potency for propylene oxide. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 14, 229-244
- NTP, National Toxicology Program (1985): Toxicology and Carcinogenesis Studies of Propylene Oxide in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies), U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service
- Renne, R.A.; Giddens, W.E.; Boorman, G.A.; Kovatch, R.; Haseman, J.E.; Clarke, W.J. (1986): Nasal cavity neoplasia in F344/N rats and (C57BL/6xC3H). *Journal of the National Cancer Institute*, 77, 573-582
- Schneider, K.; Schuhmacher-Wolz, U.; Oltmanns, J.; Hassauer, M. (2002): Klassierung krebserzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentration im Abgas nach der Nr. 5.2.7.1.1 der TA Luft-Novelle (Entwurf). UBA-Berichte 3/02, Umweltbundesamt Berlin, Erich Schmidt Verlag Berlin
- SCOEL, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (2010): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for propylene oxide. SCOEL/SUM/161. August 2010, European Commission; Employment, Social Affairs and Inclusion
- Sweeney, L.M.; Kirman, C.R.; Albertini, R.J.; Tan, Y.M.; Clewell, H.J.; Filser, J.G.; Csanády, G.; Pottenger, L.H.; Banton, M.I.; Graham, C.J.; Andrews, L.S.; Papciak, R.J.; Gargas, M.L. (2009): Derivation of inhalation toxicity reference values for propylene oxide using mode of action analysis: example of a threshold carcinogen. *Critical Reviews in Toxicology*, 39, 462-486

3.19 Quarz

3.19.1 Stoffidentität

Siliziumdioxid, in kristalliner Form:

Tridymit (CAS-Nr.: 15468-32-2),

Cristobalit (CAS-Nr.: 14464-46-1),

Quarz (CAS-Nr. 14808-60-7)

Die folgenden Daten und Bewertungen gelten ohne Differenzierung für kristallines Siliziumdioxid, insbesondere (aber nicht ausschließlich) für Quarz.

3.19.2 Einstufungen

EU (notifiziert) Quarz Carc. 1A (ECHA, 2015)

DFG (MAK) Kanz. Kat. 1 (DFG, 2013)

IARC (WHO): kristallines Siliziumdioxid Kategorie 1 (IARC, 2012)

Der AGS stellt 2002 fest, dass „kristallines Siliziumdioxid in Form von Quarz und Cristobalit (alveolengängiger Staubanteil) krebserzeugende Wirkung am Menschen hat“ (TRGS 906-Quarzfeinstaub, BAuA-Internetseite).

3.19.3 Datenlage zur nichtkanzerogenen Wirkung (Entzündliche Effekte im Respirationstrakt)

Die folgenden Begründungstexte wurden teilweise der entsprechenden Bewertung des AGS (2015, unveröffentlichte Entwurfsfassung) entnommen.

Bei der Bewertung der Kanzerogenität von Quarz ist es erforderlich, auch die Wirkungsschwelle für entzündliche Effekte im Atemtrakt abzuschätzen, die nicht notwendigerweise auch zur krebserzeugenden Wirkung führen. Als Hinweis auf entzündungsbedingte Erkrankungen stehen Silikose und chronische obstruktive Atemwegserkrankungen (COPD) im Vordergrund.

Silikose

Ein zentraler toxikologischer Endpunkt nichtkanzerogener Effekte von Quarz beim Menschen ist die Silikose. Initialstadium ist eine makrophagozytäre Entzündungsreaktion mit sekundärer interstitieller Fibrosierung. Das klassische Silikosegranulom besteht aus einem mehr oder weniger konzentrisch geschichteten Zentrum aus zwiebelschalenartig gelagerten Kollagenfasern, umgeben von einem lockeren Staubzellsaum, welcher über einen Recyclingprozess freigesetzter Kristalle die „Wachstumszone“ des Granuloms darstellt. Dieser Aspekt erklärt das Fortschreiten der Silikose auch nach Ende der Exposition. Histologisch lassen sich in den Granulomen kristalline Kieselsäure (Quarzpartikel) nachweisen. Die einzelnen Granulome können zu größeren Schwielen konfluieren. Silikose wird in erster Linie durch das Röntgenbild der Lungen definiert. Charakteristisch sind in Röntgenaufnahmen disseminierte, mehr oder

minder rundliche Verschattungen unterschiedlicher Größe und Dichte, evtl. mit zusätzlichen größeren sog. Schwielenbildungen, vorwiegend lokalisiert in den Ober- und Mittelfeldern, evtl. konfluierend und/oder zerfallend. Die Befundung ist nach der Staublungenklassifikation der ILO standardisiert (Baur, et al., 2008).

In älteren Auswertungen wurden die Daten von Hnizdo und Sluiz-Cremer (1993) und Chen et al. (2001) häufig als Schlüsselstudien für Silikoseerkrankungen nach beruflicher Exposition berichtet. Aus neueren Untersuchungen werden die Studien von Buchanan et al. (2003), Churchyard et al. (2004), Hughes et al., (1998), Morfeld et al. Mundt et al. (2012; 2011), auch mit der Interpretation von Morfeld et al. (2013), Park und Chen (2013), Rego et al. (2008), Rice et al., (2011), (2013), Morfeld (2013), Gebel (2013a; b), und Sun et al. (2011) als besonders relevant erachtet.

Gesondert zu betrachten sind außerdem Mortalitätsstudien auf Basis von Silikose. Hierzu liegen fünf relevante Untersuchungen vor: eine ältere Studie von Steenland und Brown (1995; 1989), eine gepoolte Analyse von Mannetje et al. (2002a; 2002b), eine Untersuchung von Hedlund et al. (2008) und die eingebettete Fall/Kontrollstudie von Vacek et al. (2011).

Es wurden zahlreiche weitere Studien zum Thema publiziert, so Übersichtsarbeiten und Diskussionen ohne eigenes Datenmaterial (Finkelstein, 2000; Piolatto und Pira, 2011; Steenland, 2005), andere Studien spielen für die Ableitung einer möglichen Wirkungsschwelle für Silikose keine Rolle (Erren, et al., 2011).

Die Studie von Hnizdo und Sluis-Cremer (1993) basiert auf Beobachtungen zu ca. 2000 exponierten Minenarbeitern mit 326 Fällen leichter bis ausgeprägter Silikose, mit sublinearer Dosis-Wirkungsbeziehung bei steigender Exposition. Mittels Benchmarkmodellierung errechneten Collins et al. (2005) eine $BMCL_{01}$ (unteres 95 % Konfidenzintervall der Benchmarkdosis mit einem Risikoniveau von 1 %) von $636 \mu\text{g}/\text{m}^3$ kS für den Arbeitsplatz und eine auf kontinuierliche Exposition der Allgemeinbevölkerung bezogene $BMCL_{01}$ von $9,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Weitere von Collins et al. ausgewertete Studien unterstützen diese Wirkstärkenabschätzung (Chen, et al., 2001; Churchyard, et al., 2004; Steenland und Brown, 1995). Kritikpunkte an der Studie von Hnizdo und Sluis-Cremer (1993) sind vor allem Mängel der Expositionsabschätzung (tendenziell: Unterschätzung, also tatsächlich höhere Expositionen) und ungenügende Berücksichtigung des Raucherstatus (Sogl, et al., 2012; Vacek, et al., 2011).

Es liegen jedoch neuere Untersuchungen vor, bei denen umfassendere Expositionsbestimmungen erfolgten:

Bei einer Studie von Mundt et al. (2012; 2011) an ca. 18.000 Exponierten aus der Keramikproduktion wurde Silikose (40 erfasste Fälle) sowohl mit der durchschnittlichen als auch mit der kumulierten Expositionshöhe korreliert. Bei der niedrigsten Expositions-kategorie $> 3 \text{ mg}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$ (durchschnittlich $> 70 \mu\text{g}/\text{m}^3$) wurde bereits ein 2,8-fach erhöhtes relatives Risiko beobachtet, bezogen auf durchschnittliche Exposition $> 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ein 3,2-fach erhöhtes relatives Risiko (beide nicht signifikant

wegen kleiner Fallzahlen, jedoch klare Dosis-Wirkungsbeziehung mit signifikant erhöhten Risiken ab $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Nach dieser Studie ist als Effektniveau für Silikose somit eine Konzentration von $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ zu werten, die Effekte unterhalb dieser Konzentration als Hinweise auf Wirkungen auch bei niedrigeren Konzentrationen.

Bei einer Auswertung der Daten von Mundt et al. durch Morfeld et al. (2013) kommen die Autoren mittels einer modifizierten Datenmodellierung zu dem Schluss, dass für diese Kohorte ein Schwellenwert für Silikose von $200\text{-}250 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (mittlere Schätzung) abgeleitet werden könne (Annahme eines Schwellenwertmodells). Das untere Konfidenzintervalls der Modellierung führt zu einer Schwelle von $57 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Sun et al. (2011) analysierten die Daten zu 3200 Beschäftigten in der Töpferindustrie mit 504 Silikosefällen, welche im geometrischen Mittel gegenüber $0,27 \text{ mg kS}/\text{m}^3$ (GSD: 0,19) exponiert waren. Problematisch ist, dass die Referenzgruppe nicht gänzlich unexponiert war und eine hohe Inzidenz für Silikosen in der Referenzgruppe angenommen wird ($13,6 \text{ Fälle}/1.000$), so dass das ermittelte Zusatzrisiko von 1,5 ($0,9\text{-}1,9$) Silikosefälle/1.000 gegenüber $100 \mu\text{g kS}/\text{m}^3$ Exponierten gering ausfällt. Das Risiko wurde stark von kurzzeitigen Konzentrationsspitzen beeinflusst. Nachdem die Kontrollgruppe auch niedrig exponiert war, könnte das tatsächliche Exzessrisiko (gegenüber „Nullexposition“) etwas höher sein.

Die weiteren genannten Studien, inkl. der Mortalitätsstudien, stützen zwar den Zusammenhang zwischen Quarzexposition und dem Auftreten von Silikose, werden aber wegen konzeptioneller Mängel (Silikosedefinition, Expositionsabschätzung etc.) quantitativ als weniger verlässlich eingeschätzt und hier nicht im Detail berichtet. Diese Studien von Vacek et al. (2011), Mannetje et al. (2001) und Hedlund et al. (2008) berichten erhöhte Mortalität infolge von Silikose bei Konzentrationen $\leq 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Auch eine bislang nur als Vortragsfassung²³ bzw. Kurzveröffentlichung (Taeger, et al., 2012) vorliegende Studie von Taeger und Mitarbeitern (KAFKA-Studie:

Kohortenstudie zur Abgrenzung von Quarzspezies hinsichtlich ihrer fibrinogenen und kanzerogenen Wirkung auf die Atemwege des Menschen) berichtet bei einer Untersuchung an 675 Arbeitern, die gegenüber Quarz beim Abbau von Kieselerte exponiert waren, die Entstehung von Silikose. Mittels einer Job-Expositionsmatrix wurden mittlere Expositionen geschätzt und mit dem Silikoserisiko (55 Fälle diagnostiziert) korreliert. Hierbei zeigte sich, wie in den anderen Studien, eine nichtlineare Konzentrations-Wirkungsbeziehung: nach einem etwa linearen Anstieg Expositions-Risikobeziehung bis $5 \text{ mg}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$ (relatives Risiko 4,9, bei nur 1 Fall nicht signifikant) stieg das Risiko bei $\geq 6 \text{ mg}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$ stark an (relatives Risiko 24,7,

23

http://www.bgrci.de/fileadmin/BGRCI/Veranstaltungen/Schlema_VII_2012/Kieselerteexposition_und_Silikose_Dirk_Taeger.pdf

mit 95 % Konfidenzintervall (CI) 5,5-111,5; signifikant). Bei Expositionen $> 20 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ sank das Risiko wieder, was mit einem „healthy worker survivor-Effekt“ erklärt wird, bei dem erkrankte Personen den Arbeitsplatz bereits verlassen haben und so nicht in die Auswertung einbezogen werden können. $6 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ entsprechen bei 40 beruflichen Expositionsjahren und der Unterstellung, dass die durchschnittliche Exposition relevant das Erkrankungsrisiko bestimmt, einen starken Risikoanstieg ab Konzentrationen von $(6/40 =) 150 \text{ } \mu\text{g/m}^3$, bei zwar deutlich erhöhten, aber nicht signifikanten Risiken unterhalb dieser Konzentration. Eine abschließende Bewertung dieser Studie kann aber erst nach Vorliegen einer ausführlichen Veröffentlichung erfolgen.

Kreuzer et al. (2013) untersuchten die Wismut-Kohorte im Hinblick auf nichtmaligne Atemwegserkrankungen. Sie beobachteten auf Basis von 975 Fällen eine erhöhte Mortalität infolge von Silikose oder anderen Pneumokoniosen, welche einen stark sublinearen Verlauf zeigte: die relativen Risiken gegenüber einer kumulativen Exposition in Höhe von $0-0,5 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ waren 2,19 (95 % CI 0,74-3,63 bei $2-5 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$), 4,15 (95 % CI 1,64-6,65 bei $5-10 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$), 17,56 (95 % CI 8,39-28,6 bei $10-20 \text{ mg/m}^3$), 60,55 (95 % CI 27,8-102,1 bei $20-30 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$) und 88,88 (95 % CI 39,3-151,9 bei $> 30 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$). Diese Daten deuten auf signifikant erhöhte Risiken ab $5 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ ($5/40 = 125 \text{ } \mu\text{g/m}^3$) hin. Dies deutet auf ein ähnliches Effektniveau wie für die Ausbildung von Silikose hin.

Eine umfangreiche Studie an über 70.000 chinesischen Bergleuten mit fast 3.000 Todesfällen infolge von Pneumokoniosen (Staublunge inkl. Silikose) berichtet eine bezüglich des Rauchens adjustierte SMR von 11,0 (95 % CI 7,67-14,95) bei Arbeitern, welche gegenüber durchschnittlich $0,1 \text{ mg/m}^3$ exponiert waren. Die Autoren verweisen auf die mögliche Unterschätzung früherer Expositionen und mögliche Fehlklassierungen (Chen, et al., 2012). Nachdem derartig hohen Risiken bei den Untersuchungen an anderen Kollektiven nicht beobachtet wurden, können diese Befunde nur als (abzusichernde) Verdachtsmomente gewertet werden. Allerdings wurden diese Silikosefälle auch in einer Studie von Liu et al. (2013) bestätigt (gleiche Autorengruppe wie Chen et al.), bei der Störgrößen weitgehend ausgeklammert wurden. Diese Studie wurde erst nach Abschluss der Bewertung der Arbeitsgruppe im AGS bekannt, stützt aber Effektkonzentrationen bei und unter $150 \text{ } \mu\text{g/m}^3$.

Zusammenfassend können also Konzentrationen im Bereich von $150 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (mit Verdachtsmomenten bei niedrigeren Konzentrationen) mit dem Auftreten von Silikose assoziiert werden (LOAEC, berufliche Exposition).

COPD

Ein weiterer relevanter Endpunkt ist die chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD, chronic obstructive pulmonary disease). Es handelt sich dabei um eine chronisch obstruktive Bronchitis mit oder ohne Lungenemphysem. Das Lungenemphysem wird definiert als irreversible Erweiterung und Destruktion der Lufträume distal der terminalen Bronchiolen (Vogelmeier, et al., 2007).

Kreuzer et al. (2013) untersuchten die sogenannten WISMUTH-Kohorte im Hinblick auf nichtmaligne Atemwegserkrankungen. Bei einer mittleren kumulativen Exposition von $5,9 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ wurde keine erhöhte Mortalität infolge von COPD beobachtet.

Möhner et al. (2013a) führten eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie an ehemaligen Uranminenarbeitern der WISMUT-Kohorte durch ($n=233$) und untersuchten vor allem das Risiko für COPD. COPD-Fälle wurden dabei definiert als Personen mit einem FEV_1 (forced expiratory volume in 1 second)/FVC (forced vital capacity)-Verhältnis $< 70 \%$. In der kumulativen Expositionskategorie $0,141\text{-}0,295 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ bei beruflicher Exposition (im Mittel: $0,216 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$) resultierte im Vergleich zu Expositionen $< 0,141 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ (im Mittel: $0,065 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahr}$) ein Zusatzrisiko (OR) für COPD Stadium I+ von 1,83 (signifikant, 95 % CI 1,05 - 3,19), korrigiert für Rauchen. Bei den höheren Expositionskategorien war eine Dosis-Wirkungsbeziehung ersichtlich. Pro Zunahme der kumulativen Exposition um $1 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahr}$ war das Zusatzrisiko 1,81 (signifikant). Schwächen der Studie sind (nach den Autoren): Die Lungenfunktionsmessungen wurden von verschiedenen Einrichtungen durchgeführt, der Untersuchungszeitraum hierfür unterschied sich vom Beschäftigungszeitraum, der Raucherstatus wurde nur qualitativ einbezogen und weitere mögliche Störfaktoren z.B. Einfluss anderer Stäube (87 % der Gesamtbelastung) sind nicht auszuschließen.

Andere Autoren kritisieren diese Studie wegen einer nicht verlässlichen Datenbasis der spirometrischen Befunde (Start der der Untersuchungen erst 3 Jahre nach Beschäftigungsbeginn, willkürliche Datenauswahl, Fehlklassierungen), nicht plausibel hohe Verschlechterung der Lungenfunktion angesichts des Durchschnittsalters der Kohorte sowie fehlende Informationen zum Raucherstatus bei 42 % der Teilnehmer der Studie (z.B. Pallapies, et al., 2013). Bei dieser Sachlage bedürfen die Daten von Möhner et al. (2013a) der Absicherung (auch wenn die Autoren in einer Stellungnahme die Ergebnisse aus der Studie weiterhin für belastbar halten (Möhner, et al., 2013b)). Die Befunde sind also als Verdachtsmoment auf niedrigere Effektkonzentrationen im Vergleich zu den Konzentrationen, die zu Silikoseauslösung führen, zu werten.

Eine Studie von Hochgatterer et al. (2013) beschreibt ebenfalls Lungenfunktionsveränderungen (FVC, forcierte Vitalkapazität; FEV_1 , forcierte Einsekundenkapazität und MEF50, maximale expiratorische Atemstromstärke bei 50 % der Vitalkapazität) in Abhängigkeit von einer Quarzexposition. Diese wurde nicht quantifiziert, es zeigte sich aber auch eine Abhängigkeit von der Expositionsdauer. Eine FEV_1/FVC -Quotient, wie er zur Bestimmung von COPD verwendet wird, wurde nicht errechnet.

3.19.4 Datenlage zur krebserzeugenden Wirkung

Humandaten/ Epidemiologie

Die folgenden Begründungstexte wurden teilweise der entsprechenden Bewertung des AGS (2015) entnommen.

Wegen ihrer zentralen Bedeutung wird die Studie von Sogl et al. (2012) zusammenfassend berichtet: es handelt sich um eine aktuelle Auswertung der deutschen Wismut-Kohorte mit ca. 59.000 erfassten Minenarbeitern. Die Quarzexposition wurde anhand einer detaillierten Job-Expositions-Matrix (JEM) abgeschätzt (durchschnittlich $5,9 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$). Es zeigte sich ein höheres relatives Risiko für Lungenkrebs im höheren Expositionsbereich, statistisch signifikant ab $20\text{-}30 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre} = 1,51$ (95 % CI 1,08-1,94), adjustiert für Radon, Arsen und weitere Störgrößen wie z.B. Alter. Wurden nur Personen analysiert, in deren Autopsiebericht eine Silikose belegt war, zeigte sich ein erhöhtes relatives Risiko (RR) bereits ab $>10 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$. Die Expositions-Wirkungsbeziehung war dabei nicht linear, sondern ergab bei optimaler Anpassung der Modellierung eine Knickstelle bei $10 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$, unterhalb derer das Risiko nicht relevant anstieg. $10 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ entspricht, bezogen auf 40 Jahre beruflicher Tätigkeit einer Durchschnittskonzentration von $250 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. Bei dieser Modellierung resultierte ein RR von 1,31 (95 % CI 1,2-1,42) für $15 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$.

Die Studie von Sogl et al. (2012) wird von der Arbeitsgruppe des AGS als die qualifizierteste Studie zur Abschätzung des Lungenkrebsrisikos durch alveolengängiges kS eingeschätzt, allerdings mit Mängeln hinsichtlich der Adjustierung des Einflusses von Radon und evtl. auch Arsen. Deshalb können die Erkenntnisse nicht direkt für eine Risikoabschätzung herangezogen werden.

Die Studie von Sogl et al. (2012) weist nach Berücksichtigung der genannten Adjustierung kein erhöhtes Risiko im Bereich bei oder unter $250 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ aus, obwohl zugleich festgestellt wird, dass es sich bei dieser Konzentration nicht um eine sichere Schwelle (ohne erhöhtes Lungenkrebsrisiko) handelt. Ohne Adjustierungen bestünde ein deutlich erhöhtes Risiko. Die statistische Korrektur auf Radon beinhaltet somit relevante Unsicherheiten und kann eine Überkorrektur darstellen (Unterschätzung des Risikos für kS). Dies wird plausibel durch Daten aus anderen Expositionsbereichen, welche (allerdings bei z.T. deutlich schlechterer Studienqualität) insgesamt eine ernsthafte Besorgnis auf erhöhte Krebsrisiken bei weniger als $250 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (40 Jahre Durchschnittsexposition) begründen: Trotz aller Unsicherheiten in den einzelnen Kohortenstudien und in den Fall-/Kontrollstudien weisen die Metaanalysen darauf hin, dass ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei Exposition gegenüber kS auch bei niedriger Expositionshöhe gegeben ist. Hierbei ist der Bereich unterhalb von $10 \text{ mg/m}^3\text{-Jahre}$ (unterhalb durchschnittlich $250 \text{ } \mu\text{g/m}^3$) in den meisten Studien als Expositionsbereich identifiziert, in dem noch ein (nicht durchgängig signifikant) erhöhtes Risiko zu finden ist. Dies kann, neben der bereits angesprochenen Korrektur auf Radon, u.a. auch an der andersartigen Zusammensetzung des anderenorts verarbei-

teten Quarzes liegen. Beispielsweise zeigt eine Auswertung von Pelucchi et al. (2006), dass Minenarbeiter ein vergleichsweise etwas niedrigeres Risiko für Lungenkrebs zu haben scheinen als Sandarbeiter oder Arbeiter im Bereich von Keramik, Diatomeenerde und Steinbearbeitungsbeschäftigte (RR 1,17 aus Kohortenstudien im Vergleich zu 1,29 (Sand) und 1,4 (Keramik, Steinbearbeitung)). Der Bereich der beobachteten Risiken deckt sich auch mit den Befunden einer erst kürzlich erschienenen Arbeit von Liu et al. (2013).

Eine Kurzübersicht über weitere, bewertungsrelevante Studien und Metaanalysen (nach Umrechnung auf durchschnittliche Expositionskonzentrationen und korrespondierende Exzessrisiken) findet sich in der folgenden Tabelle 3-8. Bei plausibler Risikoüberschätzung dieser schlechter qualifizierten Studien sind diese überwiegend als Unterstützung der Daten der Studie von Sogl et al. (2012) zu werten. Auch eine neue große bevölkerungsbasierte Fall-Kontrollstudie von Kachuri et al. (2013) aus Kanada unterstützt a) die lungenkanzerogene Wirkung von Quarzstaub, b) die Sublinearität der Dosis-Wirkungsbeziehung, c) die in der Bewertung des AGS angenommene Wirkschwelle. Die (in der folgenden Tabelle noch nicht ausgenommene) Studie liefert jedoch nur semiquantitative Expositionsdaten und kann insofern nicht mit einem hinreichend präzisen POD verknüpft werden.

Ferner (und nicht in Tabelle 3-8 enthalten) ist auf die Studie von Liu et al. (2013) zu verweisen, die zu einer ähnlichen Risikohöhe wie die Studie von Sogl et al. führt, die jedoch zum Zeitpunkt der Auswertung der Arbeitsgruppe des AGS nicht vorlag. Sie wurde jedoch als maßgeblich eingeordnet und bei der Zuordnung der Wirkungsklasse (nach Berücksichtigung der Ergebnisse des Fachgesprächs; vgl. Abschnitt 8) berücksichtigt.

Tierexperimentelle Daten

In insgesamt vier Langzeitstudien an Ratten zeigten sich nach inhalativer Exposition gegenüber alveolengängigem Quarzstaub (AQS) bei Konzentrationen von 0,7 - 52 mg AQS/m³ durchgängig eine signifikante Erhöhung der Zahl der Tiere mit Lungentumoren im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen oder Tieren, die gegenüber Reinluft oder Titandioxid exponiert wurden (Details siehe Greim, 1999). Teilweise reagierten weibliche Tiere empfindlicher als Männchen. Bei weiblichen Wistar-Ratten führte bereits die 29-tägige Exposition gegenüber 6,1 und 30,6 mg Quarzstaub/m³ ("nose only") zu Tumorinzidenzen von 45 bzw. 52 % (Spiethoff et al., 1992). Insbesondere die Studie von Muhle (1991; 1995; 1989) ist wegen der qualifizierten Durchführung (Gute Laborpraxis, GLP) bei niedriger Konzentration (1 mg/m³ Typ DQ12 mit 87 % Anteil AQS, entsprechend 0,74 mg/m³ AQS, MMAD 1,3 µm) von Relevanz, bei der in der Expositionsgruppe eine Lungentumorinzidenz von 19 %, in den Kontrollen 2-3 % beobachtet wurde. Allerdings handelt es sich beim Typ DQ12 um einen besonders toxisch einzuschätzenden Quarztyp. Eine Konzentration von 1 mg/m³ ist nach Betrachtungen der Toxizität von Inertstäuben (alveolengängige granuläre biobeständige Stäube, GBS, ohne bekannte signifikante spezifische toxische

Wirkung) noch deutlich unterhalb der Konzentration, bei welcher GBS Krebs auslösen (Hartwig, 2011).

Tabelle 3-8: Lungenkrebsrisiken aus verschiedenen Humanstudien am Arbeitsplatz

Studie	Exposition, bezogen auf 40 Jahre (Durchschnitt)	Kalkuliertes Exzessrisiko (Annahme: 6,7 % Basisrisiko Lungenkrebs bei Bezugspopulation) (nach RKI/GEKID, 2010)	Kommentar (ohne Korrektur um Störgrößen; jedoch teilweise unvollständige Korrektur vorgenommen)
(Brüske-Hohlfeld, et al., 2000) Metaanalyse von 2 Fall-Kontrollstudien, 819 Fälle und 551 Kontrollen	>125 ↔g/m ³	6,1 %	Gepoolte Fall-Kontroll-Studie; Rauchen und Asbest berücksichtigt; Expert judgement-Einfluss
(Finkelstein, 2000) Metaanalyse von 3 Studien	100 ↔g/m ³	3,4 %	Metaanalyse; Problematische Auswahl von Studien mit relevanten Schwächen; z.B. durch Störfaktor Radon; Unterstellung von linearer-Dosis-Wirkungsbeziehung
(Steenland, et al., 2001) Metaanalyse von 10 Kohortenstudien, insgesamt 1072 Lungenkrebstodesfälle	150 ↔g/m ³	0,67- 1,9 %	Gepoolte Analyse; Bewertung der heterogenen Ergebnisse strittig; andere Kanzerogene und Rauchen nicht ausreichend berücksichtigt, keine Aussagen zum Silikosestatus; Unsicherheiten der Expositionsabschätzung
(Checkoway, et al., 1997) Kohortenstudie an 2342 Arbeitern, 77 Lungenkrebstodesfälle	125 ↔g/m ³	4,5 %	Kohortenstudie; Mangelhafte Adjustierung des Rauchverhaltens
(Hughes, et al., 2001) eingebettete Fall-Kontrollstudie, 90 Fälle und 160 Kontrollen	200 ↔g/m ³	6,9 %	Unsicherheiten der Expositionsabschätzung
(Sogl, et al., 2012) Kohortenstudie an 58677 Arbeitern	125 ↔g/m ³	2,3 %	Kohortenstudie; Qualifizierte Expositionsabschätzung; unklar: Einfluss der Adjustierung des Störfaktors Radon
aggregiertes Ergebnis	125 ↔g/m³	2,3 %	Orientiert an den Daten von Sogl et al., ohne Adjustierung

Basisstudie(n) zur Beurteilung der kanzerogenen Potenz

Die oben genannte epidemiologische Studie von Sogl et al. (2012) wird als kritische Studie zur Quantifizierung des Krebsrisikos herangezogen. Zur Abschätzung einer Wirkkonzentration ist es aus mechanistischen Gründen jedoch auch erforderlich, die Schwelle für entzündliche Wirkungen im Atemtrakt (nichtkanzerogener Endpunkt) einzuordnen. Hierfür wird eine „weight of evidence“ Bewertung auf Basis der Studien von Mundt (2012), Mundt et al. (2011) und Sun et al. (2011) durchgeführt.

Informationen zum Wirkprinzip („mode of action“)

Bei IARC (2012), Schins und Knaapen (2007) sowie Greim (1999) sind zahlreiche Publikationen zur Genotoxizität beschrieben. In mehreren Studien wurde erbgutschädigende Wirkung bei gleichzeitigen entzündlichen Reaktionen im Versuchstier beobachtet, was auf eine sekundäre Genotoxizität (also nicht durch direkte Interaktion mit der DNA vermittelt) schließen lässt. Als Ursache wird oxidativer Stress der Zellen vermutet (Borm et al., 2011). In vitro-Studien an Zellkulturen deuten aber auch darauf hin, dass DNA-Schädigung in Säugerzellen in Abwesenheit von Entzündungsprozessen ausgelöst werden können (Borm et al., 2011; Schins und Knaapen, 2007).

Eine weitere in vivo-Studie an Ratten mit intravenöser Injektion von amorphen Quarz-Nanopartikeln zeigte dagegen, dass genotoxische Wirkungen (Induktion von DNA-Schäden in Lunge, Leber und Blut sowie Mikronuklei in Retikulozyten) als Sekundäreffekte oxidativen Stresses zu interpretieren sind (Downs et al., 2012).

Aus den Befunden geht somit hervor, dass Genotoxizität mit hoher Wahrscheinlichkeit als Folge entzündlicher Prozesse auftritt. Eine in vivo - Genotoxizität bei Konzentrationen, die nicht zu Entzündungen führen, muss als unwahrscheinlich eingeordnet werden.

3.19.5 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Vorliegende quantitative Krebsrisikoabschätzungen

Wir gehen von der Bewertung des AGS aus (2015), in der die Studien von Sogl et al. (2012), Mundt (2012; Mundt, et al., 2011) und Sun et al. (2011) eine zentrale Rolle spielen. Zusätzlich wurde aufgrund der Diskussionen beim Fachgespräch die Studie von Liu et al. (2013) als bewertungsrelevant eingeschätzt.

Für die TA Luft-Novelle 2002 wurde bereits eine Bewertung des Siliziumdioxids durchgeführt (Schneider, et al., 2002). Die in dieser ersten Analyse betrachteten Bewertungen (Collins und Marty, 1995; Goldsmith, et al., 1995; Rice, et al., 2001) führten jedoch zu „UR minus“- Bewertungen (unzureichend qualifiziertes Risiko). Im Jahr 2005 wurde von Schuhmacher-Wolz und Schneider eine weitere Bewertung von Quarz im Auftrag des Umweltbundesamts vorgenommen, aus dem sich bei linearer Extrapolation die Wirkungsklasse II bei wiederum schlechter Qualität der berechneten „unit risk“-Werte ergab.

Qualitätsbeurteilung

Die oben genannten Studien von Sogl et al. (2012), Mundt (2012; Mundt, et al., 2011) und Sun et al. (2011) bieten nach Aussage der Arbeitsgruppe des AGS in der Zusammenschau mit mechanistischen Erkenntnissen eine ausreichende Grundlage für die Aussage, dass der Mechanismus für die Genotoxizität mit hoher Wahrscheinlichkeit sekundär ist und eine Wirkschwelle beinhaltet, die unter 50 µg/m³ (berufliche Exposition) liegt. Eine weitergehende Risikoquantifizierung ist derzeit jedoch nicht

möglich, so dass die Qualität der Daten zur Benennung eines Krebsrisikos oder einer Wirkschwelle als „unzureichend“ eingestuft werden.

Aufgrund der genannten Obergrenze (erhöhtes Krebsrisiko in jedem Fall bei Expositionen unter $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$, berufliche Exposition) und aufgrund einer linearen Extrapolation auf Basis der Studie von Sogl et al. (2012) kann jedoch die Größenordnung eines verbleibenden zusätzlichen Krebsrisikos eingegrenzt werden, ohne die Höhe einer Wirkschwelle eindeutig zu benennen.

Eigene quantitative Krebsrisikoabschätzung

Aufgrund der oben (Tabelle 3-8) aufgelisteten Krebsrisiken (Krebsrisiko bei beruflicher Exposition ohne Adjustierung) kann einer beruflichen Expositionshöhe von $125 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ein zusätzliches Lungenkrebsrisiko von 2,3% zugeordnet werden. $125 \mu\text{g}/\text{m}^3$ entsprechen bei dauerhafter Exposition über Lebenszeit bei der Allgemeinbevölkerung einer Expositionshöhe von $22,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Danach läge ein linear extrapoliertes Risiko bei Exposition gegenüber $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in jedem Fall deutlich unter 10^{-3} .

Aufgrund der Studie von Liu et al. (2013) ergibt sich ein zusätzliches Lungenkrebsrisiko von 5,1 bis 7,4 Promille bei einer Exposition am Arbeitsplatz von $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ entsprechend einer Umweltexposition gegenüber $18 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Diese (ebenfalls unsichere) Risikoquantifizierung würde mit einem Risiko von $2,8 - 4 \times 10^{-4}$ bei linearer Extrapolation und $2,8 - 4 \times 10^{-5}$ bei nichtlinearer Extrapolation zu verknüpfen sein (Annahme einer Knickfunktion), und somit in jedem Fall auf eine Zuordnung in Wirkungsklasse II verweisen.

Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Die ermittelte Risikoabschätzung (Abschnitt 5.3) führt zu einer Zuordnung von WK II (unit risk $< 10^{-3}$). Aufgrund der zu unterstellenden Sublinearität ergibt sich auch bei Berücksichtigung einer Knickfunktion mit der Studie von Liu et al. (2013) nach Standardvorgehen weiterhin eine Zuordnung von WK II. Erst wenn noch stärkere Sublinearität belegt oder eine Wirkungsschwelle quantifiziert werden könnte, wäre eine Zuordnung zu WK III oder eine Sonderregelung für Schwellenwertkanzerogene möglich. Hierfür ist jedoch nach Ergebnis einer Diskussion bei einem Fachgespräch (vgl. Abschnitt 2) die Datenlage nicht ausreichend. Entsprechend wird der Substanz die Wirkungsklasse II zuordnet bei insgesamt unbefriedigender Datenlage.

3.19.6 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt. Dabei wurde eine weitere relevante Kohortenstudie von Liu et al. (2013) berücksichtigt, die beim AGS noch nicht einbezogen wurde und auf die im Vorfeld aus dem Teilnehmerkreis hingewiesen worden war. Liu et al. nennen in ihrer Publikation ein Arbeitsplatz-Risiko bei einer Exposition gegenüber $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ modellabhängig von 5,1 oder 7,4 Promille. Nach linearer Umrechnung ergibt sich das gleiche Risiko für die Allgemeinbevölkerung gegenüber $18 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Bei Verwen-

dung dieser Studie und einer linearen Extrapolation auf $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ergibt sich ein Extrarisiko von $2,8 \cdot 10^{-4}$ oder $4 \cdot 10^{-4}$. Wird eine Nichtlinearität mit einem um den Faktor 10 geringeren Risiko im Bereich $\geq 1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ eingerechnet, ergibt sich pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ noch ein Risiko von $2,8 \cdot 10^{-5}$ oder $4 \cdot 10^{-5}$. Aus der Studie von Liu et al. (2013) resultiert somit der Vorschlag einer Gruppierung in die Klasse II der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft.

Die Annahme einer sicheren Wirkschwelle für krebserzeugende Effekte von Quarz wurde aus dem Teilnehmerkreis in Frage gestellt, da eine Genotoxizität auch bei niedrigen Expositionen nicht hinreichend sicher auszuschließen sei.

Frau Salzmann gibt zu bedenken, dass die derzeit als relevant betrachteten Studien zur Silikose oder zum Krebsrisiko einer Quarzexposition (Sogl et al., 2012, Mundt et al., 2011, 2012 und Sun et al., 2011) aus ihrer Sicht schwere Defizite aufweisen und für entsprechende quantitative Betrachtungen ungeeignet seien.

Die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse II der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

(Die Autoren der vorstehenden Begründung weisen darauf hin, dass das bei $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ausgewiesene Risiko nicht exakt berechnet ist, sondern von den Annahmen zur Sublinearität (dem Ort der „Knickstelle“ auf der Dosis-Wirkungskurve) abhängt. Mit verschiedenen möglichen Annahmen dazu im Bereich zwischen 1 und $18 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ergibt sich aber kein Risiko $< 10^{-5}$. Ohne Schwellenwertannahme und mit einer Einnordung der Risikoquantifizierung von Liu et al. als ausreichend qualifiziert ergibt sich damit eine Zuordnung von Quarz zur Klasse II.)

3.19.7 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2015): Grenzwertableitung Quarz (A-Staub). Stand: 07.01.2015, Entwurf 11+, unveröffentlichte Entwurfsfassung

Baur, X.; Heger, M.; Köhler, D.; Kranig, A.; Letzel, S.; Schultze-Werninghaus, G.; Tannapfel, A.; Teschler, H.; Voshaar, T. (2008): Diagnostik und Begutachtung der Berufskrankheit Nr. 4101. Quarzstaublungenenerkrankung (Silikose). S2-Leitlinie nach AWMF-Schema der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. *Pneumologie*, 62, 659-684, https://www.thieme.de/statics/dokumente/thieme/final/de/dokumente/zw_pneumologie/Quarzstaublunge.pdf

Brüske-Hohfeld, I.; Mohner, M.; Pohlabeln, H.; Ahrens, W.; Bolm-Audorff, U.; Kreienbrock, L.; Kreuzer, M.; Jahn, I.; Wichmann, H.E.; Jöckel, K.H. (2000): Occupational lung cancer risk for men in Germany: results from a pooled case-control study. *American Journal of Epidemiology*, 151, 384-395

Buchanan, D.; Miller, B.G.; Soutar, C.A. (2003): Quantitative relations between exposure to respirable quartz and risk of silicosis. *Occupational and Environmental Medicine*, 60, 159-164

- Checkoway, H.; Heyer, N.J.; Seixas, N.S.; Welp, E.A.E.; Demers, P.A.; Hughes, J.M.; Weill, H. (1997): Dose-response associations of silica with nonmalignant respiratory disease and lung cancer mortality in the diatomaceous earth industry. *American Journal of Epidemiology*, 145, 680-688
- Chen, W.; Liu, Y.; Wang, H.; Hnizdo, E.; Sun, Y.; Su, L.; Zhang, X.; Weng, S.; Bochmann, F.; Hearl, F.J.; Chen, J.; Wu, T. (2012): Long-term exposure to silica dust and risk of total and cause-specific mortality in Chinese workers: a cohort study. *PLoS Med*, 9, e1001206
- Chen, W.; Zhuang, Z.; Attfield, M.D.; Chen, B.T.; Gao, P.; Harrison, J.C.; Fu, C.; Chen, J.Q.; Wallace, W.E. (2001): Exposure to silica and silicosis among tin miners in China: exposure-response analyses and risk assessment. *Occupational and Environmental Medicine*, 58, 31-37
- Churchyard, G.J.; Ehrlich, R.; teWaterNaude, J.M.; Pemba, L.; Dekker, K.; Vermeijs, M.; White, N.; Myers, J. (2004): Silicosis prevalence and exposure-response relations in South African goldminers. *Occupational and Environmental Medicine*, 61, 811-816
- Collins, J.F.; Marty, M.A. (1995): Cancer risk assessment for crystalline silica to implement California's hot spot act. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 21, Suppl. 2, 99-103
- Collins, J.F.; Salmon, A.G.; Brown, J.P.; Marty, M.A.; Alexeeff, G.V. (2005): Development of a chronic inhalation reference level for respirable crystalline silica. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 43, 292-300
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2013): MAK- und BAT-Werte-Liste 2013. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 49, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim
- ECHA, European Chemicals Agency (2015): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>
- Erren, T.C.; Morfeld, P.; Glende, C.B.; Piekarski, C.; Cocco, P. (2011): Meta-analyses of published epidemiological studies, 1979-2006, point to open causal questions in silica-silicosis-lung cancer research. *Medicina del Lavoro*, 102, 321-335
- Finkelstein, M.M. (2000): Silica, silicosis, and lung cancer: a risk assessment. *American Journal of Industrial Medicine*, 38, 8-18
- Gebel, T. (2013a): Response to Morfeld (2013): commentary to Gebel 2012: a quantitative review should apply meta-analytical methods. *Archives of Toxicology*, 87, 923-924
- Gebel, T. (2013b): Response to Morfeld (2013): Second commentary to Gebel 2012 - established use of cancer potency indices and biological plausibility. *Archives of Toxicology*, 87, 2027-2029
- Goldsmith, D.F.; Ruble, R.P.; Klein, C.O. (1995): Comparative cancer potency for silica from extrapolations of human and animal findings. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 21, Suppl. 2, 104-107

- Hedlund, U.; Jonsson, H.; Eriksson, K.; Järholm, B. (2008): Exposure-response of silicosis mortality in Swedish iron ore miners. *Annals of Occupational Hygiene*, 52, 3-7
- Hnizdo, E.; Sluis-Cremer, G.K. (1993): Risk of silicosis in a cohort of white South African gold miners. *American Journal of Industrial Medicine*, 24, 447-457
- Hochgatterer, K.; Moshhammer, H.; Haluza, D. (2013): Dust is in the air: effects of occupational exposure to mineral dust on lung function in a 9-year study. *Lung*, 191, 257-263
- Hughes, J.M.; Weill, H.; Checkoway, H.; Jones, R.N.; Henry, M.M.; Heyer, N.J.; Seixas, N.S.; Demers, P.A. (1998): Radiographic evidence of silicosis risk in the diatomaceous earth industry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 158, 807-814
- Hughes, J.M.; Weill, H.; Rando, R.J.; Shi, R.; McDonald, A.D.; McDonald, J.C. (2001): Cohort mortality study of North American industrial sand workers. II. Case-referent analysis of lung cancer and silicosis deaths. *Annals of Occupational Hygiene*, 45, 201-207
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2012): Silica dust, crystalline, in the form of quartz or cristobalite. In: IARC, International Agency for Research on Cancer, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 100C. A Review of Human Carcinogens. Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts, WHO, World Health Organization, Lyon, France, 355-405
- Kreuzer, M.; Sogl, M.; Brüske, I.; Möhner, M.; Nowak, D.; Schnelzer, M.; Walsh, L. (2013): Silica dust, radon and death from non-malignant respiratory diseases in German uranium miners. *Occupational and Environmental Medicine*, 70, 869-875
- Liu, Y.; Steenland, K.; Rong, Y.; Hnizdo, E.; Huang, X.; Zhang, H.; Shi, T.; Sun, Y.; Wu, T.; Chen, W. (2013): Exposure-response analysis and risk assessment for lung cancer in relationship to silica exposure: a 44-year cohort study of 34,018 workers. *American Journal of Epidemiology*, 178, 1424-1433
- Mannetje, A.; Steenland, K.; Attfield, M.; Boffetta, P.; Checkoway, H.; DeKlerk, N.; Koskela, R.S. (2002a): Exposure-response analysis and risk assessment for silica and silicosis mortality in a pooled analysis of six cohorts. *Occupational and Environmental Medicine*, 59, 723-728
- Mannetje, A.; Steenland, K.; Checkoway, H.; Koskela, R.S.; Koponen, M.; Attfield, M.; Chen, J.; Hnizdo, E.; DeKlerk, N.; Dosemeci, M. (2002b): Development of quantitative exposure data for a pooled exposure-response analysis of 10 silica cohorts. *American Journal of Industrial Medicine*, 42, 73-86
- Möhner, M.; Kersten, N.; Gellissen, J. (2013a): Chronic obstructive pulmonary disease and longitudinal changes in pulmonary function due to occupational exposure to respirable quartz. *Occupational and Environmental Medicine*, 70, 9-14
- Möhner, M.; Kersten, N.; Gellissen, J. (2013b): Re: Clinically significant lung function impairment due to current levels of respirable quartz? (authors' response). *Occupational and Environmental Medicine*, 70, 893-894

- Morfeld, P. (2013): Commentary to Gebel 2012: A quantitative review should apply meta-analytical methods - and this applies also to quantitative toxicological reviews. *Archives of Toxicology*, 87, 2023-2025
- Morfeld, P.; Mundt, K.A.; Taeger, D.; Guldner, K.; Steinig, O.; Miller, B.G. (2013): Threshold value estimation for respirable quartz dust exposure and silicosis incidence among workers in the German porcelain industry. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 55, 1027-1034
- Mundt, K.A.; Birk, T.; Crawford, L. (2012): Respirable crystalline silica exposure-response evaluation of silicosis morbidity and lung cancer mortality in the German porcelain industry cohort: Erratum. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 54, 1309
- Mundt, K.A.; Birk, T.; Parsons, W.; Borsch-Galetke, E.; Siegmund, K.; Heavner, K.; Guldner, K. (2011): Respirable crystalline silica exposure-response evaluation of silicosis morbidity and lung cancer mortality in the German porcelain industry cohort. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 53, 282-289
- Pallapies, D.; Taeger, D.; Hagemeyer, O.; Merget, R.; Brüning, T. (2013): Clinically significant lung function impairment due to current levels of respirable quartz? *Occupational and Environmental Medicine*, 70, 893
- Park, R.M.; Chen, W. (2013): Silicosis exposure-response in a cohort of tin miners comparing alternate exposure metrics. *American Journal of Industrial Medicine*, 56, 267-275
- Piolatto, G.; Pira, E. (2011): The opinion of the Italian Society of Occupational Medicine and Industrial Hygiene (SIMLII) on silica-exposure and lung cancer risk. *Medicina del Lavoro*, 102, 336-342
- Rego, G.; Pichel, A.; Quero, A.; Dubois, A.; Martínez, C.; Isidro, I.; Gil, M.; Cuervo, V.; González, A. (2008): High prevalence and advanced silicosis in active granite workers: a dose-response analysis including FEV₁. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 50, 827-833
- Rice, C.; Jin, N.; Cocco, P.; Dosemeci, M.; Buncher, C.R. (2011): The exposure metric: does including time since exposure in the calculation of working lifetime exposure provide a better understanding of disease risk than the cumulative exposure? *Medicina del Lavoro*, 102, 343-349
- Rice, F.L.; Park, R.; Stayner, L.; Smith, R.; Gilbert, S.; Checkoway, H. (2001): Crystalline silica exposure and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers: a quantitative risk assessment. *Occupational and Environmental Medicine*, 58, 38-45
- RKI/GEKID (2010): Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends, Gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 7. Ausgabe.
http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re2vZ21t28lr8Y/PDF/22aJOdYnmXV0I.pdf
- Schneider, K.; Schuhmacher-Wolz, U.; Oltmanns, J.; Hassauer, M. (2002): Klassierung krebserzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentration im Abgas nach der Nr.

5.2.7.1.1 der TA Luft-Novelle (Entwurf). UBA-Berichte 3/02, Umweltbundesamt Berlin, Erich Schmidt Verlag Berlin

- Schuhmacher-Wolz, U.; Schneider, K. (2005): Klassierung von Quarzfeinstaubemissionen (kristallines Siliciumoxid in Form von Quarz und Cristobalit, alveolengängiger Staubanteil) gemäß 5.2.7.1.1 TA Luft, Im Auftrag des Umweltbundesamtes Berlin. F+E-Vorhaben 363 01 102
- Sogl, M.; Taeger, D.; Pallapies, D.; Brüning, T.; Dufey, F.; Schnelzer, M.; Straif, K.; Walsh, L.; Kreuzer, M. (2012): Quantitative relationship between silica exposure and lung cancer mortality in German uranium miners, 1946-2003. *British Journal of Cancer*, 107, 1188-1194
- Steenland, K. (2005): One agent, many diseases: Exposure-response data and comparative risks of different outcomes following silica exposure. *American Journal of Industrial Medicine*, 48, 16-23
- Steenland, K.; Brown, D. (1995): Silicosis among gold miners: exposure-response analyses and risk assessment. *American Journal of Public Health*, 85, 1372-1377
- Steenland, K.; Mannetje, A.; Boffetta, P.; Stayner, L.; Attfield, M.; Chen, J.; Dosemeci, M.; DeKlerk, N.; Hnizdo, E.; Koskela, R.S.; Checkoway, H. (2001): Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: an IARC multicentre study. *Cancer Causes & Control*, 12, 773-784
- Sun, Y.; Bochmann, F.; Morfeld, P.; Ulm, K.; Liu, Y.; Wang, H.; Yang, L.; Chen, W. (2011): Change of exposure response over time and long-term risk of silicosis among a cohort of Chinese pottery workers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8, 2923-2936
- Taeger, D.; Seeger, C.; Müller, R.; Koob, M.; Merget, R.; Dahmann, D. (2012): Silikoseforschung aktuell. *IPA-Journal*, Heft 2, 9-11, http://www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/pdf/IPA-Journal_1202_KAFKA_neu.pdf
- Vacek, P.M.; Verma, D.K.; Graham, W.G.; Callas, P.W.; Gibbs, G.W. (2011): Mortality in Vermont granite workers and its association with silica exposure. *Occupational and Environmental Medicine*, 68, 312-318
- Verma, D.K.; Vacek, P.M.; des Tombe, K.; Finkelstein, M.; Branch, B.; Gibbs, G.W.; Graham, W.G. (2011): Silica exposure assessment in a mortality study of Vermont granite workers. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 8, 71-79
- Vogelmeier, C.; Buhl, R.; Crie, C.P.; Gillissen, A.; Kardos, P.; Köhler, D.; Magnussen, H.; Morr, H.; Nowak, D.; Pfeiffer-Kascha, D.; Petro, W.; Rabe, K.; Schultz, K.; Sitter, H.; Teschler, H.; Welte, T.; Wettengel, R.; Worth, H. (2007): Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) *Pneumologie*, 61, e1-e40, http://www.pneumologie.de/fileadmin/pneumologie/downloads/LL_COPD_2007.pdf?cntmark

Wu, W.; Steenland, K.; Brown, D.; Wells, V.; Jones, J.; Schulte, P.; Halperin, W. (1989): Cohort and case-control analysis of workers exposed to vinyl chloride: An update. *Journal of Occupational Medicine*, 31, 518-523

3.20 Styroloxid

3.20.1 Stoffidentität

Styroloxid, Phenyloxiran, Epoxyethylbenzol, SO

CAS-Nr.: 96-09-3

3.20.2 Einstufungen

EU (harmonisiert) Carc. 1B (ECHA, 2014)

MAK-Liste: nicht aufgeführt (DFG, 2014)

3.20.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft

Basisstudie(n)

Als Basisstudie zur Abschätzung der kanzerogenen Potenz diente die Kanzerogenitätsstudie von Lijinsky (1986) mit oraler Verabreichung von SO an Ratten und Mäuse. Als Bezugsbasis dienten die bei beiden Spezies aufgetretenen Vormagentumoren. Unsicherheiten bestehen hinsichtlich der möglichen Unterschiede von lokaler Wirkung in Magen und Lunge: eine evtl. stärkere Tumorstärke in der Lunge gegenüber dem Magen infolge geringerer Hydrolyse steht einer möglichen stärkeren Tumorbildung im Vormagen wegen des versuchsbedingten Boluseffekts gegenüber (Schneider, et al., 2002).

Mittels der T_{25} -Methode wurden von den Autoren Risiken von $9,3 \times 10^{-6}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ für Ratten und $8,9 \times 10^{-6}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ für Mäuse berechnet. Risikoschätzungen wurden auch auf Basis der CEL_{min} -Methode durchgeführt, welche zu niedrigeren Risiken kamen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei der CEL_{min} -Methode die Tumorzinzidenz bei der niedrigsten Dosis mit signifikanten Effekten gleich 10 % gesetzt wird. Bei beiden Spezies liegt die tatsächliche Tumorzinzidenz bei dieser Dosis sehr viel höher (73 % bei der Maus und 96 % bei der Ratte). Dies impliziert eine deutliche Risikounterschätzung.

Qualität

Angesichts der Unsicherheiten einer Pfad-zu-Pfad-Übertragung und der möglichen Unterschiede der lokalen kanzerogenen Wirkstärke ist die o.g. Abschätzung als „unsicher, jedoch ausreichend für eine Wirkungsklassenzuordnung“ zu bewerten.

Aussagen zum Wirkprinzip

Die vorliegenden Daten zur Genotoxizität sprechen nicht gegen eine lineare Extrapolation bei der Krebsrisikoschätzung (Schneider, et al., 2002).

Wirkungsklasse (bisher)

WK III

3.20.4 Neue Bewertungen

Es liegen seit 2002 keine aktuelleren Bewertungen zur kanzerogenen Wirkstärke vor. Die kalifornische Umweltbehörde (OEHHA, 1992) leitete für Styroloxid einen slope-Faktor für orale Exposition in Höhe von 0,16 pro mg/kg x d ab, entsprechend einem inhalativen unit risk von $4,6 \times 10^{-5}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Annahmen 20 m³ Atemvolumen/d, 70 kg Gewicht). Diese Risikoabschätzung wurde bei Schneider et al. (2002) nicht berücksichtigt und würde nominal zu einer Klassierung in WK II führen. Diese Risikoschätzung ist nicht nachvollziehbar. Eine Benchmark-Modellierung (das übliche Verfahren bei OEHHA) der Daten von Lijinsky (1986) ergab für die Modelle mit dem besten Kurvenfit (Multistage, Gamm, Weibull) jeweils eine identische BMDL₁₀ von 8,0 mg/kg x d, entsprechend einem unit risk für inhalative Exposition von $3,6 \times 10^{-6}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Annahmen 20 m³ Atemvolumen/d, 70 kg Gewicht), also etwa eine Größenordnung niedriger als das unit risk auf Basis von OEHHA (1992). Alle Modellierungen weisen allerdings einen relativ schlechten Kurvenfit auf ($p = 0,19$). Zudem sind Benchmark-Modellierungen bei einer Tumorinzidenz von 96 % in der niedrigsten Dosisgruppe prinzipiell problematisch. Bei dieser Datenlage scheint die T₂₅-Methode ein verlässlicheres Ergebnis zu liefern. Aus diesem Grund werden diese neueren Risikoabschätzungen nicht weiter betrachtet.

3.20.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung)

Informationen zum Wirkprinzip („mode of action“)

Genotoxizität

Es liegen mehrere aktuellere Veröffentlichungen vor, welche die genotoxische Wirkungen, u.a. DNA-Schädigung und -Adduktbildung untersuchten (Edler, et al., 2005; Godderis, et al., 2007; Köhlerová and Štětina, 2003; Koskinen, et al., 2001; Laffon, et al., 2002; Otteneder, et al., 2002). Diese bestätigen i.w. die bereits bekannten genotoxischen Effekte.

Eine in vivo-Studie mit inhalativer Exposition von Ratten (6 h/d, 5 d/w, 4 Wochen gegenüber bis zu 75 ppm SO) konnte nach 3 oder 20 Tagen nach Expositionsende in Retikulozyten keine Induktion von Mikronuklei nachweisen, ebenso keine DNA-Schäden in peripheren Leukozyten (Gaté, et al., 2012). In vitro-Untersuchungen an humanen Lymphozyten zeigten, dass in diesen Zellen initial DNA-Schäden auftreten, diese aber innerhalb weniger Stunden repariert werden können (Köhlerová and Štětina, 2003).

Nichtgenotoxische Mechanismen

Nach Exposition von Mäusen (300 mg/kg intraperitoneal) wurde in Clarazellen oxidativer Stress sowie vermehrt oxidative DNA-Schäden (8-OHdG) beobachtet, jedoch nur geringe Anzeichen von apoptotischen Mechanismen (Harvilchuck, et al., 2009).

3.20.6 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Es wurde keine neue Krebsrisikoquantifizierung durchgeführt. Die ursprüngliche Bewertung (Schneider, et al., 2002) wird beibehalten.

3.20.7 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Es wird eine Klassierung in Wirkungsklasse III vorgeschlagen. Dies entspricht der ursprünglichen Klassierung in Schneider et al. (2002). Neuere Bewertungen waren nicht verfügbar.

Die Klassierungsgrenzen entsprechen der Vorgehensweise in BMU (2002).

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
Bewertung (2002)			
T25, eigene Berechnung auf Basis Vormagentumoren in Ratten und Mäusen aus Lijinsky (1986)			$8,9-9,3 \times 10^{-6}$
Aktualisierte Bewertung (2014/2015)			
keine neuen validen Daten			

3.20.8 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse III der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

3.20.9 Literatur

BMU, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (2002): Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft - TA Luft) vom 24. Juli 2002. *Gemeinsames Ministerialblatt*, 25-29, 511-605

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2014): MAK- und BAT-Werte-Liste 2014. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 50, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim

ECHA, European Chemicals Agency (2014): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>

- Edler, M.; Jakubowski, N.; Linscheid, M. (2005): Styrene oxide DNA adducts: quantitative determination using ³¹P monitoring. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 381, 205-211
- Gaté, L.; Micillino, J.C.; Sébillaud, S.; Langlais, C.; Cosnier, F.; Nunge, H.; Darne, C.; Guichard, Y.; Binet, S. (2012): Genotoxicity of styrene-7,8-oxide and styrene in Fisher 344 rats: a 4-week inhalation study. *Toxicology Letters*, 211, 211-219
- Godderis, L.; Aka, P.; Kirsch-Volders, M.; Veulemans, H. (2007): Comparison of genotoxic potency of styrene 7,8-oxide with γ radiation and human cancer risk estimation of styrene using the rad-equivalence approach. *Mutagenesis*, 22, 209-215
- Harvilchuck, J.A.; Pu, X.; Klaunig, J.E.; Carlson, G.P. (2009): Indicators of oxidative stress and apoptosis in mouse whole lung and Clara cells following exposure to styrene and its metabolites. *Toxicology*, 264, 171-178
- Köhlerová, R.; Štětina, R. (2003): The repair of DNA damage induced in human peripheral lymphocytes with styrene oxide. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 46, 95-100
- Koskinen, M.; Vodickova, L.; Vodicka, P.; Warner, S.C.; Hemminki, K. (2001): Kinetics of formation of specific styrene oxide adducts in double-stranded DNA. *Chemico-Biological Interactions*, 138, 111-124
- Laffon, B.; Pávaro, E.; Méndez, J. (2002): DNA damage and repair in human leukocytes exposed to styrene-7,8-oxide measured by the comet assay. *Toxicology Letters*, 126, 61-68
- Lijinsky, W. (1986): Rat and mouse forestomach tumors induced by chronic oral administration of styrene oxide. *Journal of the National Cancer Institute*, 77, 471-476
- OEHHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment (1992): EXPEDITED CANCER POTENCY VALUES AND PROPOSED REGULATORY LEVELS FOR CERTAIN PROPOSITION 65 CARCINOGENS, California Environmental Protection Agency, Reproductive and Cancer Hazard Assessment Section.
<http://www.oehha.ca.gov/prop65/pdf/expcancer.pdf>
- Otteneder, M.; Lutz, U.; Lutz, W.K. (2002): DNA adducts of styrene-7,8-oxide in target and non-target organs for tumor induction in rat and mouse after repeated inhalation exposure to styrene. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 500, 111-116
- Schneider, K.; Schuhmacher-Wolz, U.; Oltmanns, J.; Hassauer, M. (2002): Klassierung krebserzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentration im Abgas nach der Nr. 5.2.7.1.1 der TA Luft-Novelle (Entwurf). UBA-Berichte 3/02, Umweltbundesamt Berlin, Erich Schmidt Verlag Berlin

3.21 o-Toluidin

3.21.1 Identifikation

Synonyme: 2-Aminotoluol, 2-Methylanilin, 1-Amino-2-methylbenzol, o-Toluidin

CAS-Nr.: 95-53-4

3.21.2 Einstufungen

EU: (harmonisiert) Carc.1B (ECHA, 2015)

3.21.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft nach Schneider et al. (2002)

Basisstudie(n)

Der Zuordnung der Wirkungsklasse lagen tierexperimentelle Studien (NCI, 1979) zugrunde. Es lagen keine Bewertungen anderer Gremien vor.

Qualität

Eine explizite Diskussion zur Studienqualität liegt nicht vor; jedoch wurden keine relevanten Mängel dokumentiert. Die Extrapolationsmethode entsprach dem mechanistischen Verständnis.

Aussagen zum Wirkprinzip

o-Toluidin wurde als schwaches Mutagen mit klastogenen Eigenschaften eingeordnet. In Säugersystemen wurden Aneuploidien gefunden. Neben einer direkten Interaktion mit der DNA wurden oxidative Schädigungen diskutiert (Schneider, et al., 2002).

Wirkungsklasse (bisher)

o-Toluidin wurde der Wirkungsklasse III zugeordnet.

3.21.4 Neue Bewertungen

Ergebnisse neuer Bewertungen

In einer neueren Bewertung durch den **AGS** (2010) wurden die gleichen tierexperimentellen Studien (NCI, 1979) zugrunde gelegt. Daneben erfolgte eine umfangreiche Berichterstattung und Diskussion zu epidemiologischen Studien (Markowitz und Levin, 2004; Ott und Langner, 1983; Rubino, et al., 1982; Sorahan, et al., 2000; Stasik, 1988; Ward, et al., 1991; Ward, et al., 1996). Es wurde berichtet, dass bei der IARC eine Umstufung in Krebskategorie I vorgesehen sei (Baan, et al., 2008).

Wegen unzureichend qualifizierter Expositionsdaten wurde eine quantitative Bewertung auf Basis der epidemiologischen Daten abgelehnt. Die entsprechenden Abschätzungen wurden als eine relevante Risikoüberschätzung eingeordnet. Aus diesem Grund wurde zunächst eine Ableitung auf Basis der tierexperimentellen Daten vorgenommen. Es bestand dann jedoch die Unsicherheit, dass die tierexperimentelle Datenbasis

möglicherweise zu einer relevanten Unterschätzung des Krebsrisikos führen könnte. Im Leitfaden für die Bewertung krebserzeugender Stoffe des AGS wurde deshalb o-Toluidin als Beispiel angeführt für Substanzen, bei denen keine Quantifizierung des Krebsrisikos möglich ist (mögliche Risikounterschätzung mit qualifizierten tierexperimentellen Daten; mögliche Risikoüberschätzung mit wenig qualifizierten Humandaten, die jedoch zur Besorgnis Anlass geben) (AGS, 2013).

Eine ältere, jedoch bisher nicht berücksichtigte Bewertung von o-Toluidin liegt durch die **U.S. EPA** (1999) vor und basiert auf einer Oralstudie von Hecht et al. (1982). Sie führt (nach Pfad-zu-Pfad-Extrapolation) zu einem unit risk von $6,9 \times 10^{-5}$ / $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Die Basisstudie wurde in der Bewertung den NCI-Studien vorgezogen, weil sie zu einer höheren (vorsichtigeren) Risikoeinschätzung führte.

Es liegt eine aktuelle Bewertung von **WHO** (IARC Monographs, 100F) vor (IARC, 2012), die das kanzerogene Potenzial von o-Toluidin bestätigte (Gruppe 1, IARC), jedoch keine quantitative Risikobewertung enthält. Die Bewertung entspricht der bereits bei AGS (2010) dokumentierten IARC-Bewertung nach Baan et al. (2008), enthält jedoch zusätzliche neuere Bewertungen (vgl. Abschnitt 4).

English et al. (2012) versuchten in einer neueren Risikoabschätzung, eine vertretbare Gesamtbelastung an o-Toluidin im Trinkwasser festzulegen. Sie griffen dabei auf tierexperimentelle Daten zurück und extrapolierten auf diese Weise ein Krebsrisiko von 10^{-5} für den Menschen. Nachdem jedoch die tierexperimentellen Daten das Risiko möglicherweise relevant unterschätzen (vgl. auch Abschnitt 5.2), kann diese Studie nicht zum Ausgangspunkt einer Überprüfung des unit risk bzw. der Wirkungsklasse herangezogen werden.

Resultierende Wirkungsklasse

Keine Wirkungsklasse auf Basis der AGS-Bewertung möglich.

3.21.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung)

Humandaten

Es liegt eine aktuelle Risikoabschätzung bei Exposition gegenüber o-Toluidin in der Gummiindustrie vor (Hanley, et al., 2012), in der jedoch in der Diskussion betont wird: *„The impact of workers' exposure to any of these chemicals cannot be determined independently because of concurrent exposures....Thus, the ability to definitively distinguish the causative agent is not possible with this cohort.“*

Carreón et al. (2010) führten eine Reanalyse der Expositionsdaten zu dem bereits früher von Ward et al. untersuchten Kollektiv durch und erhielten vergleichbare Expositionshöhen und ein erhöhtes Risiko für Blasenkrebs. Wiederum ist eine isolierte Zuordnung zu o-Toluidin nicht möglich; ferner waren die sich ergebenden Fallzahlen für Blasenkrebs zu gering, um daraus quantitative Schlussfolgerungen zu ziehen (nicht signifikant erhöhte Standardmortalitätsraten mit sehr großem Vertrauensintervall).

Carreón et al. (2014) führten jedoch noch eine weitere Kohortenstudie durch, die auf einer größeren Anzahl von exponierten Arbeitern aus der Gummiindustrie (n=1875) beruhte. Hier konnte wiederum eine erhöhte Standardinzidenzrate für Blasenkrebs gezeigt werden, mit signifikantem Befund für kumulierte Exposition, wobei das Rauchen nur für 8% der Blasenkrebsfälle als maßgeblich gelten konnte. Es besteht wiederum die Problematik der eindeutigen kausalen Zuordnung zu o-Toluidin. Die Autoren erachten es jedoch für wahrscheinlich, dass diese Substanz maßgeblich für das Krebsgeschehen angenommen werden muss.

In einer Untersuchung an insgesamt 2160 Arbeitern einer britischen Fabrik zur Herstellung von Chemikalien für die Gummiindustrie (Sorahan, et al., 2000) war sowohl die Standardmortalitäts- wie auch die -inzidenzrate für Harnblasenkrebs in allen betrachteten Subkohorten mit insgesamt 605 Personen, die gegenüber 2-Merkaptobenzothiazol, Anilin, o-Toluidin oder Phenyl-β-Naphthylamin exponiert waren, signifikant erhöht. In der o-Toluidingruppe traten 3 Fälle unter 53 Beschäftigten auf (SIR 7,0, 95 % C.I. 1,4 - 20,4), wobei alle Erkrankten auch Kontakt mit zumindest einem der anderen Stoffe hatten. Die Poissonregression lieferte Hinweise auf eine mögliche Expositions-Wirkungsbeziehung im Hinblick auf die Dauer der Exposition gegenüber o-Toluidin und einen stärkeren derartigen Zusammenhang für Phenyl-β-Naphthylamin. In einem „Follow-up“ (Sorahan, 2008) war unter den 611 betrachteten Arbeitern die Zahl an Todesfällen infolge Harnblasenkrebs insgesamt von 9 auf 11 gestiegen (SMR: 278, 95 % C.I. 139-497), die der daran Erkrankten insgesamt von 30 auf 56 (SIR: 214, 95 % C.I. 127 - 337). In der Poisson-Regression zeigte sich ein signifikanter positiver Trend für Harnblasenkrebs in Zusammenhang mit der kumulativen Exposition nur für o-Toluidin, nicht aber für Phenyl-β-Naphthylamin oder 2-Merkaptobenzo-thiazol. Die Autoren schließen daraus, dass das Auftreten von Harnblasenkrebs unter den Beschäftigten zumindest zum Teil auf die Exposition gegenüber o-Toluidin selbst zurückgeht und die Herstellung von 2-Merkaptobenzothiazol sowie die Exposition gegenüber Phenyl-β-Naphthylamin ebenfalls eine Rolle spielen könnten.

Genotoxizität

Eine neuere Arbeit von Nauwelaers et al. (2011) zeigt anhand einer DNA-Bindungsstudie, dass tierexperimentelle Daten vermutlich das Krebsrisiko für den Menschen deutlich unterschätzen.

3.21.6 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Es ergibt sich die Frage, ob die bestehende Wirkungsklasse (WK III) nach Schneider et al. (2002) beibehalten oder ob die Bewertung nach den Überlegungen des AGS (maßgebliche Besorgnis der Risikounterschätzung auf Basis der tierexperimentellen Daten) ausgesetzt werden soll. Es ist aber auch möglich, eine höhere Wirkungsklasse zuzuordnen: Eine Konkretisierung, ob eine WK I oder WK II nötig ist,

ist aufgrund von Risikoberechnungen allerdings nicht möglich. O-Toluidin ist demnach zumindest in die Klasse II zu gruppieren (vgl. Abschnitt 9).

3.21.7 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Es wird vorgeschlagen, vorläufig o-Toluidin der Wirkungsklasse II zuzuordnen und eine Defaultannahme zu etablieren, wie vorzugehen ist, wenn keine Wirkungsklasse mit hinreichender Sicherheit zugeordnet werden kann.

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
Bewertung (2002)			
Tierexperimentelle Daten (NCI, 1979)			$1,4-3,3 \times 10^{-6}$
Aktualisierte Bewertung (2014/2015)			
EPA (1999), Pfad-zu-Pfad, kein scaling; Tierexperimente, provisorisch		$6,9 \times 10^{-5}$	
English et al., (2012); Tierexperimente, oral			$4,7 \times 10^{-6}$
AGS (2010)	Keine Ausweisung einer Wirkungsklasse möglich		

3.21.8 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt. Die Teilnehmer stellen fest, dass eine Klassierung in die WK III eine Risikounterschätzung beinhaltet. Eine Konkretisierung, ob eine WK I oder WK II nötig ist, ist aufgrund von Risikoberechnungen allerdings nicht möglich. O-Toluidin ist zumindest in die Klasse II zu gruppieren. Soweit der vom Fachgespräch Wirkungsfragen dem LAI vorgelegten Vorschlag, eingestufte aber nicht quantifizierbare Stoffe generell in die WK I zu gruppieren, beschlossen wird, wäre o-Toluidin dieser Klasse zuzuordnen.

3.21.9 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2010): Positionspapier des AK CM im UAI: ERB-Begründung o-Toluidin (Stand: 20.12.2010), unveröffentlichte Entwurfsfassung

- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2013): Leitfaden zur Quantifizierung stoffspezifischer Expositions-Risiko-Beziehungen und von Risikokonzentrationen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz, (Anlage 3 zu TRGS 910). Version N10, Stand: 15.09.2013, Ausarbeitung durch den Arbeitskreis Risikoableitung im UA III des AGS. <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-910.html>
- Baan, R.; Straif, K.; Grosse, Y.; Secretan, B.; El Ghissassi, F.; Bouvard, V.; Benbrahim-Tallaa, L.; Cogliano, V. (2008): Carcinogenicity of some aromatic amines, organic dyes, and related exposures. Special Report: Policy. *The Lancet Oncology*, 9, 322-323
- Carreón, T.; Hein, M.J.; Hanley, K.W.; Viet, S.M.; Ruder, A.M. (2014): Bladder cancer incidence among workers exposed to *o*-toluidine, aniline and nitrobenzene at a rubber chemical manufacturing plant. *Occupational and Environmental Medicine*, 71, 175-182
- Carreón, T.; Hein, M.J.; Viet, S.M.; Hanley, K.W.; Ruder, A.M.; Ward, E.M. (2010): Increased bladder cancer risk among workers exposed to *o*-toluidine and aniline: a reanalysis. *Occupational and Environmental Medicine*, 67, 348-350
- ECHA, European Chemicals Agency (2015): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>
- English, J.C.; Bhat, V.S.; Ball, G.L.; McLellan, C.J. (2012): Establishing a total allowable concentration of *o*-toluidine in drinking water incorporating early lifestage exposure and susceptibility. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 64, 269-284
- EPA, Environmental Protection Agency (1999): Revised Risk Assessment for the Air Characteristic Study. Volume II Technical Background Document. EPA 530-R-99-019b. November 1999, Office of Solid Waste, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. <http://www.epa.gov/osw/hazard/wastetypes/wasteid/downloads/r99019b.pdf>
- Hanley, K.W.; Viet, S.M.; Hein, M.J.; Carreón, T.; Ruder, A.M. (2012): Exposure to *o*-toluidine, aniline, and nitrobenzene in a rubber chemical manufacturing plant: a retrospective exposure assessment update. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 9, 478-490
- Hecht, S.S.; El-Bayoumy, K.; Rivenson, A.; Fiala, E. (1982): Comparative carcinogenicity of *o*-toluidine hydrochloride and *o*-nitrosotoluene in F-344 rats. *Cancer Letters*, 16, 103-108
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2012): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 100F. A Review of Human Carcinogens. Chemical Agents and Related Occupations WHO, World Health Organization, Lyon, France
- Markowitz, S.B.; Levin, K. (2004): Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 46, 154-160
- Nauwelaers, G.; Bessette, E.E.; Gu, D.; Tang, Y.; Rageul, J.; Fessard, V.; Yuan, J.M.; Yu, M.C.; Langouet, S.; Turesky, R.J. (2011): DNA adduct formation of 4-aminobiphenyl and

heterocyclic aromatic amines in human hepatocytes. *Chemical Research in Toxicology*, 24, 913-925

NCI, National Cancer Institute (1979): Bioassay of o-Toluidine Hydrochloride for Possible Carcinogenicity. TR 153, Washington DC

Ott, M.G.; Langner, R.R. (1983): A mortality survey of men engaged in the manufacture of organic dyes. *Journal of Occupational Medicine*, 25, 763-768

Rubino, G.F.; Scansetti, G.; Piolatto, G.; Pira, E. (1982): The carcinogenic effect of aromatic amines: an epidemiological study on the role of o-toluidine and 4,4'-methylene bis (2-methylaniline) in inducing bladder cancer in man. *Environmental Research*, 27, 241-254

Schneider, K.; Schuhmacher-Wolz, U.; Oltmanns, J.; Hassauer, M. (2002): Klassierung krebserzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentration im Abgas nach der Nr. 5.2.7.1.1 der TA Luft-Novelle (Entwurf). UBA-Berichte 3/02, Umweltbundesamt Berlin, Erich Schmidt Verlag Berlin

Sorahan, T.; Hamilton, L.; Jackson, J.R. (2000): A further cohort study of workers employed at a factory manufacturing chemicals for the rubber industry, with special reference to the chemicals 2-mercaptobenzothiazole (MBT), aniline, phenyl- β -naphthylamine and o-toluidine. *Occupational and Environmental Medicine*, 57, 106-115

Stasik, M.J. (1988): Carcinomas of the urinary bladder in a 4-chloro-o-toluidine cohort. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 60, 21-24

Ward, E.; Carpenter, A.; Markowitz, S.; Roberts, D.; Halperin, W. (1991): Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline. *Journal of the National Cancer Institute*, 83, 501-506

Ward, E.M.; Sabbioni, G.; DeBord, D.G.; Teass, A.W.; Brown, K.K.; Talaska, G.G.; Roberts, D.R.; Ruder, A.M.; Streicher, R.P. (1996): Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. *Journal of the National Cancer Institute*, 88, 1046-1052

3.22 Trichlorethen

3.22.1 Stoffidentifikation

Trichlorethylen

Synonyme: Trichlorethen, Trichloräthylen, 1,1,2-Trichlorethylene, 1,1-Dichlor-2-chlorethylen

3.22.2 Einstufungen

EU: (harmonisiert) Carc. 1B, Muta. 2 (ECHA, 2015)

3.22.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft nach Schneider et al. (2002)

Basisstudie(n)

Die Einstufung basierte auf tierexperimentellen Studien von Maltoni et al. (1986) und enthielt in der Größenordnung übereinstimmende Bewertungen von Fisher und Allen (1993) und WHO (1996).

Qualität

Die vorliegenden Krebsrisikobewertungen wurden mit „UR-“ bewertet.

Aussagen zum Wirkprinzip

Die Beteiligung nicht-genotoxischer Mechanismen (Sublinearität) und die Beteiligung des glutathion-abhängigen Metabolismus wurden diskutiert.

Wirkungsklasse (bisher)

Die ermittelten Risiken lagen bei $0,19 - 8,89 \times 10^{-7} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ und führten zu einer Zuordnung in WK III.

3.22.4 Neue Bewertungen

Ergebnisse neuer Bewertungen

Es liegen aktuelle Bewertungen der IARC (2013), des NTP (2011; 2014) und der U.S.EPA (2011) vor, die jeweils die Nephrotoxizität als zentralen Endpunkt für das Krebsrisiko bei Trichlorethylen bewerten. IARC und NTP führen keine quantitative Bewertung mit unit risk Ableitung durch. EPA verwendet eine lineare Risikoextrapolation und erhält auf Basis einer epidemiologischen Studie von Charbotel et al. (2006) ein unit risk für Nierenkrebs von unit risk $1,02 \times 10^{-6} / \mu\text{g}/\text{m}^3$. Nach anderen Quellen EPA/IRIS (2010) wird auf gleicher Basis ein unit risk von $4,8 \times 10^{-6}$ für die Allgemeinbevölkerung (ebenfalls bei linearer Extrapolation) genannt.

In einer Bewertung des AGS (2008) zu Trichlorethylen am Arbeitsplatz wurde eine sublineare Expositions-Risiko-Beziehung aus epidemiologischen Daten für Nierenkrebs als entscheidende Krebslokalisierung entwickelt. Die Schwelle für Nephrotoxizität wurde

mit 6 ppm (33 mg/m³) beim beruflichen Kollektiv identifiziert. Darunter wurde eine flache Dosis-Wirkungsbeziehung festgestellt mit einem Zusatzrisiko von 4:1.000 bei 11 ppm, bei einem Risiko von 4:10.000 bei 6 ppm (33 mg/m³) und bei einem Risiko von 4:100.000 bei 0,6 ppm. Zwischen 6 ppm und dem Ursprung wurde eine lineare Expositions-Risiko-Beziehung angenommen.

ECHA/RAC (2014) übernehmen die Risikoabschätzung von AGS (2008) und transformieren diese auf die Allgemeinbevölkerung.

Resultierende Wirkungsklasse

Das unit risk der EPA (2011) führt zu einem unit risk von $1,02- 4,8 \times 10^{-6}$ / $\mu\text{g}/\text{m}^3$, obwohl dort eine lineare Extrapolation vorgenommen wurde (die nach anderen Bewertungen nicht gerechtfertigt wäre). Es ergibt sich eine Zuordnung zu Wirkungsklasse III.

Nach der Bewertung des AGS (2008) und der ECHA/RAC (2014) liegt das Risiko (bezogen auf berufliche Exposition) bei $1,21 \times 10^{-8}$ / $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Dies würde bei Umrechnung auf die Allgemeinbevölkerung einem Risiko von $6,9 \times 10^{-8}$ entsprechen. Dies wiederum entspricht einer Zuordnung in Wirkungsklasse III.

3.22.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung)

Humandaten

Es liegen mehrere neue epidemiologische Studien und Metaanalysen zum Nierenkrebsrisiko vor.

Tabelle 3-9: Metaanalysen zum Krebsrisiko (Nierenkrebs) für Trichlorethylen

Meta-Analyse	RR	Anmerkungen
(Wartenberg, et al., 2000)	1,7 (95% CI: 1,1-2,7)	Störgrößen (weitere Lösemittelexpositionen) möglich
(Scott und Jinot, 2011)	1,27 (95% CI: 1,13-1,43)	15 Kohorten- und Fall-/Kontrollstudien
(Kelsh, et al., 2010)	1,24 (95% CI: 1,06-1,45)	20 Kohorten- und Fall-/Kontrollstudien
(Karami, et al., 2012)	1,32 (95% CI: 1,17-1,50)	18 Kohorten- und Fall-/Kontrollstudien (nur TCE-Exposition; keine relevante Exposition gegenüber anderem Chlorkohlenwasserstoffen)

Es liegen ferner neuere Studien zur Effektschwelle für Nephrotoxizität in beruflichen Kollektiven vor (Vermeulen, et al., 2012).

Informationen zum Wirkprinzip („mode of action“)

Die neuerlichen Übersichtsarbeiten und Bewertungen der ECHA (2014), des AGS (2008), des NTP (2014), der IARC (2013) und der EPA (2011) enthalten umfangreiche Analysen zum Wirkprinzip, die sich in den entsprechenden Risikoabschätzungen niederschlagen.

3.22.6 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Die vorliegenden aktuellen Risikoabschätzungen für Trichlorethylen basieren auf epidemiologischen Daten und einem ähnlichen Verständnis des vermuteten Wirkprinzips. Sie beziehen sich einheitlich auf Nierenkrebs. Auch wenn Unterschiede in der Risikoextrapolation vorliegen (linear, EPA; sublinear, AGS, ECHA), führen diese einheitlich zu einem unit risk $\ll 10^{-5}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Die Qualität dieser Risikoeinschätzungen ist als gut zu bewerten. Allerdings dürften die neueren Metaanalysen (insbesondere Karami, et al., 2012) in Verbindung mit den neuen Daten zu nephrotoxischen Effekten bei beruflich Exponierten (Vermeulen, et al., 2012) eine weitere Verbesserung der Risikoquantifizierung ermöglichen, die in den genannten Ableitungen nicht aufgegriffen wurde.

3.22.7 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Bei grundsätzlich neuer Basis (Tierexperimentelle Daten: 2002; Epidemiologische Daten: aktuell) bestätigt sich dennoch die zugeordnete Wirkungsklasse WK III für Trichlorethylen auch nach aktueller Datenlage.

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
Bewertung (2002)			
CEL _{min}			$8,89 \times 10^{-7}$
T25			$7,3 \times 10^{-7}$
Unit risk (UR-)			$4,3-0,19 \times 10^{-7}$
Aktualisierte Bewertung (2014/2015)			
EPA (2011)			$1,02- 4,8 \times 10^{-6}$
AGS (2208); RAC (2014)			$6,9 \times 10^{-8}$

3.22.8 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse III der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

3.22.9 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2008): Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz, Arbeitskreis Risikoableitung im Unterausschuss „Gefahrstoffbewertung“ (UA III) des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS). Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund/Berlin/Dresden.

http://www.baua.de/de/Publikationen/Fachbeitraege/Gd34.pdf?__blob=publicationFile&v=5

Charbotel, B.; Fevotte, J.; Hours, M.; Martin, J.L.; Bergeret, A. (2006): Casecontrol study on renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. Part II: Epidemiological aspects. *Annals of Occupational Hygiene*, 50, 777-787

ECHA, European Chemicals Agency (2014): APPLICATION FOR AUTHORISATION: ESTABLISHING A REFERENCE DOSE RESPONSE RELATIONSHIP FOR CARCINOGENICITY OF TRICHLOROETHYLENE. RAC/28/2014/07 rev 2. Final,

http://echa.europa.eu/documents/10162/13641/carcinogenicity_dose_response_tce_en.pdf

ECHA, European Chemicals Agency (2015): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>

EPA, Environmental Protection Agency (2011): Toxicological Review of Trichloroethylene (CAS No. 79-01-6). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS), September 2011, <http://www.epa.gov/iris/supdocs/0199index.html>

Fisher, J.W.; Allen, B.C. (1993): Evaluating the risk of liver cancer in humans exposed to trichloroethylene using physiological models. *Risk Analysis*, 13, 87-95

HSIA, Halogenated Solvents Industry Alliance, Inc. (2010): Toxicological Review of Trichloroethylene (TCE) in Support of the IRIS Database (draft of October 2009), Comments Submitted by HSIA for Consideration by the EPA Chartered Science Advisory Board in Connection with the Quality Review (December 15, 2010) of the TCE Panel's Draft Review of the Draft IRIS Toxicological Assessment. Submitted by: Paul H. Dugard. [http://yosemite.epa.gov/sab/sabproduct.nsf/1707EC708A638BC7852577F500503B3F/\\$File/Comments+of+Paul+H.+Dugard.pdf](http://yosemite.epa.gov/sab/sabproduct.nsf/1707EC708A638BC7852577F500503B3F/$File/Comments+of+Paul+H.+Dugard.pdf)

IARC, International Agency for Research on Cancer (2013): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 106. Trichloroethylene, Tetrachloroethylene and Some Other Chlorinated Agents, WHO, World Health Organization, Lyon, France. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol106/index.php>

Karami, S.; Lan, Q.; Rothman, N.; Stewart, P.A.; Lee, K.M.; Vermeulen, R.; Moore, L.E. (2012): Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer risk: a meta-analysis. *Occupational and Environmental Medicine*, 69, 858-867

- Kelsh, M.A.; Alexander, D.D.; Mink, P.J.; Mandel, J.H. (2010): Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer: a meta-analysis. *Epidemiology*, 21, 95-102
- Maltoni, C.; Lefemine, G.; Cotti, G. (1986): Experimental research on trichloroethylene carcinogenesis. In: Maltoni, C. Mehlman, M.A., Archives of Research on Industrial Carcinogenesis, Vol. V, Princeton Scientific Publishers Inc. Princeton NJ, 1-115
- NTP, National Toxicology Program (2011): 12th Report on Carcinogens (RoC). Trichloroethylene, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service
- NTP, National Toxicology Program (2014): Peer-Review Draft: Report on Carcinogens Monograph on Trichloroethylene, U.S. Department of Health and Human Services
- Schneider, K.; Schuhmacher-Wolz, U.; Oltmanns, J.; Hassauer, M. (2002): Klassierung krebserzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentration im Abgas nach der Nr. 5.2.7.1.1 der TA Luft-Novelle (Entwurf). UBA-Berichte 3/02, Umweltbundesamt Berlin, Erich Schmidt Verlag Berlin
- Scott, C.S.; Jinot, J. (2011): Trichloroethylene and cancer: systematic and quantitative review of epidemiologic evidence for identifying hazards. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8, 4238-4272
- Vermeulen, R.; Zhang, L.; Spierenburg, A.; Tang, X.; Bonventre, J.V.; Reiss, B.; Shen, M.; Smith, M.T.; Qiu, C.; Ge, Y.; Ji, Z.; Xiong, J.; He, J.; Hao, Z.; Liu, S.; Xie, Y.; Yue, F.; Guo, W.; Purdue, M.; Beane Freeman, L.E.; Sabbisetti, V.; Li, L.; Huang, H.; Rothman, N.; Lan, Q. (2012): Elevated urinary levels of kidney injury molecule-1 among Chinese factory workers exposed to trichloroethylene. *Carcinogenesis*, 33, 1538-1541
- Wartenberg, D.; Reyner, D.; Siegel-Scott, C. (2000): Trichloroethylene and cancer: epidemiologic evidence. *Environmental Health Perspectives*, 108 Suppl 2, 161-176
- WHO, World Health Organization (1996): Updating and Revision of the Air Quality Guidelines for Europe. Report on a WHO Working Group on Volatile Organic Compounds. EUR/HFA target 21, Brussels Belgium 2-6 Oct. 1995

3.23 Trichlortoluol

3.23.1 Stoffidentität

α,α,α -Trichlortoluol, Benzotrichlorid, CAS-Nr. 98-07-7

3.23.2 Einstufungen

EU: (harmonisiert) Carc. 1B (ECHA, 2014)

MAK-Liste: Kanz Kat 2 (DFG, 2014)

MAK-Liste, α -Chlortoluole: Gemisch aus α -Chlortoluol [100-44-7], α,α -Dichlortoluol [98-87-3], α,α,α -Trichlortoluol [98-07-7] und Benzoylchlorid [98-88-4]:

Kanz Kat. 1 (DFG, 2014)

Hinweis: Benzotrichlorid reagiert bei 20 °C binnen weniger Minuten vollständig mit Wasser zu Benzoesäure und Chlorwasserstoff. Jede Emission von Benzotrichlorid in die Luft wird somit durch die Luftfeuchtigkeit beeinflusst und führt zur Bildung der genannten Hydrolyseprodukte (OECD, 2004). Diese sind hinsichtlich kanzerogener oder mutagener Wirkungen nicht eingestuft.

3.23.3 Einstufung durch LAI

Es liegt ein Klassierungsvorschlag vonseiten des LANUV zur Klassierung von Benzotrichlorid in die Wirkungsklasse II vor (LANUV, 2007).

Dieser Klassierungsvorschlag basiert auf den Befunden einer Studie von Fukuda (1978) mit oraler Verabreichung (mittels Schlundsonde) von Benzotrichlorid an Mäuse. Es wurde ausgehend von der niedrigsten Dosis mit signifikanter Wirkung hinsichtlich einer erhöhten Inzidenz von Lungentumoren eine T25 abgeleitet. Demnach lag die niedrigste Dosis, bei der eine signifikant erhöhte Tumorzinzidenz (Lungenadenokarzinome, Inzidenz 24 %) beobachtet wurde, bei 1,6 mg/(kg KG x d) (Diese Dosis ergibt sich aus den Angaben einer Verabreichung 2 x wöchentlich über 25 Wochen von 17 mg/Tier unter Annahme eines Körpergewichts von 0,03 kg). Bei Berücksichtigung eines Scalingfaktors von 7 zur Extrapolation der Befunde an Mäusen auf den Menschen ergibt sich daraus mit einem Körpergewicht von 70 kg und einem Atemvolumen von 20 m³/d für den Menschen:

$$hT25 = \frac{1,6 \text{ mg} \times 70 \text{ kg KG} \times \text{d}}{\text{kg KG} \times \text{d} \times 7 \times 20 \text{ m}^3} = 0,83 \text{ mg/m}^3$$

bzw. eine kanzerogene Potenz von $3,0 \times 10^{-4}$ pro $\mu\text{g/m}^3$ (LANUV, 2007).

Basisstudie(n)

Als Basisstudie dienen Befunde einer Tierstudie (Fukuda, et al., 1978). In dieser Untersuchung erhielten je 40 weibliche ICR-Mäuse 0, 0,043, 0,17, 0,7 bzw. 2,7 mg Benzotrichlorid/Tier an 2 d/Woche per Schlundsonde für insgesamt 25 Wochen ver-

abreicht. 18 Monate nach Beginn der Exposition wurden die überlebenden Tiere getötet. Bei den beiden höchsten Dosierungen war die Mortalität deutlich erhöht und erreichte 50 % nach 16,5 Monaten (Dosisgruppe 0,7 mg/Tier) bzw. 6,5 Monaten (Dosisgruppe 2,7 mg/Tier).

Es zeigte sich eine dosisabhängige Zunahme der Gesamtzahl maligner Tumoren sowie von Plattenepithelkarzinomen des Magens und Adenokarzinomen der Lunge, in der höchsten Dosierung traten auch signifikant häufiger Thymome auf (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Tumorzinzidenzen bei Mäusen nach oraler Exposition gegenüber Benzotrlichlorid (Fukuda, et al., 1978)

Tumorlokalisation	Dosis in mg/Tier				
	0	0,043	0,17	0,7	2,7
Maligne Tumoren insgesamt	0/35	2/37	11/38	28/40	27/35
Vormagen, Plattenepithelkarzinome	0/35	0/37	2/38	22/40*	24/35*
Lunge, Adenokarzinome	0/35	1/37	9/38*	16/40*	10/35*
Thymome	0/35	0/37	1/38	2/40	7/35*

*: signifikant unterschiedlich gegenüber der unbehandelten Kontrolle

Qualität

Die Krebsrisikoabschätzung des LANUV (2007) basiert auf der Inzidenz von Lungenadenokarzinomen bei weiblichen Mäusen nach oraler Verabreichung der Testsubstanz. Aus den Daten wurde mittels Standardannahmen zu Körpergewicht, Scaling und Atemvolumen eine humanäquivalente T25 und daraus ein Unit Risk abgeleitet. Bei der Berechnung wurden allerdings die nicht lebenslange Exposition der Tiere und die mit 18 Monaten unter 2 Jahren liegende Versuchsdauer nicht berücksichtigt. Dies führt zu einer Unterschätzung des Risikos im Vergleich zur Vorgehensweise gemäß AGS (2013).

Die US EPA hat auf Basis dieser Daten für den Menschen eine Abschätzung der kanzerogenen Potenz in Höhe von $1,3 \times 10^1$ pro mg/(kg KG x d) für den oralen Pfad vorgelegt (Linearized multistage procedure, extra risk), dabei wurde die weniger als lebenslange Exposition der Versuchstiere berücksichtigt (EPA, 2006). Entsprechend vorgenommene Abschätzungen für Plattenepithelkarzinome des Vormagens und für Thymome bei weiblichen Mäusen ergaben mit 6,0 pro mg/(kg KG x d) bzw. 1,4 pro mg/(kg KG x d) niedrigere Risiken. Eine Pfad-zu-Pfad-Übertragung auf inhalative Exposition wurde von der EPA nicht vorgenommen.

Die wesentlichen Unsicherheiten in der Abschätzung ergeben sich aus der nicht um die Expositions- und Versuchsdauer korrigierte Berechnung sowie aus der Pfad-zu-Pfad-Übertragung. Allerdings sprechen der wahrscheinliche Wirkmechanismus (direkte genotoxische Wirkung) und das Auftreten systemischer Tumoren dafür, dass von einer kanzerogenen Wirkung prinzipiell unabhängig vom Aufnahmepfad auszugehen

ist. Die vom LANUV (2007) abgeleitete Expositions-Risikobeziehung (ERB) wird somit als "unsicher, jedoch ausreichend für eine Wirkungsklassenzuordnung" bewertet.

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass eine Korrektur wegen der nicht lebenslangen Exposition und Gesamtbeobachtungszeit (25 Wochen/104 Wochen x 18 Monate/24 Monate) zu einer höheren Abschätzung der kanzerogenen Potenz und damit zu einer Klassierung in die Wirkungsklasse I geführt hätte.

Aussagen zum Wirkprinzip

In Untersuchungen an Bakterien und in Säugerzellkulturen *in vitro* wurden mutagene Wirkungen von Benzotrichlorid festgestellt. In nicht nach aktuellen Richtlinien durchgeführten Tests induzierte Benzotrichlorid *in vivo* Mikrokerne in Knochenmarkzellen von Mäusen. Weiterhin wurden nach inhalativer Exposition bei Ratten durch Benzotrichlorid in Knochenmarkzellen Chromosomenaberrationen und in peripheren Lymphozyten Schwesterchromatidaustausche hervorgerufen (OECD, 2004).

Nach Einschätzung der MAK-Kommission sind alle bisher vorgelegten epidemiologischen Untersuchungen in ihren Ergebnissen weitgehend konsistent und lassen einen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber den als Gemisch in unterschiedlichen Konzentrationen auftretenden Stoffen α -Chlor-, α , α -Dichlor-, α , α , α -Trichlortoluol und Benzoylchlorid und der signifikant erhöhten Mortalität an Krebs der Atemwege deutlich erkennen (Henschler, 1992).

Im Tierversuch wurden nach oraler, dermaler sowie inhalativer Exposition durch Benzotrichlorid Lungentumoren, Hauttumoren, Leukämien und Lymphome hervorgerufen (OECD, 2004).

In einer Untersuchung an A/J-Mäusen konnten in allen nach i.p.-Verabreichung von Benzotrichlorid (18 bzw. 45 mg/ kg KG, 3 x wöchentlich, 8 Wochen) entstandenen Lungentumoren ein aktiviertes K-ras-Protoonkogen mit einer GC- zu AT-Transition im Codon 12 des Gens nachgewiesen werden. Dies spricht dafür, dass die kanzerogene Wirkung von Benzotrichlorid auf der durch einen genotoxischen Mechanismus bedingten Aktivierung eines Onkogens beruht (AGS, 1996; You, et al., 1993).

Die genannten Befunde sprechen dafür, dass Benzotrichlorid als genotoxisches Kanzerogen ohne Wirkungsschwelle zu bewerten ist.

Wirkungsklasse

Die Klassierungsgrenzen entsprechen der Vorgehensweise in BMU (2002).

Im Schreiben des LANUV (2007) wird folgende kanzerogene Potenz angegeben²⁴:

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
T25 (Maus) ²⁵		$3,0 \times 10^{-4}$	

Eine Korrektur wegen der nicht lebenslangen Exposition und Gesamtbeobachtungszeit hätte zu einer Klassierung in die Wirkungsklasse I geführt.

3.23.4 Neue Bewertungen

Es liegen keine neuen Bewertungen zur kanzerogenen Wirkstärke vor.

3.23.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung)

Die toxikologische Bewertung der BG Chemie zu Benzotrichlorid (1990) und eine darauf basierende Zusammenstellung der Befunde (AGS, 1996) berichten von einer in Japan durchgeführten Inhalationsstudie mit Benzotrichlorid an Mäusen. Diese Studie wird weder von der US EPA noch vom LANUV zitiert bzw. zur Quantifizierung des Krebsrisikos berücksichtigt.

Humandaten

Es liegen keine neueren bewertungsrelevanten Angaben vor.

Tierexperimentelle Daten

Durchführung und Ergebnisse der oben genannten, in Japan durchgeführten Inhalationsstudie (Fukuda and Takemoto, 1984; Fukuda and Takemoto, 1985) wurden von der BG Chemie (1990) sowie im Bundesarbeitsblatt (AGS, 1996) berichtet:

Demnach wurden in dieser chronischen Inhalationsstudie je 50 weibliche Sprague-Dawley-Ratten und 50 weibliche ICR-Mäuse pro Gruppe 6 h/d, 5 d/w über insgesamt 104 Wochen exponiert und in der 107. Woche getötet. Die Konzentrationen lagen bei 0, 0,1, 0,4, 1,0 (nur bei Ratten) und 2,0 ppm, entsprechend 0, 0,8, 3,2,

²⁴ Vom LANUV wird außerdem eine Zuordnung in dieselbe Wirkungsklasse aufgrund einer CEL_{min} -Abschätzung vorgenommen. Da diese Methodik im Rahmen der hier anstehenden Bewertungen nicht mehr eingesetzt wird, ist diese Abschätzung nicht in die Tabelle aufgenommen worden.

²⁵ In der Tabelle im Schreiben des LANUV steht als Angabe auf Basis des T25 ein Wert von $1,3 \times 10^{-4}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ und von $3,0 \times 10^{-4}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ auf Basis des CEL_{min} , dabei wurden die nach beiden Verfahren berechneten Werte, wie aus dem Text des Schreibens hervorgeht, in der Tabelle vertauscht.

8,1 bzw. 16,2 mg/m³. Wegen der stark erhöhten Mortalität wurde die höchste Konzentration (2 ppm) zwischen der 10. und 20. Versuchswoche auf 1,6 ppm, nach der 20. Woche auf 1 ppm herabgesetzt und in der 25. Woche bei den Ratten abgebrochen. Auch bei den Tieren der 0,4- und der 1 ppm-Gruppe war die Mortalität gegenüber den Kontrollen noch signifikant erhöht; bei 2 ppm starben alle Ratten und Mäuse innerhalb von 39 bzw. 45 Wochen.

In beiden Spezies wurden vermehrt Tumoren beobachtet. Dabei zeigte die Tumorzidenzen im Atemtrakt der Ratten eine deutliche Dosisabhängigkeit. Bei Mäusen wurde das Maximum der Tumorzidenz bereits bei der niedrigsten Konzentration von 0,1 ppm erreicht (Tabelle 3-11). Sowohl die geringere Tumorraten bei Ratten der 2-ppm-Gruppe als auch die bei Mäusen ab 0,1 ppm stagnierende Tumorzidenz im Atemtrakt wurden vermutlich durch die stark erhöhte Mortalität und die damit verbundene stark verkürzte Überlebenszeit bedingt. Außer in den Atemwegen wurden auch vermehrt Tumoren des Gehörgangs und der Haut festgestellt (Tabelle 3-12). Da es sich wahrscheinlich um eine Ganzkörper-Exposition der Tiere handelt, muss eine gleichzeitige Aufnahme der Substanz über die Haut angenommen werden. Aufgrund der unvollständigen Darstellung der Versuchsmethodik und der Ergebnisse ist eine umfassende Bewertung dieser Studie jedoch nicht möglich (AGS, 1996).

Tabelle 3-11: Tumorzidenzen im Respirationstrakt von Ratte und Maus nach 104-wöchiger Inhalation von α,α,α -Trichlortoluol (nach Angaben in AGS (1996))

ppm	Tiere mit Tumoren/effektive Tierzahl (%)				
	Atemtrakt	Nasenhöhle	Larynx	Trachea	Lunge
Ratte					
Kontrolle	0/50 (0)	0/50 (0)	0/50 (0)	0/50 (0)	0/50 (0)
0,1	6/50 (12)	2/50 (4)	0/50 (0)	4/50 (8)	0/50 (0)
0,4	38/50 (76)	35/50 (70)	12/50 (24)	9/50 (18)	0/50 (0)
1,0	46/50 (92)	44/50 (88)	16/50 (32)	15/50 (30)	12/50 (24)
2,0	28/43 (65)	21/43 (49)	0/43 (0)	6/43 (14)	15/43 (35)
Maus					
Kontrolle	8/50 (16)	0/50 (0)	0/50 (0)	0/50 (0)	8/50 (16)
0,1	22/50 (44)	0/50 (0)	1/50 (2)	0/50 (0)	22/50 (44)
0,4	23/50 (46)	1/50 (2)	0/50 (0)	0/50 (0)	22/50 (44)
2,0	19/48 (40)	5/48 (10)	0/50 (0)	0/50 (0)	15/48 (31)

Tabelle 3-12: Tumorzinzenzen in anderen Organen von Ratte und Maus nach 104-wöchiger Inhalation von α,α,α - Trichlortoluol (nach Angaben in AGS, 1996)

ppm	Tiere mit Tumoren/effektive Tierzahl (%)								
	Gehörgang				Haut/subkutan				Sonst. Tumoren (Anzahl)
	Karz.	Pap.	Summe	(%)	Karz.	Pap.	Summe	(%)	
Ratte									
Kontr.	0/50	0/50	0/50	(0)	2/50	1/50	3/50	(6)	52
0,1	2/50	0/50	2/50	(4)	2/50	2/50	4/50	(8)	58
0,4	12/50	2/50	14/50	(28)*	17/50	3/50	20/50	(40)*	36
1,0	14/50	3/50	17/50	(34)*	17/50	1/50	18/50	(36)*	20
2,0	0/43	0/43	0/43	(0)	0/43	0/43	0/43	(0)	3
Maus									
Kontr.	0/50	0/50	0/50	(0)	0/50	0/50	0/50	(0)	26
0,1	10/50	0/50	10/50	(20)*	18/50	11/50	29/50	(58)*	16
0,4	3/50	0/50	3/50	(6)	36/50	2/50	38/50	(76)*	6
2,0	0/48	0/48	0/48	(0)	44/48	1/48	45/48	(94)*	11
Karz.: Karzinome; Pap: Papillome, *) P < 0,01 im Vergleich zur Kontrolle									

Es liegen Angaben über weitere in Japan durchgeführte Studien vor, in denen nach Exposition gegenüber Benzotrchlorid über unterschiedliche Pfade ebenfalls kanzerogene Wirkungen beschrieben wurden.

So traten nach 6-monatiger Exposition männlicher Ratten mit 1 ppm (8,11 mg/m³, 6 h/d, 5 d/w) Metaplasien oder Hyperplasien im oberen Respirationstrakt sowie Papillome in der Nasenhöhle auf. Am Ende der 5-monatigen Nachbeobachtungszeit wurden gut- und bösartige Tumoren des Respirationstrakts sowie der Haut und des äußeren Gehörgangs festgestellt. Die 1- bzw. 3-monatige Inhalation hatte keine neoplastischen Veränderungen zur Folge (keine näheren Angaben, BG-Chemie, 1990).

In einem weiteren Versuch wurden 38 bzw. 33 männliche Mäuse zweimal wöchentlich für je 30 Minuten gegenüber α,α,α -Trichlortoluol-Dämpfen (gesättigte Atmosphäre bei Raumtemperatur sowie bei 50 °C) unter statischen Bedingungen ganzkörperexponiert (gemessene Konzentrationen 1,62 bzw. 6,7 ppm, entsprechend 13 bzw. 54 mg/m³). Eine zusätzliche dermale Aufnahme der Substanz ist aufgrund des gewählten Versuchsaufbaus anzunehmen. Die Expositionszeit betrug bei der niedrigen Konzentration 12 Monate und bei der hohen Konzentration 5 Monate; die Nachbeobachtungszeit umfasste weitere 3 bzw. 5 Monate. Die 30 Kontrolltiere wurden nach 12 Monaten getötet. In beiden Versuchsgruppen war die Mortalität stark erhöht: Bei der niedrigen Konzentration waren bis zum 10. Versuchsmonat 10/38 (26 %) und bei der hohen Konzentration bis zum 5. Versuchsmonat 12/33 Tieren (36 %) verendet. Bei Versuchsende wurden bei den gegenüber Trichlortoluol exponierten Tieren

signifikant erhöhte Inzidenzen von Tumoren der Lunge und der Haut sowie von Lymphomen festgestellt (AGS, 1996).

In mehreren Epikutantests an Mäusen mit Exposition gegenüber unverdünntem oder in Benzol gelöstem Benzotrichlorid entwickelten die Tiere vermehrt Tumoren der Haut sowie in Lunge, und oberem Verdauungstrakt sowie Lymphome. Das beobachtete Tumorspektrum lässt vermuten, dass die Tiere dabei durch Ablecken der Testsubstanz auch oral exponiert worden waren (AGS, 1996).

Im Lungentumor-Induktionstest an A/J-Mäusen traten nach intraperitonealer Verabreichung dosisabhängig vermehrt Lungentumoren auf, außerdem bei der höchsten Dosierung Lymphome und Nierensarkome (AGS, 1996).

Basisstudie(n) zur Beurteilung der kanzerogenen Potenz

Als Basisstudie zur quantitativen Krebsrisikobewertung dient die im vorangehenden Abschnitt referierte Untersuchung an Ratten und Mäusen mit chronischer inhalativer Exposition.

Informationen zum Wirkprinzip („mode of action“)

Genotoxizität

Wie bereits in Abschnitt "Aussagen zum Wirkprinzip" erwähnt, sprechen die Befunde dafür, dass Benzotrichlorid als genotoxisches Kanzerogen ohne Wirkungsschwelle zu bewerten ist.

Nichtgenotoxische Mechanismen

In der beschriebenen chronischen Inhalationsstudie wurden die Tiere vermutlich ganzkörperexponiert. Dies könnte zu einer nicht genauer quantifizierbaren zusätzlichen systemischen Exposition über die Haut geführt haben. Allerdings traten in der Untersuchung in erster Linie Tumoren der oberen bis unteren Atemwege auf. Es erscheint plausibel, diese in erster Linie auf die direkte inhalative Einwirkung zurückzuführen.

Benzotrichlorid hydrolysiert an feuchter Luft, in Lösung und dementsprechend auch bei der Einwirkung auf die Schleimhäute des Atemtrakts rasch unter Bildung von Chlorwasserstoff (HCl); bei vollständiger Hydrolyse entstehen pro Mol Benzotrichlorid 3 Mol HCl und ein Mol Benzoesäure. Aus diesem Grund erscheint die Vermutung plausibel, dass es durch die auf und im Epithelgewebe gebildeten Säuren, in erster Linie Salzsäure, zu einer zytotoxischen Gewebeschädigung kommen und so die Bildung von Tumoren verstärkt werden könnte. Die Datenlage ist jedoch unzureichend, um für eine derartige "Mischexposition" einen Schwellenwert ableiten zu können. Aus diesem Grund erfolgt eine lineare Abschätzung des Krebsrisikos ohne Berücksichtigung eventueller zusätzlicher zytotoxischer Effekte auf die Kanzerogenese.

3.23.6 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Für die Abschätzung der kanzerogenen Potenz werden die Inzidenzen der Tumoren im Atemtrakt von Ratten und Mäusen nach chronischer inhalativer Exposition herangezogen (Tabelle 3-11). Berechnet werden T25, ausgehend von der Tumorinzidenz bei der jeweils eingesetzten Konzentration unter Umrechnen auf kontinuierliche Exposition:

1. Ratte, alle Tumoren des Atemtrakts

Bei den berichteten Tumorinzidenzen (Tabelle 3-11) ist nicht angegeben, ob diese gegenüber der Kontrolle signifikant erhöht waren. Wird die Inzidenz aller Atemtrakttumoren bei der niedrigsten Konzentration zugrunde gelegt, so ergibt sich:

Tumorinzidenz	Kontrolle:	0
	0,1 ppm (0,81 mg/m ³):	6/50 (0,12)

$$T25 = \frac{0,81 \text{ mg} \times 6 \text{ h} \times 5 \text{ d} \times 0,25}{\text{m}^3 \times 24 \text{ h} \times 7 \text{ d} \times (0,12-0)} = 0,30 \text{ mg/m}^3, \text{ entsprechend } 8,3 \times 10^{-4} \text{ pro } \mu\text{g/m}^3.$$

2. Ratte, alle Tumoren des Atemtrakts

Wird die hohe Tumorinzidenz bei der nächsthöheren Konzentration zugrunde gelegt, so ergibt sich:

Tumorinzidenz	Kontrolle:	0
	0,4 ppm (3,24 mg/m ³):	38/50 (0,76)

$$T25 = \frac{3,24 \text{ mg} \times 6 \text{ h} \times 5 \text{ d} \times 0,25}{\text{m}^3 \times 24 \text{ h} \times 7 \text{ d} \times (0,76-0)} = 0,19 \text{ mg/m}^3, \text{ entsprechend } 1,3 \times 10^{-3} \text{ pro } \mu\text{g/m}^3.$$

3. Ratte, Tumoren der Trachea

Wird die Inzidenz der Tracheatumoren bei der niedrigsten Konzentration zugrunde gelegt, so ergibt sich:

Tumorinzidenz	Kontrolle:	0
	0,1 ppm (0,81 mg/m ³):	4/50 (0,08)

$$T25 = \frac{0,81 \text{ mg} \times 6 \text{ h} \times 5 \text{ d} \times 0,25}{\text{m}^3 \times 24 \text{ h} \times 7 \text{ d} \times (0,08-0)} = 0,45 \text{ mg/m}^3, \text{ entsprechend } 5,5 \times 10^{-4} \text{ pro } \mu\text{g/m}^3.$$

4. Ratte, Tumoren der Nasenhöhle

Wird die hohe Tumorinzidenz bei der Konzentration von 0,4 ppm zugrunde gelegt, so ergibt sich:

Tumorinzidenz	Kontrolle:	0
---------------	------------	---

0,4 ppm (3,24 mg/m³): 35/50 (0,70)

$$T25 = \frac{3,24 \text{ mg} \times 6 \text{ h} \times 5 \text{ d} \times 0,25}{\text{m}^3 \times 24 \text{ h} \times 7 \text{ d} \times (0,70-0)} = 0,21 \text{ mg/m}^3, \text{ entsprechend } 1,2 \times 10^{-3} \text{ pro } \mu\text{g/m}^3.$$

5. Maus, alle Tumoren des Atemtrakts bzw. (selbe Inzidenz) Lungentumoren

Bei Mäusen wurde bereits bei der niedrigsten eingesetzten Konzentration von Benzotrchlorid ein Plateau der Tumorzinzidenz erreicht. Wird die Inzidenz der genannten Tumoren bei der niedrigsten Konzentration zugrunde gelegt, so ergibt sich:

Tumorzinzidenz Kontrolle: 8/50 (0,16)

0,1 ppm (0,81 mg/m³): 22/50 (0,44)

$$T25 = \frac{0,81 \text{ mg} \times 6 \text{ h} \times 5 \text{ d} \times 0,25}{\text{m}^3 \times 24 \text{ h} \times 7 \text{ d} \times (0,44-0,16)} = 0,13 \text{ mg/m}^3, \text{ entsprechend } 1,9 \times 10^{-3} \text{ pro } \mu\text{g/m}^3.$$

3.23.7 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g/m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
T25 (gesamter Atemtrakt, Ratte)	$1,3 \times 10^{-3}$ bis	$8,3 \times 10^{-4}$	
T25 (Nasenhöhle, Ratte)	$1,2 \times 10^{-3}$		
T25 (Trachea, Ratte)		$5,5 \times 10^{-4}$	
T25 (Lunge, Maus)	$1,9 \times 10^{-3}$		

Die berechnete kanzerogene Potenz liegt somit in der Gesamtbetrachtung etwas über 1×10^{-3} pro $\mu\text{g/m}^3$. Dies gilt auch für den Mittelwert auf Basis der Potenz hinsichtlich aller Atemtrakttumoren bei der Ratte.

Auch bei Mittelung der T25, die sich aus den jeweils bei der niedrigsten eingesetzten Konzentration bei Ratten und Mäusen beobachteten Tumorzinzidenzen ergeben, resultiert ein Wert über 1×10^{-3} pro $\mu\text{g/m}^3$.

Es wird daher vorgeschlagen, die Substanz in die Wirkungsklasse I einzustufen.

3.23.8 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse I der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

3.23.9 Literatur

- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (1996): TRK für a,a,a-Trichlortoluol. Bundesarbeitsblatt, Heft 9, 59ff
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2013): Leitfaden zur Quantifizierung stoffspezifischer Expositions-Risiko-Beziehungen und von Risikokonzentrationen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz, (Anlage 3 zu TRGS 910). Version N10, Stand: 15.09.2013, Ausarbeitung durch den Arbeitskreis Risikoableitung im UA III des AGS. <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-910.html>
- BG-Chemie, Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie (1990): Toxikologische Bewertung Benzotrichlorid (Nr. 5), Ausgabe 05/90, BG Chemie Heidelberg
- BMU, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (2002): Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft - TA Luft) vom 24. Juli 2002. Gemeinsames Ministerialblatt, 25-29, 511-605
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2014): MAK- und BAT-Werte-Liste 2014. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 50, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim
- ECHA, European Chemicals Agency (2014): Classification and Labelling Inventory: Harmonised Classification - Annex VI of Regulation (EC) No. 1272/2008 (CLP Regulation), <http://clp-inventory.echa.europa.eu>
- EPA, Environmental Protection Agency (2006): Integrated Risk Information System (IRIS). Benzotrichloride (CASRN 98-07-7) (Last revised: 1990), U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. <http://www.epa.gov/iris/subst/0388.htm>. Abfragedatum 05.01.2015
- Fukuda, K.; Matsushita, H.; Takemoto, K. (1978): Carcinogenicity of benzotrichloride by the oral route of administration (J-4774). Proceedings of the 52nd Annual Meeting of the Japanese Industrial Health Association, 516-517
- Fukuda, K.; Takemoto, K. (1984): Inhalation carcinogenicity of benzotrichloride in rats and mice (II). Proceedings of the 57th Annual Meeting of the Japanese Industrial Health Association, 380-381
- Fukuda, K.; Takemoto, K. (1985): Species difference and concentration-effect relationship in cancers induced by inhalation of benzotrichloride (BTC). The 44th General Meeting of the Japanese Cancer Association
- Henschler, D. (1992): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 18. Lfg, DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft VCH Verlag Weinheim
- LANUV, Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen (2007): Stoffzuordnung nach 5.2.7.1.1 TA Luft, hier: Benzylchlorid und Trichlortoluol. Schreiben an die Bezirksregierung Düsseldorf, Recklinghausen

OECD, Organisation for Economic Co-Operation and Development (2004): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 18 (Paris, France, 20-23 April 2004). a,a,a-Trichlorotoluene (Trichloromethylbenzene), <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/indexcasnumb.htm>

You, M.; Wang, Y.; Nash, B.; Stoner, G.D. (1993): K-ras mutations in benzo-trichloride-induced lung tumors of A/J mice. Carcinogenesis, 14, 1247-1249

3.24 Vinylchlorid

3.24.1 Stoffidentifikation

Vinylchlorid

Synonyme: Monochlorethylen, Chlorethen, Chlorethylen

CAS-Nr.:75-01-4

3.24.2 Einstufungen

EU: (harmonisiert) Carc. 1A (ECHA, 2015)

3.24.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft

Basisstudie(n)

Die bisherige Eingruppierung basiert auf einem unit risk der EPA (2000) in Höhe von $8,8 \times 10^{-6}$ / $\mu\text{g}/\text{m}^3$ und auf einem unit risk, das von Chen und Blancato (1989) ermittelt wurde ($6,5 \times 10^{-7}$ bis $1,4 \times 10^{-6}$ / $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Die Bewertung der EPA und von Chen und Blancato nutzten Befunde aus tierexperimentellen Studien (Maltoni, et al., 1984; Maltoni, et al., 1981). Chen und Blancato konzentrierten ihre Abschätzung auf Lebertumoren, während EPA auch andere Tumorlokalisationen einbezogen. Weitere unit risk-Ableitungen lagen vor, wurden jedoch als ungeeigneter eingeordnet.

Qualität

Die Qualität der beiden unter Abschnitt 3.1 aufgeführten unit risk Ableitungen wurde mit „UR plus“ bewertet.

Aussagen zum Wirkprinzip

Ein genotoxisches Wirkprinzip wurde im Vordergrund gesehen.

Wirkungsklasse (bisher)

Vinylchlorid wurde Wirkungsklasse III zugeordnet.

3.24.4 Neue Bewertungen

Eine Bewertung des **AGS** zu Vinylchlorid ist geplant (ERB-Ableitung), wurde jedoch noch zurückgestellt (Stand: Januar, 2015).

Es liegt eine publizierte Bewertung von **EPA/IRIS** vor (EPA, 2015), die keine Veränderung gegenüber hier berücksichtigten Bewertung (EPA, 2000) enthält.

SCOEL führte 2004 eine Bewertung von Vinylchlorid durch und wies für den Arbeitsplatz (1 ppm) ein Angiosarkomrisiko aus von 3×10^{-4} . Dies entspricht einem unit risk von $6,4 \times 10^{-7} / \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Unter **REACH** (Registrierungsdossier zu VC) wurde ein DMEL von $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für die Allgemeinbevölkerung genannt. Der Hintergrund für dessen Ableitung ist nicht eindeutig auszumachen und das zugeordnete Risiko ist nicht sicher zu bestätigen. Üblicherweise wird jedoch von ECHA (RAC) ein Risiko von 10^{-6} für einen DMEL vorgesehen. Trifft dies zu, so entspricht das einem unit risk von $5 \times 10^{-7} / \mu\text{g}/\text{m}^3$.

RIVM (2001) ermittelte ein Risiko von 1:10.000 für eine Lebenszeitexposition gegenüber $3,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Dies würde einem unit risk von $2,8 \times 10^{-5} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ entsprechen. Die Berechnung erfolgt auf Basis einer einfachen linearen Umrechnung der tierexperimentellen Daten von Maltoni et al. ohne Berücksichtigung von PBPK-Modellen und würde nach den bisherigen Maßstäben als „UR-“ bewertet.

3.24.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung)

Bosetti et al. (2003) führten einen Review zum Krebsrisiko durch Vinylchlorid auf Basis epidemiologischer Studien durch und weisen auf ein sehr niedriges Risiko bei beruflicher Exposition hin. Ein unit risk wird nicht ausgewiesen.

Wang et al. (2011) dokumentieren mögliche genotoxische Effekte bei beruflicher Exposition gegenüber VC und leiten darüber einen Arbeitsplatzgrenzwert ab. Es wird jedoch kein Krebsrisiko berechnet.

3.24.6 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Es ergibt sich übereinstimmend ein schwach ausgeprägtes Krebsrisiko (Wirkungsklasse III), ähnlich wie bei der vorhergehenden Bewertung. Bei RIVM ist ein nur marginal höheres Risiko ausgewiesen, das jedoch schlechter qualifiziert ist. Wirkungsklasse III wird beibehalten.

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
Bewertung (2002)			
Chen und Blancato (1989)			$6,5 \times 10^{-7}$ bis $1,4 \times 10^{-6}$
EPA (2000)			$8,8 \times 10^{-6}$
Aktualisierte Bewertung (2014/2015)			

EPA/IRIS (2015)			$8,8 \times 10^{-6}$
SCOEL (2004)			$6,4 \times 10^{-7}$
REACH- Registrierungs-dossier			5×10^{-7}
RIVM (2001)		$2,8 \times 10^{-5}$	

3.24.7 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse III der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

3.24.8 Literatur

Baars, A.J.; Theelen, R.M.C.; Janssen, P.J.C.M.; Hesse (2001): Re-Evaluation of Human-Toxicological Maximum Permissible Risk Levels. RIVM Report 711701 025, RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven, Netherlands

Bosetti, C.; La Vecchia, C.; Lipworth, L.; McLaughlin, J.K. (2003): Occupational exposure to vinyl chloride and cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *European Journal of Cancer Prevention*, 12, 427-430

Chen, C.W.; Blancato, J.N. (1989): Incorporation of biological information in cancer risk assessment: example vinylchloride. *Cell Biology and Toxicology*, 5, 417-444

ECHA, European Chemicals Agency (2015): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>

EPA, Environmental Protection Agency (2000): Toxicological Review of Vinyl Chloride. In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635R-00/004, U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC

EPA, Environmental Protection Agency (2015): Integrated Risk Information System (IRIS), online: <http://www.epa.gov/IRIS/>

Maltoni, C.; Lefemine, G.; Ciliberti, A.; Cotti, G.; Carretti, D. (1984): Experimental Research on Vinyl Chloride Carcinogenesis. Vol. II: Archives of Research on Industrial Carcinogenesis, Princeton Scientific Publishers Inc. Princeton NJ

Maltoni, C.; Lefemine, G.; Ciliberti, A.; Cotti, G.; Carretti, D. (1981): Carcinogenicity bioassays of vinylchloride monomer: A model of risk assessment on an experimental basis. *Environmental Health Perspectives*, 41, 3-31

Wang, W.; Qiu, Y.-L.; Jiao, J.; Liu, J.; Ji, F.; Miao, W.-B.; Zhu, Y.; Xia, Z.-L. (2011): Genotoxicity in vinyl chloride-exposed workers and its implication for occupational exposure limit. *American Journal of Industrial Medicine*, 54, 800-810

3.25 4-Vinyl-1,2-cyclohexen-diepoxid

3.25.1 Stoffidentität

Vinylcyclohexendiepoxid, 4-Vinyl-1,2-cyclohexendiepoxid, 1,2-Epoxy-4-(epoxyethylen)cyclohexan, 7-oxa-3-oxiranylbicyclo[4.1.0]heptane, VCDE

CAS-Nr.: 106-87-6

3.25.2 Einstufungen

EU: (harmonisiert) Carc. 2 (ECHA, 2014a)

MAK-Liste: Kanz Kat 2 (DFG, 2014)

TRGS 905: Kanz Kat 3 nach Richtlinie 67/548/EWG (EWG, 2002) (AGS, 2008),
entsprechend Kanz Kat 2 nach Verordnung (EG) 1272/2008 (EU, 2008)

3.25.3 Bisherige Zuordnung von Wirkungsklassen nach TA Luft

Basisstudie(n)

Als Basisstudie wurde in Schneider et al. (2002) die Kanzerogenitätsstudie des NTP mit dermalen Exposition von Ratten und Mäusen verwendet (Chhabra, et al., 1990; NTP, 1989), wobei die Tumoren in Ovarien von Mäusen als Bewertungsgrundlage dienten. Die so basierte experimentelle T_{25} von 37,8 mg/kg x d, entsprechend einer humanäquivalenten T_{25} in Höhe von 18,9 mg/m³, korreliert mit einer kanzerogenen Potenz von $1,3 \cdot 10^{-5}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$, was zu einem Klassierungsvorschlag in WK II führte. Es wurde auch eine CEL_{\min} -Berechnung durchgeführt. Da bei dieser Methode die niedrigste signifikant erhöhte Tumorzinzidenz gleich 10 % gesetzt wird, der experimentelle Wert aber in diesem Fall ca. 35 % beträgt, führt diese Methode zu einer Risikounterschätzung und wurde nicht berücksichtigt.

Qualität

Die Abschätzung der kanzerogenen Potenz von VCDE bei inhalativer Exposition auf Basis einer Studie mit dermalen Exposition ist mit großen Unsicherheiten behaftet: es wurde eine dermale Resorption von 50 % angenommen. Sollte die dermale Resorption aber den experimentell ermittelten Wert von 30 % nicht übersteigen, ergäbe sich eine höhere kanzerogene Potenz (z.B. bei 30 % Resorption: $2,2 \times 10^{-5}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$), welche aber ebenfalls noch für eine Klassierung in WK II spräche. Weiterhin wurden nur die systemischen Tumoren berücksichtigt. Bei inhalativer Exposition ist aber prinzipiell das Auftreten auch lokaler Tumoren in der Lunge zu vermuten, so dass die Gesamttumorzinzidenz bei Inhalation höher als die in Schneider et al. (2002) als Grundlage der Risikoschätzung verwendete Inzidenz systemischer Tumoren sein könnte.

Aussagen zum Wirkprinzip

Aufgrund der vorliegenden Befunde kann von einer genotoxischen DNA-alkylierenden Wirkung ausgegangen werden. Möglich ist, dass die gleichfalls beobachtete immunsuppressive Wirkung des VCDE an der Tumorentstehung beteiligt ist. Bei der Entstehung von Ovarialtumoren wird auch die Beteiligung von Gonadotropinen diskutiert, infolge der VCDE bedingten Zerstörung der Oozyten kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von Gonadotropinen (Schneider, et al., 2002). Eine Quantifizierung dieser Faktoren ist aber nicht möglich.

Wirkungsklasse (bisher)

WK II

3.25.4 Neue Bewertungen

Eine aktuellere Stoffbewertung von HCN (2008) beinhaltet keine Risikoabschätzung der kanzerogenen Wirkstärke.

Die Substanz ist nach REACH in der EU nicht registriert (ECHA, 2014b).

3.25.5 Aktuelle Daten (nach Neubewertung)

Humandaten

Es liegen keine bewertungsrelevanten Daten vor.

Tierexperimentelle Daten

15-tägige Exposition von Ratten gegenüber 0,57 mmol/kg (ca. 80 mg/kg, intraperitoneal) führten zu keinen Anzeichen von oxidativem Stress in Leber und Ovarien (Devine, et al., 2001).

In einer aktuellen Studie wurden junge weibliche Ratten im Alter von 35-68 Tagen 25-mal gegenüber VCDE intraperitoneal in Dosen von 80 mg/kg x d und 160 mg/kg x d exponiert. Eine weitere Gruppe von jungen erwachsenen Ratten erhielt die gleichen Dosierungen im Alter von 94-119 Tage. Bei den exponierten Jungtieren traten gegenüber der Kontrolle vermehrt benigne Fibroadenome der Mamma auf (Kontrolle: 38 %, Dosisgruppen 83 % und 85 %), bei früherem Auftreten der Tumoren und einer höheren Anzahl von Tumoren pro Tier. Bei den jungen erwachsenen Ratten war keine expositionsbedingt erhöhte Tumorzinzidenz zu beobachten. Dies spricht für eine Beteiligung hormoneller Wirkungen bei der Bildung von Mammatumoren (Wright, et al., 2011). Wegen der intraperitonealen Exposition und der kleinen Gruppengrößen (10-12 Tiere pro Gruppe) können die Befunde nicht für eine quantitative Bewertung herangezogen werden.

3.25.6 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Es wurde keine neue Krebsrisikoquantifizierung durchgeführt, sondern die in Abschnitt 3.25.3 beschriebene Risikoabschätzung übernommen.

3.25.7 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Es wird eine Klassierung in Wirkungsklasse II vorgeschlagen. Dies entspricht der ursprünglichen Klassierung in Schneider et al. (2002). Neue bewertungsrelevante Daten waren nicht verfügbar.

Die Klassierungsgrenzen entsprechen der Vorgehensweise in BMU (2002).

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
Bewertung (2002)			
Eigene T_{25} -Berechnung auf Basis Ovarialtumoren in Mäusen aus NTP (1989)		$1,3 \times 10^{-5}$	
Aktualisierte Bewertung (2014/2015)			
keine neuen Daten			

3.25.8 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse II der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

3.25.9 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2008): Technische Regeln für Gefahrstoffe, TRGS 905. Verzeichnis krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Stoffe, http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-905.html__nnn=true

BMU, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (2002): Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft - TA Luft) vom 24. Juli 2002. *Gemeinsames Ministerialblatt*, 25-29, 511-605

Chhabra, R.S.; Huff, J.; Haseman, J.; Jokinen, M.P.; Hetjmancik, M. (1990): Dermal toxicity and carcinogenicity of 4-vinyl-1-cyclohexene diepoxide in Fischer rats and B6C3F1 mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 14, 752-763

Devine, P.J.; Sipes, I.G.; Hoyer, P.B. (2001): Effect of 4-vinylcyclohexene diepoxide dosing in rats on GSH levels in liver and ovaries. *Toxicological Sciences*, 62, 315-320

- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2014): MAK- und BAT-Werte-Liste 2014. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 50, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim
- ECHA, European Chemicals Agency (2014a): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>
- ECHA, European Chemicals Agency (2014b): Information on Chemicals - Registered Substances, Online: <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>
- EU, Europäische Union (2008): Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006. *Amtsblatt der Europäischen Union*, L 353/1, 1-1355
- EWG, Europäische Wirtschaftsgemeinschaft (2002): Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe vom 27. Dezember 1967 (inl. 8. Änderung und 27. Anpassung) Artikel 1-6 und 22-27 Anhänge II III IV VI und IX Anhang I: (28. Anpassung)
- HCN, Health Council of the Netherlands (2008): Evaluation of the Carcinogenicity and Genotoxicity. 4-Vinylcyclohexene diepoxide. Publ. No. 2008/03OSH, Health Council of the Netherlands, The Hague. <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200803OSH.pdf>
- NTP, National Toxicology Program (1989): Toxicology and Carcinogenesis Studies of 4-Vinyl-1-Cyclohexene Diepoxide in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Dermal Studies). TR 362, U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service
- Schneider, K.; Schuhmacher-Wolz, U.; Oltmanns, J.; Hassauer, M. (2002): Klassierung krebserzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentration im Abgas nach der Nr. 5.2.7.1.1 der TA Luft-Novelle (Entwurf). UBA-Berichte 3/02, Umweltbundesamt Berlin, Erich Schmidt Verlag Berlin
- Wright, L.E.; Frye, J.B.; Lukefahr, A.L.; Marion, S.L.; Hoyer, P.B.; Besselsen, D.G.; Funk, J.L. (2011): 4-Vinylcyclohexene diepoxide (VCD) inhibits mammary epithelial differentiation and induces fibroadenoma formation in female Sprague Dawley rats. *Reproductive Toxicology*, 32, 26-32

4 Neuklassierungen

4.1 Butansulton

4.1.1 Stoffidentität

2,4-Butansulton, 3-Methyl-1,2-oxathiolan 2,2-dioxid

CAS-Nr.: 1121-03-5

4.1.2 Einstufungen

2,4-Butansulton:

EU: keine Einstufung

MAK-Liste: Kanz Kat 2 (DFG, 2014)

Strukturverwandte Substanzen:

1,3-Propansulton:

EU: (harmonisiert) Carc. 1B (ECHA, 2015)

MAK-Liste Kanz Kat 1(DFG, 2014)

1,4-Butansulton:

EU: keine harmonisierte Einstufung,

Notifiziert: Carc. 2 (ECHA, 2015),

MAK-Liste: Kanz Kat 3B (DFG, 2014)

4.1.3 Datenlage zur krebserzeugenden Wirkung

Humandaten/ Epidemiologie

Humanerfahrungen zu 2,4-Butansulton liegen nicht vor.

Für das potentere, ebenfalls direkt alkylierende Karzinogen 1,3-Propansulton fassen Bolt und Golka (2004) Fallberichte von Effekten beruflicher Exposition in einem deutschen Industriearbeiter-Kollektiv zusammen, bei denen mit langen Latenzzeiten folgende Tumoren auftraten: multiformes Glioblastom des Gehirns (auch in Tierversuchen aufgetreten), multiples Myelom, Nierenzellkarzinom sowie mehrere, zum Teil metastasierende Darm- und Rektumkarzinome (Darmtumore auch im Tier beobachtet). Diese Daten wurden in einer weiteren Untersuchung an diesem Kollektiv aktualisiert und Propansulton als „extrem potentes Kanzerogen“ eingeschätzt (Bolt und Golka, 2012): innerhalb der beobachteten Kohorte von 55 exponierten Personen traten bei insgesamt 20 Personen folgende Tumoren auf: Lungenkarzinome, Glioblastome des Gehirns, malignes Schwannom (Nervenscheidentumor), multiples Myelom, Nierenzell-

karzinome sowie Hauttumore und mehrere, zum Teil metastasierende Darm- und Rektumkarzinome.

4.1.4 Tierexperimentelle Daten

2,4-Butansulton

Ein technisches Gemisch aus 70 % 2,4-Butansulton und 30 % 1,4-Butansulton in Erdnussöl verursachte bei subkutaner Exposition in Ratten (je 25 männliche und weibliche Tiere, Einzeldosen 5-50 mg/kg, wöchentlich oder in größeren Abständen, Gesamtdauer 133 Tage, Gesamtdosis 275 mg/kg) lokale Tumoren, wobei 24 Sarkome in männlichen und 23 Sarkome in weiblichen Tieren und je 1 Sarkom in den Kontrollgruppen beobachtet wurden, welche über 700 Tage mit einer Gesamtdosis von 60 mL/kg Erdnussöl behandelt wurden. An der Injektionsstelle ließen sich deutliche Nekrosen (akute Gewebsschädigung) erkennen. Diese unveröffentlichte Industriestudie ist sekundär in Henschler (1986) referiert, dem 2,4-Isomeren wird der Hauptanteil an der krebserzeugenden Wirkung zugeschrieben. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Tumorzinzidenzen in Ratten nach chronischer subkutaner Gabe von Butansulton, nach Henschler (1986)

		Überlebenszeit (Tage)	lokale Sarkome	sonstige Tumoren
Butansulton, Gesamtdosis 275 mg	männliche Tiere	223 ± 50	24/25	-
	weibliche Tiere	310 ± 118	23/25	2
Öl-Kontrolle	männliche Tiere	762 ± 180	1/25	6
	weibliche Tiere	787 ± 126	1/25	6

1,4-Butansulton

Das Isomer 1,4-Butansulton erzeugte in 1/12 Ratten nach i.v. Gabe (30 mg/kg, 1-mal pro Woche, 76 Wochen, Gesamtdosis ca. 2 g/kg) ein lokales Sarkom an der Injektionsstelle.

Die gleiche wöchentliche Dosis, in Trinkwasser verabreicht (6 mg/kg an 5 d/w), führte nach Gesamtdosen von 1,3-2,8 g/kg zum Tod von 6/16 Versuchstieren durch maligne Tumoren. Es handelte sich dabei um 2 Adenokarzinome des Dünndarms, 1 Neurofibrom des Hörnervs, und je 1 Ovarial-, Uterus- und Mammakarzinom (Druckrey, et al., 1970).

Diese Studie zeigt, dass eine kanzerogene Wirkung nicht nur lokal, sondern auch systemisch erfolgen kann.

1,3-Propansulton

Auch Propansulton verursachte bereits bei einmaliger subkutaner Applikation lokale Tumoren, bei wiederholter Exposition in meist höherer Inzidenz als das Butansulton-Gemisch.

Nach oraler Exposition von Ratten per Schlundsonde traten in einer Studie mit je 52 Tieren in Abhängigkeit von der gegebenen Dosis (28 oder 56 mg/kg, 2-mal pro Woche, 32-60 Wochen) die in der folgenden Tabelle gelisteten Tumoren auf (Ulland, et al., 1971; Weisburger, et al., 1981). In der Übersichtsdarstellung der Ergebnisse bei Ulland et al. (1971) sind die Werte für die Kontrollen nicht gelistet, diese wurden aus Weisburger et al. (1981) ergänzt.

Tabelle 4-2: Tumorzinzenzen in Ratten nach chronischer oraler Gabe von Propansulton (Ulland, et al., 1971; Weisburger, et al., 1981)

Dosis	Kontrolle		28 mg/kg, 2-mal pro Woche		56 mg/kg, 2-mal pro Woche	
	m	w	m	w	m	w
Geschlecht						
Zielorgan						
Mamma	0/26	0/26	1/26	7/26	1/26	13/26
ZNS (Gliome)	1/26	1/26	12/26	15/26	16/26	13/26
Gehörgang	keine Angabe	keine Angabe	1/26	0/26	3/26	3/26
Leukämie	0/26	0/26	0/26	2/26	4/26	3/26
Intestinale Adenokarzinome	0/26	0/26	4/26	1/26	3/26	1/26
weitere Tumoren	keine Angabe	keine Angabe	5/26	7/26	4/26	6/26

Auch bei dieser Studie mit oraler Exposition traten die Tumoren nicht nur lokal, sondern ebenfalls systemisch auf. Die Exposition war deutlich oberhalb der maximal tolerierten Dosis, es überlebten bis zur 52. Woche nur 4 Männchen und 6 Weibchen bei der hohen Dosis.

Auf Basis von Subkutanstudien wurde 1,3-Propansulton als wesentlich stärkeres Kanzerogen im Vergleich zu 1,4-Butansulton angesehen (Osterman-Golkar und Wachtmeister, 1976), basierend auf den Untersuchungen von Druckrey et al. (1970). 2,4-Butansulton weist (im Gegensatz zu 1,4-Butansulton mit einem um 1 C-Atom vergrößerten Ring) die gleich Ringstruktur wie Propansulton auf. Deshalb kann wegen der ähnlichen Ringspannung wie bei Propansulton eine vergleichbare Reaktivität und damit auch vergleichbare kanzerogene Aktivität vermutet werden, welche allenfalls durch die zusätzliche sterische Hinderung der Methylgruppe etwas gemindert sein könnte. Insofern wird für 2,4-Butansulton und Propansulton eine ähnliche kanzerogene Wirkstärke unterstellt.

4.1.5 Basisstudie(n) zur Beurteilung der kanzerogenen Potenz

Eine Basisstudie für den expositionsrelevanten inhalativen Pfad zur Ableitung der kanzerogenen Potenz von 2,4-Butansulton ist nicht bekannt. Auch für den oralen Pfad liegt keine valide Studie vor, welche als Basis der Risikoabschätzung dienen kann. Zu Orientierungszwecken wird eine Abschätzung der kanzerogenen Potenz auf Basis der unveröffentlichten Studie mit subkutaner Exposition vorgenommen.

4.1.6 Informationen zum Wirkprinzip („mode of action“)

Genotoxizität

Mutagenitätsdaten liegen nur zu 1,4-Butansulton vor.

Diese Substanz war im Ames-Test positiv, wobei metabolische Aktivierung die mutagene Potenz verminderte. Auch in einem host-mediated Assay an der Maus trat mutagene Wirkung auf. Positive Befunde liegen auch in Hefen und Gerstekeimlingen vor, weiterhin in Zelltransformationstest an Hamster-Nierenzellen und humanen Lungenfibroblasten sowie Leberzellen (Henschler, 1986).

Nach Henschler (1986) sind 1,4- und 2,4-Butansulton, wie auch 1,3-Propansulton, als direkt alkylierende Kanzerogene anzusehen. Die bei der verabreichten niedrigen Dosis und relativ kurzer Zeit aufgetretenen lokalen Tumoren des Gemisches der beiden Isomeren lassen auf eine starke lokal kanzerogene Wirkung schließen. Nachdem die Kanzerogenitätsstudie mit 1,4-Butansulton nur eine schwache kanzerogene Wirkung zeigte, ist für das 2,4-Isomer eine wesentlich stärkere Wirkung anzunehmen (Henschler, 1986). Insofern scheint auch plausibel, dass eine (nicht untersuchte) mutagene Wirkung von 2,4-Butansulton anzunehmen ist, und diese vermutlich stärker als die des 1,4-Isomers sein dürfte.

Nichtgenotoxische Mechanismen

Die in den Kanzerogenitätsstudien beobachteten Gewebnekrosen an der Injektionsstelle (vgl. Abschnitt 4.1.4) lassen auf lokale zytotoxische Wirkungen schließen. Jedoch sind diese offensichtlich nicht wesentliche Ursache der beobachteten kanzerogenen Effekte, da in den Studien mit oraler Exposition mit der strukturverwandten Verbindung 1,3-Propansulton (vgl. Abschnitt 4.1.4) bei gleichem angenommenem Wirkmechanismus systemische Tumoren mit deutlich höherer Inzidenz als lokale Tumoren des Magen-Darmtraktes auftraten.

4.1.7 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Vorliegende quantitative Krebsrisikoabschätzungen

Quantitative Krebsrisikoschätzungen sind nicht bekannt.

Qualitätsbeurteilung

Entfällt

Eigene quantitative Krebsrisikoabschätzung

Es liegt keine quantitative Risikoabschätzung für 2,4-Butansulton vor. Eine valide Abschätzung kann auch nicht anhand der vorhandenen Daten zur Substanz selbst oder 1,4-Butansulton abgeleitet werden. Auf Basis der vorliegenden Daten ist auch keine quantitative Risikoabschätzung für 1,4-Butansulton möglich.

Orientierende Risikoabschätzung zu Butansulton

Zu Orientierungszwecken wird mit Hilfe der T25-Methode²⁶ eine Abschätzung der kanzerogenen Potenz auf Basis der unveröffentlichten Studie mit subkutaner Exposition vorgenommen. Bei einer durchschnittlichen täglichen Dosis von 2,07 mg/d (275 mg über 133 Tage) und einem allometrischen Scaling Ratte/Mensch von 4 (AGS, 2014) ergibt sich bei angenommenen 0,5 kg Körpergewicht der Ratte eine humanäquivalente durchschnittlich Dosis von 1,03 mg/kg x d. Ausgehend von den lokalen Tumoren bei männlichen Ratten (Inzidenz in der Expositionsgruppe: 24/25 = 0,96, Kontrolle: 1/25 = 0,04) und der Korrektur von 133 Tagen Expositionsdauer auf 2 Jahre übliche Lebensdauer ergibt sich nach untenstehender Formel ein auf Lebenszeit korrigierte humanäquivalente T_{25} von 0,047 mg/kg x d, entsprechend einem Risiko von $1,5 \times 10^{-3}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Diese orientierende Abschätzung beinhaltet große Unsicherheiten: die Einzeldosen in der Studie waren mit 5-50 mg/kg deutlich höher als die durchschnittliche Dosis, lokale Nekrosen deuten auf starke zytotoxische Effekte hin. Insofern kann vermutet werden, dass beide Faktoren zu einer deutlichen Risikoüberschätzung führen. Der so erhaltene Risikoschätzer wird als „sehr unsicher und nur unter Berücksichtigung weiterer Befunde als ausreichend für eine Wirkungsklassenzuordnung“ bewertet.

Risikoabschätzung zu Propansulton

Für Propansulton „ist eine ERB-Ableitung anhand der vorliegenden Daten nicht möglich; Exposition ist zu vermeiden“ (Protokoll des UAAIII, AK-CM vom 30./31.7.2014, interne Mitteilung). Die gleiche Ansicht wird auch in SCOEL (2013) vertreten.

Für diese Substanz wurde von der kalifornischen EPA ein unit risk in Höhe von $6,9 \times 10^{-4}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ abgeleitet, mangels Daten zu inhalativer Exposition in Pfad-zu-Pfad-Übertragung eines oralen slope-Faktors von 2,4 pro mg/kg x d (OEHHA, 2009). Als Ableitungsbasis dienten die Gliome aus der Oralstudie an Ratten (siehe Abschnitt 4.1.4), Details der unit risk Berechnung sind nicht berichtet. Nach den

²⁶
$$T_{25} = C \cdot \frac{\text{Bezugsinzidenz (0,25)}}{(\text{Inzidenz bei C} - \text{Inzidenz Kontrolle})} \cdot \frac{(1 - \text{Inzidenz Kontrolle})}{1}$$

wobei C die niedrigste signifikante tumorigene Konzentration oder Dosis darstellt

Überlegungen in Abschnitt 4.1.4 wurde eine in etwa vergleichbare kanzerogene Wirkstärke unterstellt, so dass das unit risk für 2,4-Butansulton im Bereich von $6,9 \times 10^{-4}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ liegen sollte. Durch diese Übertragung vergrößern sich aber die Unsicherheiten der Risikoabschätzung nochmals („sehr unsicher und nur unter Berücksichtigung weiterer Befunde als ausreichend für eine Wirkungsklassenzuordnung“).

Risikoschätzung zu Dimethylsulfat

Nach Henschler (1986) war nach einer unveröffentlichten Industriestudie das Butansultongemisch (Daten siehe unter Abschnitt 4.1.4) „mindestens ebenso stark“ wirksam wie das parallel untersuchte, ebenfalls direkt alkylierende Dimethylsulfat, wobei dem 2,4-Butansulton mit 70 % Gehalt im Gemisch der Hauptanteil an der krebserzeugenden Wirkung zugeschrieben wird (Henschler, 1986). Anmerkung: Die Studie zu Dimethylsulfat ist in der entsprechenden MAK-Begründung (Henschler, 1985) nicht referiert, so dass diese Einschätzung nicht überprüft werden kann. Auch ECB (2002) berichtet diese Studie mit subkutaner Exposition nicht.

Die bei subkutaner Applikation aufgetretenen zytotoxischen Effekte sind offensichtlich nicht wesentliche Ursache der beobachteten kanzerogenen Effekte, da in den Studien mit oraler Exposition mit der strukturverwandten Verbindung 1,3-Propansulton (vgl. Abschnitt 3.2) bei gleichem angenommenem Wirkmechanismus systemische Tumoren mit deutlich höherer Inzidenz als lokale Tumoren des Magen-Darmtraktes auftraten.

Für Dimethylsulfat wurde in ECB (2002) ein Risiko in Höhe von $2,2$ pro mg/m^3 ($2,2 \times 10^{-3}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$) für lebenslange Exposition abgeleitet, wobei dieses auf Basis der Studie von Schlögel (1972) mit inhalativer Exposition von Ratten mit einer Inzidenz von 6 Atemwegstumoren /27 Tieren bei einer Expositionskonzentration von 2 ppm ($10,5 \text{ mg}/\text{m}^3$) nach 15 Monaten Expositionsdauer linear abgeschätzt wurde, vergleichbar der T25-Methode. Diese Vorgehensweise basiert auf einer älteren Bewertung des niederländischen Health Council, welche auch in einer aktuellen Neubewertung beibehalten wurde (HCN, 2014). NAC/AEGL (NAC/AEGL, 2006) übernahm ebenfalls Methodik und Risikoschätzung.

Eine eigene T_{25} -Berechnung ergab ein Risiko von $1,9 \times 10^{-3}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Dieser Wert ist nahezu identisch mit dem in ECB (2002) und HCN (2014) abgeschätzten Risiko in Höhe von $2,2 \times 10^{-3}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Der geringe Unterschied resultiert vermutlich aus der zusätzlichen Berücksichtigung der mittleren Überlebensdauer der exponierten Gruppe bei den beiden letztgenannten Quellen (abweichend von der T_{25} -Methodik).

Die Studie von Schlögel et al. (1972) wird wegen geringer Tierzahlen, nur zwei getesteter Dosisgruppen und kürzerer als lebenslanger Expositionsdauer kritisiert, jedoch als einzige Bewertungsbasis als mit Einschränkungen geeignet für eine quantitative Risikoabschätzung angesehen (ECB, 2002). Zudem ist aufgrund gleichzeitig aufgetretener Reizeffekte bei der o.g. Expositionsgruppe eine Risikoüberschätzung zu vermuten.

Wenn man annimmt, dass sich die Relation der kanzerogenen Wirkstärke bei subkutaner Exposition („mindestens ebenso stark“ wirksam wie Dimethylsulfat) auch auf die lungenkanzerogene Wirkung beider Substanzen übertragen lässt, kann das Krebsrisiko für Dimethylsulfat als Orientierungsgröße für die kanzerogene Wirkstärke von 2,4-Butansulton herangezogen werden. Durch diese Übertragung vergrößern sich aber die Unsicherheiten der Risikoabschätzung nochmals („sehr unsicher und nur unter Berücksichtigung weiterer Befunde als ausreichend für eine Wirkungsklassenzuordnung“).

Anhand der vorliegenden Risikoschätzungen im Bereich von $1,9\text{-}2,2 \times 10^{-3}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ für Dimethylsulfat wäre eine Klassierung in Wirkungsklasse I plausibel, jedoch muss nach den Ergebnissen einer pharmakokinetischen Modellierung von Sarangapani et al. (2004) eine Modifikation der Risikoschätzung erfolgen. Diese Autoren entwickelten ein pharmakokinetisches Modell zur Simulation der DNA-Addukte in der Nasenschleimhaut bei Mensch und Ratte. Sie kamen zu dem Schluss, dass die N7-Methylguanin-Addukte bei der Ratte im respiratorischen Epithel in 7-fach höherer Menge gebildet werden als beim Menschen, im olfaktorischen Epithel in 2-fach höherer Konzentration im Vergleich zum Menschen. Die N7-Methylguanin-Addukte entstehen als hauptsächliches DNA-Addukt nach in vitro und in vivo Dimethylsulfat-Exposition, in geringerem Maß werden auch N3-Methylguanin-Addukte nachgewiesen (ECB, 2002). Die Ergebnisse dieser Modellierung lassen also auch eine höhere Empfindlichkeit der Ratte hinsichtlich der kanzerogenen Wirkung vermuten, in Abweichung von den allgemeinen Vorgaben in AGS (2014), nach denen bei inhalativer Exposition eine vergleichbare Empfindlichkeit zwischen den Spezies unterstellt wird.

Eine formale Berücksichtigung des numerischen Faktors von 2 bzw. 7 scheint aber nicht angemessen, da zum einen aus der Studie von Schlögel (1972) nicht ersichtlich ist, welches Epithel neoplastische Veränderungen zeigte. Weiterhin kann die DNA-Adduktbildung nicht als direktes Maß der kanzerogenen Wirkung betrachtet werden, auch wenn es sich sicherlich um einen relevanten Mechanismus der Kanzerogenese handelt. Insofern kann nur angenommen werden, dass das kanzerogene Risiko beim Menschen gegenüber der Ratte geringer ist als das nach einer Default-Extrapolation zu erwartende Risiko. Die nach der Standardvorgehensweise abgeschätzten Risiken ($1,9\text{-}2,2 \times 10^{-3}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$) liegen am unteren Rand der WK I. Es scheint plausibel, dass eine Reduktion der kanzerogenen Wirkstärke um einen Faktor im Bereich von z.B. 2-7, in jedem Fall $< 10^{-3}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$, zu einer Klassierung in WK II führt.

Zusammenfassende Bewertung

Aus der Studie mit subkutaner Exposition mit 2,4-Butansulton lässt sich in Pfad-zu-Pfad-Übertragung ein Risiko von $1,5 \times 10^{-3}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ abschätzen (orientierender Wert mit großen Unsicherheiten).

Das unit risk für Propansulton mit einer unterstellten vergleichbaren kanzerogenen Wirkstärke wie 2,4-Butansulton ist $6,9 \times 10^{-4}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Pfad-zu-Pfad-Extrapolation von oraler Exposition), was einer Klassierung in WK II entspräche.

Wenn man eine „mindestens genauso starke“ krebserzeugende Wirkung des 2,4-Butansultons im Vergleich zu Dimethylsulfat annimmt (s.o.), so wäre auf Basis inhalativer Exposition ein Risiko im Grenzbereich von WK I und WK II zu erwarten.

Aus diesem Grund wird für 2,4-Butansulton deshalb eine Klassierung in WK II vorgeschlagen.

4.1.8 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Die Klassierungsgrenzen entsprechen der Vorgehensweise in BMU (2002).

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
Orientierend: Butansulton, Basis Subkutanstudie an Ratten (unveröffentlicht)	$1,5 \times 10^{-3}$		
Vergleich mit Dimethylsulfat, Basis Inhalationsstudie an Ratten von Schlögel et al. (1972)	$\geq 1,9-2,2$ $\times 10^{-3}$		
Risikoreduktion obiger Risikoschätzung zu Dimethylsulfat (Berücksichtigung pharmakokinetischer Modellierung)		$< 10^{-3}$	
Vergleich mit Propansulton		$6,9 \times 10^{-4}$	

4.1.9 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse II der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

4.1.10 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2014): Leitfaden zur Quantifizierung stoffspezifischer Expositions-Risiko-Beziehungen und von Risikokonzentrationen bei Exposition gegenüber krebser-

zeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz, (Anlage 3 zu TRGS 910). Version N10, Stand: 15.09.2013, Ausarbeitung durch den Arbeitskreis Risikoableitung im UA III des AGS.
<http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-910.html>

- BMU, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (2002): Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft - TA Luft) vom 24. Juli 2002. Gemeinsames Ministerialblatt, 25-29, 511-605
- Bolt, H.M.; Golka, K. (2004): 1,3-Propane sultone, an extremely potent experimental carcinogen: what should be expected in humans? *Toxicology Letters*, 151, 251-254
- Bolt, H.M.; Golka, K. (2012): 1,3-propane sultone as an extremely potent human carcinogen: description of an exposed cohort in Germany. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 75, 544-550
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2014): MAK- und BAT-Werte-Liste 2014. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 50, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim
- Druckrey, H.; Kruse, H.; Preussmann, R.; Ivankovic, S.; Landschütz, C.; Gimmy, J. (1970): Cancerogene alkylierende Substanzen. IV. 1,3-Propansulton und 1,4-Butansulton. *Zeitschrift für Krebsforschung*, 75, 69-84
- ECB, European Chemicals Bureau (2002): European Union Risk Assessment Report: Dimethyl Sulphate. 2nd Priority List, Vol. 12, EUR 19838 EN. European Commission. Joint Research Centre
- ECHA, European Chemicals Agency (2015): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>
- HCN, Health Council of the Netherlands (2014): Health-based calculated occupational cancer risk values. Dimethyl sulphate. No. 2014/27, Dutch Expert Committee on Occupational Safety, Health Council of the Netherlands, The Hague.
http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201427_Dimethyl_sulphate.pdf
- Henschler, D. (1985): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 11. Lfg, DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft VCH Verlag Weinheim
- Henschler, D. (1986): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 12. Lfg, DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft VCH Verlag Weinheim
- NAC/AEGL, National Advisory Committee for Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous Substances (2006): Interim Acute Exposure Guideline Levels (AEGLs). Dimethyl Sulfate (CAS Reg. No. 77-78-1),
http://www.epa.gov/oppt/aeagl/pubs/dimethyl_sulfate_interim_nov_2006_v1.pdf
- OEHHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment (2009): Air Toxics Hot Spots Risk Assessment Guidelines Part II: Technical Support Document for Cancer Potency Fac-

tors, Air Toxicology and Epidemiology Section, Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency.
http://oehha.ca.gov/air/hot_spots/tsd052909.html

Osterman-Golkar, S.; Wachtmeister, C.A. (1976): On the reaction kinetics in water of 1,3-propane sultone and 1,4-butane sultone: a comparison of reaction rates and mutagenic activities of some alkylating agents. *Chemico-Biological Interactions*, 14, 195-202

Sarangapani, R.; Teeguarden, J.G.; Gentry, P.R.; Clewell, H.J., 3rd; Barton, H.A.; Bogdanffy, M.S. (2004): Interspecies dose extrapolation for inhaled dimethyl sulfate: a PBPK model-based analysis using nasal cavity N7-methylguanine adducts. *Inhalation Toxicology*, 16, 593-605

Schlögel, F.A. (1972): Cancerogenität und chronische Toxizität inhalierten Dimethylsulfats, Med. Inaug.-Dissertation Universität Würzburg

SCOEL, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (2013): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 1,3-Propane sultone, SCOEL/SUM/189 June 2013, European Commission, Employment, Social Affairs and Inclusion. <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=10385&langId=en>

Ulland, B.; Finkelstein, M.; Weisburger, E.K.; Rice, J.M.; Weisburger, J.H. (1971): Carcinogenicity of industrial chemicals propylene imine and propane sultone. *Nature*, 230, 460-461

Weisburger, E.K.; Ulland, B.M.; Nam, J.; Gart, J.J.; Weisburger, J.H. (1981): Carcinogenicity tests of certain environmental and industrial chemicals. *Journal of the National Cancer Institute*, 67, 75-88

4.2 4,4'-Diaminodiphenylmethan

4.2.1 Stoffidentität

4,4'-Diaminodiphenylmethan, 4,4'-Methyldianilin, MDA

CAS-Nr.: 101-77-9

4.2.2 Einstufungen

EU: (harmonisiert) Muta. 2, Carc. 1B (ECHA, 2015a)

MAK-Liste: Kanz Kat 2 (DFG, 2014)

4.2.3 Datenlage zur krebserzeugenden Wirkung

Diese Ausarbeitung stützt sich auf die Ableitung einer Exposition-Risikobeziehung (ERB) für den Arbeitsplatz (AGS, 2010), und wurde ergänzt durch aktuellere Literatur.

Humandaten/ Epidemiologie

Die vorliegenden Humandaten (ausschließlich zu beruflicher MDA-Exposition) sind in ihrer Aussagekraft beschränkt durch methodische Mängel. Hierzu zählen z.B. kleine Kollektive, fehlende Expositionsbestimmung und die fehlende Berücksichtigung von Störfaktoren wie Mischexposition. Aus diesen Studien lässt sich ein Zusammenhang zwischen beruflicher MDA-Exposition und dem vermehrten Auftreten von Blasenkrebs vermuten, jedoch nicht zweifelsfrei belegen (AGS, 2010).

Tierexperimentelle Daten

Studien zu inhalativer Expositionen liegen nicht vor.

Orale Exposition:

F344-Ratten und B6C3F1-Mäuse (je 50 pro Geschlecht und Dosis) wurden über 103 Wochen gegenüber MDA-Hydrochlorid im Trinkwasser in Konzentrationen von 150 bzw. 300 mg/L (umgerechnet auf MDA) exponiert (Lamb, et al., 1986; NTP, 1983; Weisburger, et al., 1984). Die Kontrolltiere erhielten Trinkwasser, mit gleichem pH wie die Lösung der Testsubstanz bei den exponierten Tieren. Die Trinkwasserkonzentrationen von 150 bzw. 300 mg/L entsprachen Körperdosen von 9 bzw. 16 mg/kg • d bei männlichen und 10 bzw. 19 mg/kg • d bei weiblichen Ratten, 25 bzw. 58 mg/kg • d bei männlichen und 19 bzw. 43 mg/kg • d bei weiblichen Mäusen.

Die Trinkwasseraufnahme der exponierten Gruppen war, außer bei männlichen Mäusen, vermindert. Bei 300 mg/L war die Körpergewichtsentwicklung weiblicher Ratten und Mäuse beiderlei Geschlechts verzögert, bei männlichen Mäusen auch die Lebensdauer vermindert. Klinische Symptome traten während der Studie nicht auf.

Sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen wurde eine krebserzeugende Wirkung in Leber und Schilddrüse beobachtet. In männlichen Ratten traten signifikant und dosisabhängig vermehrt neoplastische Leberknoten sowie je 1 Karzinom pro Dosisgruppe auf. Bei weiblichen Tieren war für die neoplastischen Leberknoten keine klare Dosisabhängigkeit ersichtlich und es wurden keine Karzinome der Leber beobachtet. In dieser Studie wurden auch zytotoxische Lebereffekte beobachtet. Es zeigten sich erhöhte Serumwerte für leberspezifische Transaminasen, hepatozelluläre Degeneration sowie nekrotische Veränderungen und Hyperplasien des Gallenganges mit einem LOAEL von 150 mg/L (kein NOAEL).

Bei männlichen Ratten war die Inzidenz für follikuläre Karzinome der Schilddrüse in der Hochdosisgruppe signifikant erhöht, bei weiblichen Tieren Schilddrüsenadenome. Bei den weiblichen Tieren der Hochdosisgruppe wurden auch nichtkanzerogene Effekte in der Schilddrüse beobachtet (follikuläre Zysten). Mäuse zeigten signifikant erhöhte Inzidenzen für follikuläre Adenome der Schilddrüse. In der Leber waren signifikante erhöhte Raten an hepatozellulären Karzinomen und Adenomen (nur Weibchen) zu beobachten.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst

Tabelle 4-3: Tumorinzidenzen nach oraler Exposition von Ratten und Mäusen gegenüber MDA (Studie von Lamb, et al., 1986; NTP, 1983; Weisburger, et al., 1984)

Tumorinzidenzen in Ratten	Männchen			Weibchen		
	0	150 mg/L	300 mg/L	0	150 mg/L	300 mg/L
Leber (neoplastische Knoten und Karzinome)	1/50	13/50	26/50	4/50	8/50	8/50
Schilddrüsenadenome bzw. -karzinome	0/49	0/47	7/48	0/47	2/47	17/48
Tumorinzidenzen in Mäusen						
Leberadenome und -karzinom	10/49	33/50	29/50	4/50	15/50	23/50
Schilddrüsenadenome	0/47	3/49	16/49	0/50	1/47	13/50

Weitere statistisch signifikante kanzerogene Effekte waren: Phäochromozytome bei männlichen Mäusen (Kontrolle, 150 mg/L und 300 mg/L: 2/48; 12/49; 14/49), alveoläre/bronchiale Adenome bei weiblichen Mäusen (Kontrolle, 150 mg/L und 300 mg/L: 1/50; 2/50; 6/49) sowie maligne Lymphome bei weiblichen Mäusen (Kontrolle, 150 mg/L und 300 mg/L: 13/50; 28/50; 29/50). Außerdem wurden ein seltenes Gallengangsadenom bei einer männlichen Ratte der Hochdosisgruppe und drei Blasenpapillome (2 bei 150 mg/L und 1 bei 300 mg/L) beobachtet.

MDA wirkte bei oraler Exposition von Ratten nach Initiation mit verschiedenen Nitrosaminen in der Schilddrüse tumorpromovierend, nicht aber in Leber, Niere und Blase (in der Mehrzahl der Studien nach Initiation mit verschiedenen Nitrosaminen). Zusätzlich zu diesen Untersuchungen liegen mehrere ältere Studien vor, die aber wegen methodischer Mängel oder ungenügender Dokumentation als nicht bewertungsrelevant erachtet werden (AGS, 2010).

Dermale Exposition:

Eine Studie zu dermalen Exposition von C3Hf/BD-Mäusen berichtet nach 24-monatiger Exposition (3-mal pro Woche) gegenüber 5,3-21,3 mg/kg • d eine dosisabhängig vermehrte Inzidenz für Lebertumore (ATSDR, 1998). Nachdem dieser Stamm besonders empfindlich hinsichtlich der Bildung von Lebertumoren reagiert, ist die Übertragbarkeit auf den Menschen fraglich.

Basisstudie(n) zur Beurteilung der kanzerogenen Potenz

Als Basisstudie zur quantitativen Krebsrisikobewertung dient die Studie des NTP (1983), die Daten sind im vorangehenden Abschnitt 4.1.4 referiert.

Informationen zum Wirkprinzip („mode of action“)

Genotoxizität

In Ames-Tests wurden mit metabolischer Aktivierung meist konzentrationsabhängige mutagene Effekte beobachtet, ohne Aktivierung waren die Ergebnisse durchwegs negativ. Ames-Tests mit mono- oder di-N-acetylierten Metaboliten kamen ohne oder mit metabolischer Aktivierung zu negativen Ergebnissen, während die Metabolite N'-Nitroso- und N'-Hydroxy-N-Acetyl-MDA mit und ohne metabolische Aktivierung mutagen wirkten (AGS, 2010).

In Säugerzellen in vitro wurden (ohne Angaben zu mögliche zytotoxischen Effekten) vermehrt Chromosomenaberrationen in verschiedenen Hamsterzellsystemen (positiv bei metabolischer Aktivierung, ohne Aktivierung fragliches Ergebnis) und für die Induktion von Schwesterchromatidaustausch (SCE) marginal positive Ergebnisse erhalten. In menschlichen Leukozyten waren die Befunde für diese beiden Tests mit oder ohne metabolische Aktivierung negativ. In V79-Zellen trat nach MDA-Exposition eine dosisabhängige Induktion von Mikronuklei auf, welche negativ für Anti-Kinetochor Antikörper waren (Indiz für klastogene Wirkung der Substanz). Im Mauslymphomtest wurde (nur ohne metabolische Aktivierung getestet) ein schwach positives Ergebnis erhalten. Untersuchung zur Induktion unplanmäßiger DNA-Synthese (UDS) in Rattenhepatozyten erbrachten unter vergleichbaren Versuchsbedingungen widersprüchliche Resultate Es konnten keine DNA-Brüche oder Mikronuklei-Bildung in primären Nierenzellen von Ratte oder Mensch nachgewiesen werden, ebenso nicht in Primärkulturen von Niere, Blase und Ovarien der Ratte sowie primären humanen Nieren- und Blasen Zellen (AGS, 2010). DNA-Brüche traten dagegen nach MDA-Exposition von primären Hepatozyten und Thyreozyten von Ratte und Mensch auf, welches

typische Zielorgane der kanzerogenen Wirkung von MDA sind. Hierbei zeigte sich ein stärkerer Effekt in Rattenzellen im Vergleich zu humanen Zellen und jeweils ausgeprägter in Leber- als in Schilddrüsenzellen. Diese DNA-Schäden waren nach Expositionsende teilweise reversibel. Nach Ansicht der Autoren dieser Studie von Martelli et al. (2002) sind sowohl primäre Genotoxizität (DNA-Addukte) als auch sekundäre Genotoxizität (Hemmung der DNA-Reparatur) als Ursache zu diskutieren. Kwon et al. (2008) beobachteten in einer Toxikogenomics-Studie an Mäusen eine höhere Expression von Genen, die mit oxidativem Stress, Zellzyklusregulierung, aber auch Apoptose assoziiert werden, was als Indiz für sekundär genotoxische Ereignisse gewertet werden kann. Im EU-Risk Assessment Report (RAR) (ECB, 2001) werden als Beleg für eine genotoxische Wirkung in vitro die mutagene Aktivität in Bakterien und die Induktion von Chromosomenaberrationen in Säugerzellen aufgeführt, die Ergebnisse in den anderen Testsystemen als unklar gewertet (ECB, 2001).

Nichtgenotoxische Mechanismen

Der Mechanismus der krebserzeugenden Wirkung von MDA in Leber und Schilddrüse ist noch nicht geklärt. Für die Induktion der Lebertumoren bei Ratten und Mäusen kommen sowohl primäre Genotoxizität (direkte Interaktion mit der DNA) als auch sekundär genotoxische Effekte wie Hemmung der DNA-Reparatur oder oxidativer Stress sowie eine verstärkende Wirkung durch zytotoxische Effekte in Betracht. In der Studie des NTP (1983) wurde bereits in der niedrigsten Expositionsgruppe (Körperdosen von 9 mg/kg x d) in Ratten Lebertoxizität in Form erhöhter Serumwerte für leberspezifische Transaminasen, hepatozelluläre Degeneration sowie nekrotischer Veränderungen und Hyperplasien des Gallenganges beobachtet. Es ist wahrscheinlich, dass diese zytotoxischen Effekte die Entstehung von Tumoren in diesem Organ beeinflussen.

Hinsichtlich der vermehrten Bildung von Schilddrüsentumoren in Ratten und Mäusen werden sowohl genotoxische als auch andere Mechanismen vermutet, so bei der Ratte eine sekundäre Stimulierung der Schilddrüse nach Induktion der Glukuronidierung in der Leber. Die Effekte einer MDA-Exposition auf den Status der Schilddrüsenhormone sind aber derzeit noch nicht untersucht (AGS, 2010).

4.2.4 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Vorliegende quantitative Krebsrisikoabschätzungen

Angesichts der Diskussion zum Wirkmechanismus (s.o.) wird in allen betrachteten Risikoschätzungen in konservativer Vorgehensweise von einer genotoxischen Wirkung und damit von einem linearen Dosis-Wirkungsverlauf in den Niedrigdosisbereich (ohne Schwellenwert) ausgegangen. Dies kann mit Hinblick auf mögliche modulierende Faktoren unter Umständen eine Überschätzung des Krebsrisikos bedeuten. Andererseits könnte das Risiko auch unterschätzt werden, wenn die Risikoabschätzung auf Basis der Tumoren mit den höchsten Inzidenzen vorgenommen wird, tatsächlich aber

zwei Tumorlokalisationen (nicht notwendigerweise beim gleichen Tier) beobachtet wurden.

Folgende Risikoabschätzungen liegen vor:

Im **Registrierungsdossier** für MDA wurde auf Basis einer T_{25} für Arbeiter ein Derived Minimum Effect Level (DMEL) in Höhe von 0.0148 mg/m^3 ($14,8 \text{ } \mu\text{g/m}^3$) für Kanzerogenität abgeleitet (ECHA, 2015b). Dieses basiert offensichtlich auf der Studie von Lamb et al. (1986) bzw. Weisburger et al. (1984), d.h. der NTP-Studie (NTP, 1983). Allerdings sind im Registrierungsdossier Spezies und Zielorgan, von welchen die T_{25} abgeleitet wurde, nicht erläutert. DMEL für die Allgemeinbevölkerung wurden nicht abgeleitet (ECHA, 2015b). Die Risikohöhe beim DNEL entspricht nach Püringer (2011) im Vergleich zum Akzeptanzrisiko (1:25.000) in Höhe von $7 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (AGS, 2010) einem Risiko von 1:11.800 ($11,8 \times 10^{-5}$). Damit wäre am Arbeitsplatz ein Risiko von 10^{-5} mit einer Luftkonzentration von $14,8 \text{ } \mu\text{g/m}^3$: $11,8 = 1,25 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ verknüpft. Ausgehend von den Standardannahmen in AGS (2014) von 10 m^3 Atemvolumen/Schicht, $20 \text{ m}^3/\text{d}$ für Allgemeinbevölkerung, berufliche Exposition an 5 d/w, 48 w/Jahr über 40 Jahre lässt sich diese Risikokorrelation für die Allgemeinbevölkerung in ein Risiko von 10^{-5} bei $0,22 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ ($1,25 \text{ } \mu\text{g/m}^3 \times 10 \text{ m}^3/20 \text{ m}^3 \times 5 \text{ d}/7 \text{ d} \times 48 \text{ w}/52 \text{ w} \times 40 \text{ Jahre}/75 \text{ Jahre}$) umrechnen, entsprechend einem Risiko von $4,55 \times 10^{-5}$ pro $\mu\text{g/m}^3$.

Von der **kalifornischen Umweltbehörde** (Cal/EPA, 2009) wurde eine quantitative Risikoabschätzung mit einem slope-Faktor von 1,6 pro $\text{mg/kg} \times \text{d}$ bzw. einem unit risk von $4,6 \times 10^{-4}$ pro $\mu\text{g/m}^3$ abgeleitet. Dieser basiert auf den Inzidenzen für Lebertumoren in männlichen B6C3F1-Mäusen in der Kanzerogenitätsstudie des NTP (1983) zum MDA-Hydrochlorid (umgerechnet auf MDA). Nach AGS (2014) sind Risikoabschätzungen ausgehend von Lebertumoren in diesem Mäusestamm wegen der hohen Hintergrundrate hinsichtlich der Übertragung auf den Menschen problematisch. Aus diesem Grund wird diese Abschätzung nicht weiter betrachtet.

Weiterhin liegt eine Risikoabschätzung von **DECOS (2000)** auf Basis der NTP-Studie vor. Die Autoren addierten dabei, getrennt für Ratten und Mäuse, die Tumorzinzen bei der höheren Expositionsgruppe (jeweils abzüglich der Kontrollinzidenzen) und rechneten unter Berücksichtigung der anteiligen Expositionsdauer an der Lebenszeit linear auf Risiken pro $\text{mg/kg} \times \text{d}$ um. Es ergaben sich Risikoschätzer von $8,5 \times 10^{-2}$ pro $\text{mg/kg} \times \text{d}$ für Ratten und $1,5 \times 10^{-2}$ $\text{mg/kg} \times \text{d}$ für Mäuse. Der Wert für Ratten wurde als Basis für eine Umrechnung in eine humanäquivalente Konzentration am Arbeitsplatz in Höhe von $4,3 \times 10^{-3}$ pro mg/m^3 verwendet (= $4,3 \times 10^{-6}$ pro $\mu\text{g/m}^3$). Bei dieser Vorgehensweise werden bei beiden Spezies die Tumorlokalisationen einbezogen, welche hinsichtlich ihrer quantitativen Übertragbarkeit auf den Menschen mit großen Unsicherheiten behaftet sind (Schilddrüse bei der Ratten, Leber bei der B6C3F1-Maus) (AGS, 2014). Dennoch würde ein in der Höhe vergleichbares Risiko resultieren: nach Konversion auf kontinuierliche Exposition

(x 20 m³/10 m³ x 7 d/5d x 52 w/48 w x 75 Jahre/40 Jahre) ergäbe sich ein Risiko von 2,4 x 10⁻⁵ pro µg/m³.

Risikoabschätzung nach AGS (2010): Die in den Studien des NTP in Ratten und Mäusen beiderlei Geschlechts aufgetretenen Lebertumoren besitzen wegen der beobachteten hepatotoxischen Effekte bei Humanexposition eine hohe Relevanz. Die Lebertumoren bei B6C3F1-Mäusen werden jedoch angesichts der Unsicherheiten der quantitativen Übertragbarkeit auf den Menschen (AGS, 2014) hier nicht für eine Risikoabschätzung herangezogen, und die Lebertumoren in männlichen Ratten als Grundlage der quantitativen Risikoabschätzung gewählt. Ein Beitrag der beobachteten zytotoxischen Wirkungen in der Leber ist möglich, jedoch quantitativ nicht abzuschätzen. Deswegen wird in konservativer Vorgehensweise einer linearen Extrapolation in den Niedrigdosisbereich der Vorzug gegeben. Dafür spricht auch, dass Weibchen hinsichtlich der nichtkanzerogenen Effekte in der Leber empfindlicher reagierten als Männchen (Dugas et al., 2001), hinsichtlich der Kanzerogenität aber männliche Tiere empfindlicher im Vergleich zu weiblichen Tieren reagierten. Diese Beobachtung spricht gegen eine dominierende Rolle zytotoxischer Effekte bei der Krebsentstehung, da ja ansonsten weibliche Ratten bei höherer Zytotoxizität auch eine höhere Tumorzinidenz aufweisen müssten.

NTP (1983) rechneten die Trinkwasserexpositionen bereits in Körperdosen von 9 bzw. 16 mg/kg · d MDA um. Unter Berücksichtigung eines scaling-Faktors von 4 (Ratte/Mensch), vgl. AGS (2010) entsprechen diese Körperdosen humanäquivalenten Dosen von 2,25 bzw. 4 mg/kg · d bei lebenslanger kontinuierlicher Exposition. Hieraus ergeben sich für kontinuierliche Exposition korrespondierende Luftkonzentrationen von 7,9 bzw. 14,0 mg/m³ (Annahmen: 70 kg Gewicht, 20 m³ Atemvolumen/d).

Benchmark-Dosis-Modellierungen dieser Daten mittels der Benchmark-Dose-Software (BMDS) der U.S. EPA ergaben keine befriedigende Kurvenanpassung (Daten nicht berichtet), aus diesem Grund wurde eine Risikoabschätzung mit Hilfe der T₂₅-Methode²⁷ vorgenommen. In ECB (2001) sind basierend auf Angaben in Dybing et al. (1997) und ohne weitere Nennung von Details T₂₅-Werte in Höhe von 8,4 mg/kg · d für MDA Hydrochlorid bzw. 6,2 mg/kg · d MDA referiert. Deshalb wurde eine eigene Berechnung durchgeführt. Diese ergab eine bereits auf Humanäquivalente (h) umgerechnete hT₂₅ von 8,1 mg/m³ bei lebenslanger kontinuierlicher Exposition (Grundlage: Inzidenzen in Kontrolle: 1/50 = 2 %; Dosisgruppe 150 mg/L mit humanäquivalenter Konzentration von 7,9 mg/m³: 13/50 = 26 %).

$$T_{25} = C \cdot \frac{\text{Bezugsinzidenz (0,25)}}{(\text{Inzidenz bei C} - \text{Inzidenz Kontrolle})} \cdot \frac{(1 - \text{Inzidenz Kontrolle})}{1}$$

wobei C die niedrigste signifikante tumorigene Konzentration oder Dosis darstellt

Aus dieser hT25 lässt sich in linearer Extrapolation ein Risiko von $3,1 \times 10^{-5}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ errechnen.

In der NTP-Studie (NTP, 1983) traten in Ratten dosisabhängig auch Schilddrüsentumoren auf. Qualitativ werden diese als übertragbar auf den Menschen angesehen. Allerdings liegen deutliche Unterschiede in der Physiologie bei Ratte und Mensch vor, die große Unsicherheiten in der quantitativen Übertragbarkeit bedingen (AGS, 2010). Aus diesem Grund werden die Schilddrüsentumoren bei Ratten nicht für eine Risikoabschätzung herangezogen. Auch bei Mäusen wurden in dieser Studie vermehrt und dosisabhängig Schilddrüsentumoren, jedoch bei höheren Körperdosen und in geringerer Inzidenz beobachtet. Aus diesem Grund werden die Lebertumoren bei Ratten als Basis für die Risikoabschätzung bevorzugt.

Es liegt weiterhin eine Bewertung des Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL)²⁸ von 2012 vor. Das SCOEL wertet MDA als Kanzerogen ohne Schwellenwert, jedoch wurde keine Risikoabschätzung vorgenommen und auch kein Arbeitsplatzgrenzwert abgeleitet.

Qualitätsbeurteilung

Die Qualität der Risikoabschätzung auf Basis des DMEL (ECHA, 2015b) kann wegen fehlender Detailinformationen (Spezies, Ausgangspunkt) nicht beurteilt werden. Allerdings ergibt sich ein ähnliches Risiko wie bei der Abschätzung des AGS (2010).

Diese Schätzung erscheint angesichts der qualifizierten Basisstudie, eines relevanten Endpunktes auch im Hinblick auf den Menschen und des zu vermutenden genotoxischen Wirkmechanismus ausreichend verlässlich für die Klassierung. Die nach dem oben beschriebenen Verfahren abgeleitete Expositions-Risikobeziehung (ERB) wird somit als ‚geeignet für eine Wirkungsklassenzuordnung‘ bewertet.

Eigene quantitative Krebsrisikoabschätzung

Eigene quantitative Krebsrisikoabschätzungen wurden nicht durchgeführt, da ausreichend verlässliche Abschätzungen vorlagen.

4.2.5 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Auf Basis der Studie von NTP (1983) werden Risiken im Bereich von $2,4\text{-}4,55 \times 10^{-5}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ geschätzt. Es wird eine Klassierung in Wirkungsklasse II vorgeschlagen.

Die Klassierungsgrenzen entsprechen der Vorgehensweise in BMU (2002).

²⁸ <http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=148&langId=en&intPageld=684>

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
Registrierungsdossier (ECHA, 2015b) auf Basis Studie des NTP (1983)		$4,55 \times 10^{-5}$	
DECOS (2000) auf Basis Studie des NTP (1983)		$2,4 \times 10^{-5}$	
AGS (2010) auf Basis Studie des NTP (1983)		$3,1 \times 10^{-5}$	

4.2.6 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse II der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

4.2.7 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2010): Begründung zu Expositions-Risiko-Beziehung für 4,4'-Methylenedianilin in BekGS 910, Mai 2010, <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Begrundungen-910.html>

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2014): Leitfaden zur Quantifizierung stoffspezifischer Expositions-Risiko-Beziehungen und von Risikokonzentrationen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz, (Anlage 3 zu TRGS 910). Version N10, Stand: 15.09.2013, Ausarbeitung durch den Arbeitskreis Risikoableitung im UA III des AGS. <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-910.html>

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1998): Toxicological Profile for Methylenedianiline, U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service

BMU, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (2002): Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft - TA Luft) vom 24. Juli 2002. Gemeinsames Ministerialblatt, 25-29, 511-605

Cal/EPA, California Environmental Protection Agency (2009): Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines. Part II. Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors, OEHHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment

DECOS, Dutch Expert Committee on Occupational Standards (2000): Health-Based Calculated Occupational Cancer Risk Values. 4,4'-Methylene Dianiline. (MDA). No. 2000/11OSH, Health Council of the Netherlands The Hague

- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2014): MAK- und BAT-Werte-Liste 2014. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 50, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim
- Dybing, E.; Sanner, T.; Roelfzema, H.; Kroese, D.; Tennant, R.W. (1997): T25: a simplified carcinogenic potency index: description of the system and study of correlations between carcinogenic potency and species/site specificity and mutagenicity. *Pharmacology & Toxicology*, 80, 272-279
- ECB, European Chemicals Bureau (2001): European Union Risk Assessment Report: 4,4'-Methylenedianiline. 1st Priority List, Vol. 9, EUR 19727 EN. European Commission. Joint Research Centre
- ECHA, European Chemicals Agency (2015a): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>
- ECHA, European Chemicals Agency (2015b): Information on Chemicals - Registered Substances, Online: <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>
- Kwon, S.B.; Park, J.S.; Yi, J.Y.; Hwang, J.W.; Kim, M.; Lee, M.O.; Lee, B.H.; Kim, H.L.; Kim, J.H.; Chung, H.; Kong, G.; Kang, K.S.; Yoon, B.I. (2008): Time- and dose-based gene expression profiles produced by a bile-duct-damaging chemical, 4,4'-methylene dianiline, in mouse liver in an acute phase. *Toxicologic Pathology*, 36, 660-673
- Lamb, J.C.; Huff, J.E.; Haseman, J.K.; Murthy, A.S.; Lilja, H. (1986): Carcinogenesis studies of 4,4'-methylenedianiline dihydrochloride given in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 18, 325-337
- Martelli, A.; Carrozzino, R.; Mattioli, F.; Brambilla, G. (2002): DNA damage induced by 4,4'-methylenedianiline in primary cultures of hepatocytes and thyrocytes from rats and humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 182, 219-225
- NTP, National Toxicology Program (1983): Carcinogenesis Studies of 4,4'-Methylenedianilinedihydrochloride in F344/N Rats and B6C3F1 Mice. Drinking Water Studies. TR 248, U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service
- Püringer, J. (2011): „Derived Minimal Effect Levels“ (DMEL): Defizite ein Jahr nach der REACH-Registrierungspflicht. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft*, 71, 471-480
- Weisburger, E.K.; Murthy, A.S.; Lilja, H.S.; Lamb, J.C.t. (1984): Neoplastic response of F344 rats and B6C3F1 mice to the polymer and dyestuff intermediates 4,4'-methylenebis(N,N-dimethyl)-benzenamine, 4,4'-oxydianiline, and 4,4'-methylenedianiline. *Journal of the National Cancer Institute*, 72, 1457-1463, zitiert nach ECB, 2001

4.3 Epichlorhydrin

4.3.1 Stoffidentität

1-Chlor-2,3-epoxypropan, Chlormethyloxiran

CAS-Nr. 106-89-8 (RS)-Epichlorhydrin

CAS-Nr. 67843-74-7 (S)-Epichlorhydrin

CAS-Nr. 51594-55-9 (R)-Epichlorhydrin

4.3.2 Einstufungen

EU: (harmonisiert) Carc. 1B (ECHA, 2014)

MAK-Liste: Kanz Kat 2 (DFG, 2014)

Anmerkung: Bei der Einstufung von Epichlorhydrin wird nicht zwischen den optischen Isomeren unterschieden. Über Unterschiede in der kanzerogenen Wirkung der beiden optischen Isomere liegen keine Angaben vor. Die Bewertung gilt daher für die optischen Isomeren und das Razemat des Epichlorhydrins gleichermaßen.

4.3.3 Datenlage zur krebserzeugenden Wirkung

Humandaten/ Epidemiologie

Es liegen einige Angaben aus Fall-Kontrollstudien und Kohortenstudien vor, in denen Zusammenhänge zwischen Tätigkeiten mit Exposition gegenüber Epichlorhydrin und dem Auftreten von Krebserkrankungen oder Todesfällen durch Krebserkrankungen untersucht wurden (AGS, 2012).

Eine Kohortenstudie an Arbeitern, die mindestens sechs Monate gegenüber Epichlorhydrin exponiert waren, fand bei 44 Arbeitern aus der Epichlorhydrinproduktion 4 Fälle von Lungenkrebs (erwartet: 0,91) (AGS, 2012; Delzell, et al., 1989). Eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie an einem Teilkollektiv dieser Kohorte zeigte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen potentieller Epichlorhydrinexposition und dem Auftreten von Lungenkrebs mit einer (um das Rauchverhalten adjustierten) numerisch erhöhten Odds Ratio von 1,7. Expositionsdauer oder kumulative Exposition gegenüber Epichlorhydrin zeigten jedoch keinen Zusammenhang. Für Tumoren des Nervensystems zeigten sich Zusammenhänge mit der potentiellen Epichlorhydrinexposition sowie der Expositionsdauer und kumulativen Exposition, die Risiken waren jedoch bei kleinen Fallzahlen nicht signifikant erhöht. Außerdem bestand Mischexposition mit anderen Chemikalien (AGS, 2012; Barbone, et al., 1994).

Eine weitere Kohortenstudie (AGS, 2012; Tsai, et al., 1996) an Beschäftigten der Epichlorhydrinproduktion (mit Mischexposition gegenüber Isopropanol) fand erniedrigte Raten für Lungentumoren, was auf einen "healthy worker effect" zurückgeführt wurde, jedoch (bei den geringen Fallzahlen numerisch, aber nicht signifikant) erhöhte

SMR für Tumoren der Prostata und für Melanome. Eine Kohortenstudie an 1064 Männern in Produktionsbereichen für Epoxidharze, Glycerin und Allylchlorid/Epichlorhydrin ergab für die Epichlorhydrinexposition eine erniedrigte SMR für Tumoren insgesamt (keine Angaben zu spezifischen Krebslokalisationen) (AGS, 2012; Olsen, et al., 1994).

Eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie an etwa 20.000 Beschäftigten der chemischen Industrie ergab in einem kleinen Teilkollektiv von Personen, die jemals mit Epichlorhydrin exponiert worden waren, wiederum eine verminderte Sterblichkeit infolge Lungenkrebs (OR 0,2) (AGS, 2012; Bond, et al., 1986).

Tierexperimentelle Daten

In einer Inhalationsstudie wurden männliche Ratten 6 h/d, 5 d/w gegen 0, 10, 30 oder 100 ppm (0, 38, 113, 378 mg/m³) Epichlorhydrin exponiert (AGS, 2012; Laskin, et al., 1980). Die 100 ppm-Gruppe (zwei Teilgruppen mit 40 bzw. 100 Tieren) wurde 30 Tage exponiert und im Anschluss lebenslang beobachtet, die übrigen Gruppen (je 100 Tiere) wurden über die gesamte Lebensdauer exponiert. Bei der höchsten Konzentration von 100 ppm (30 d) traten signifikant vermehrt Plattenepithelkarzinome der Nasenhöhlen auf, außerdem 1 Bronchial- und 2 Nasenhöhlenpapillome. Bei 30 ppm Epichlorhydrin wurden 2 Tumoren im Atemtrakt festgestellt, davon 1 Plattenepithelkarzinom in der Nasenhöhle. In allen Gruppen einschließlich der Kontrollgruppe traten einzelne systemische Tumoren auf (maligne Lymphome, subkutane Fibrome und Fibrosarkome, Adenome der Hypophyse, Vormagenkarzinome), von den Autoren wurden jedoch nur die Atemwegstumoren als behandlungsbedingt bewertet. Nachteilig für die Validität der Studie erweist sich die in allen Gruppen aufgrund einer Atemwegsinfektion verminderte Überlebensrate der Tiere (bis zum mittleren Zeitpunkt des ersten Auftretens von Tumoren in der 100-ppm-Gruppe für Kontrollen sowie die 10-, 30- und 100-ppm-Gruppe nur ca. 40, 18, 26 bzw. 50 %). Die Tiere der 100-ppm Gruppe zeigten schwerwiegende Entzündungsreaktionen mit Vereiterungen und Zerstörung der Nasenhöhlenschleimhaut; bei den Tieren der anderen Gruppen konnten substanzbedingte Entzündungsreaktionen im Respirationstrakt nicht erfasst werden, da bereits ca. 90 % der Tiere in der Kontrollgruppe schwere Nasenhöhlenentzündungen aufwiesen. Die Befunde sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

In zwei Langzeitstudien mit oraler Verabreichung von Epichlorhydrin im Trinkwasser (0, 375, 750, 1500 mg/l, 7 d/w, 81 Wochen) an männliche Ratten bzw. per Schlundsonde an männliche und weibliche Ratten (0, 2, 10 mg/kg KG, 5 d/w, 2 a) traten dosisabhängig vermehrt lokale Effekte in Form von Hyperplasien, Papillomen und Tumoren des Vormagens auf (AGS, 2012; Konishi, et al., 1980; Wester, et al., 1985).

Tabelle 4-4: Tumorinzidenzen bei männlichen Ratten nach inhalativer Exposition (Laskin, et al., 1980)

Tumorlokalisation	Expositionskonzentration (ppm)			
	0	10 ^a	30 ^a	100 (30 Tage) ^b
Tiere mit Tumoren im Atemtrakt (Plattenepithelkarzinome)	0/150	0/100	2/100 (1/100)	18/140 * (15/140)
Tiere mit Tumoren außerhalb des Atemtraktes	5/150	5/100	3/100	14/140

*: signifikant verschieden gegenüber Kontrollen; a: lebenslange Exposition; b: Exposition über 30 Tage und lebenslange Nachbeobachtung

An anderen Lokalisationen erhöhte Epichlorhydrin die Tumorinzidenz in beiden Studien nicht. Vormagentumoren traten auch bei Mäusen nach Schlundsondenverabreichung von Trichlorethen auf, das 0,8 % Epichlorhydrin enthielt, nicht aber nach Verabreichen von Trichlorethen ohne Epichlorhydrin (AGS, 2012).

Bei alleiniger dermaler Exposition von Mäusen führte Epichlorhydrin nicht zu erhöhten Tumorinzidenzen, wirkte aber im Initiations-Promotionsprotokoll bei anschließender Promotion durch Phorbolester als Initiator und führte zur Bildung von Papillomen und Tumoren der Haut. Nach subkutaner Injektion wurden lokale Sarkome und ein Adenokarzinom am Injektionsort beobachtet. Intraperitoneale Injektion von Epichlorhydrin führte bei A/J-Mäusen im Lungenadenomtest zum vermehrten Auftreten von Lungentumoren (AGS, 2012).

Basisstudie(n) zur Beurteilung der kanzerogenen Potenz

Humandaten weisen auf mögliche Zusammenhänge zwischen der Exposition gegenüber Epichlorhydrin und dem Auftreten von Tumoren der Lunge und des Nervensystems hin. Die Daten sind jedoch für eine abschließende qualitative und quantitative Bewertung der Kanzerogenität beim Menschen nicht ausreichend (AGS, 2012).

Als Basisstudie zur quantitativen Krebsrisikobewertung dient die an Ratten durchgeführte Inhalationsstudie von Laskin et al. (1980), die im vorherigen Abschnitt referiert wurde.

Informationen zum Wirkprinzip („mode of action“)

Genotoxizität

In den meisten *In-vitro*-Testsystemen wirkte Epichlorhydrin ohne exogene metabolische Aktivierung genotoxisch; mit zugesetztem exogenem metabolischen System wurde in einigen Untersuchungen die genotoxische Wirkung vermindert oder aufgehoben (AGS, 2012).

Bei der Inkubation isolierter DNA aus Kalbthymus, Adenosin oder Desoxyadenosin mit Epichlorhydrin wurden mehrere DNA-Addukte nachgewiesen, bei DNA als Hauptmetabolit 3-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)adenin. In bakteriellen Testsystemen verursachte Epichlorhydrin DNA-Schäden und Genmutationen, in Hefen außerdem Rekombinationen und Aneuploidien. In Säugerzellen wurden *in vitro* DNA-Strangbrüche, Genmuta-

tionen, Schwesterchromatidaustausche und Chromosomenaberrationen induziert, jedoch keine außerplanmäßige DNA-Synthese (UDS) nachgewiesen (AGS, 2012).

In vivo waren die Befunde nicht einheitlich, lassen aber in der Gesamtbewertung ein genotoxisches Potential vermuten.

Im Host-mediated-Assay mit verschiedenen Mäuse- sowie Bakterien- und Hefestämmen wurden nach oraler oder parenteraler Verabreichung von Epichlorhydrin sowohl positive als auch negative Befunde erhoben. Eine kovalente Bindung an DNA der Leber wurde bei Ratten und Mäusen nach intraperitonealer Gabe von Epichlorhydrin nachgewiesen. Bei Ratten wurde 7-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)guanin als Hauptmetabolit identifiziert. Auch Untersuchungen zur Induktion von Chromosomenaberrationen im Knochenmark von Mäusen erbrachten sowohl positive wie negative Befunde. Eine Induktion von Mikrokernen oder Dominant-Letalmutationen konnten in keiner Untersuchung festgestellt werden. Untersuchungen zur Induktion von rezessiven Letalmutationen in Fruchtfliegen erbrachten wiederum uneinheitliche Ergebnisse (AGS, 2012).

Bei Arbeitern, die gegenüber nicht quantifizierten Konzentrationen von Epichlorhydrin exponiert waren, wurde das auch bei exponierten Ratten nachgewiesene DNA-Addukt 7-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)guanin festgestellt. In anderen Untersuchungen wurden nach relativ hoher Belastung (1,1 - 3,9 ppm, 4,5 a) signifikant häufiger Schwesterchromatidaustausche nachgewiesen, nicht aber bei niedriger exponierten Beschäftigten (0,1 - 0,2 ppm) (AGS, 2012). Bei vergleichbarer Expositionshöhe konnte in einer anderen Untersuchung in Lymphozyten im Blut keine Erhöhung der Mutationsrate im hprt-Locus festgestellt werden, jedoch ein vermehrtes Auftreten von Mikrokernen und Schwesterchromatidaustauschen sowie von strukturellen Chromosomenaberrationen (AGS, 2012).

Zusammengefasst sprechen die Befunde dafür, dass es sich bei Epichlorhydrin um ein primäres, direkt wirkendes Mutagen handelt. Angesichts der Genotoxizitätsdaten und der in verschiedenen Organen beobachteten DNA-Addukte kann eine nicht nur lokale, sondern auch eine systemische genotoxische Wirkung unterstellt werden (AGS, 2012).

Die Bildung von ECH-Protein-Addukten kann zum biologischen Effektmonitoring herangezogen werden. So konnte bei einigen Personen, die infolge eines Unfalls, bei dem 40 Tonnen Epichlorhydrin freigesetzt wurden, gegenüber Epichlorhydrin exponiert worden waren, das Hämoglobinaddukt *N*-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)valin nachgewiesen werden; bei 6 von 628 Proben lag der Gehalt mit 32 - 116,4 pmol/g Globin über der Nachweisgrenze (LOQ) von 25 pmol/g. Dagegen konnte das Addukt *N*-(2,3-Dihydroxypropyl)valin in keinem Fall nachgewiesen werden (LOQ 10 pmol/g Globin) (Wollin, et al., 2014).

Nichtgenotoxische Mechanismen

Hinsichtlich der nicht kanzerogenen Wirkungen von Epichlorhydrin bei inhalativer Exposition stehen die lokal reizenden Effekte im Vordergrund. Etwa 20 ppm verursach-

ten bei akuter Exposition (ca. 1 h) beim Menschen bereits Verätzungen der Nasenschleimhaut (AGS, 2012). Im Tierversuch wurde bei subchronischer Exposition (6 h/d, 5 d/w, 90 d) von Ratten eine NOAEC für Nasenreizeffekte von 5 ppm berichtet, bei 25 ppm (LOAEC) traten Hyper- und Metaplasien sowie Entzündungen der Nasenschleimhaut auf (AGS, 2012; Quast, et al., 1979). Weitere tierexperimentelle Befunde weisen darauf hin, dass die Reizeffekte stärker von der Konzentration als von der Expositionsdauer bzw. Dosis abhängen: So führten 25 ppm bei 90 d Exposition (2250 ppm x d) zu Schädigungen des nasalen Epithels, die aber bereits nach 12 d bei 100 ppm 81200 ppm x d) stärker ausgeprägt waren (AGS, 2012).

Ausgehend von diesen Befunden wurde (unter Verzicht auf einen Zeitextrapolationsfaktor) für Arbeitsplatzbedingungen ein Wert von 2 ppm (8 mg/m³) abgeleitet, bei dem auch bei chronischer Exposition nicht mit Reizeffekten gerechnet werden muss (AGS, 2012).

4.3.4 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Vorliegende quantitative Krebsrisikoabschätzungen

Der Ausschuss für Gefahrstoffe hat auf Basis von Lungentumoren, die nach inhalativer Exposition bei Ratten auftraten, mittels linearer Extrapolation nach dem T25-Ansatz²⁹ eine Expositions-Risiko-Beziehung (ERB) für Epichlorhydrin abgeleitet. Demnach ergibt sich für die Exposition von Menschen am Arbeitsplatz ein Risiko von 4:100.000 bei einer Konzentration von 230 µg/m³ (AGS, 2012).

Auf Basis derselben Befunde wurden auch vom niederländischen Komitee zur Bewertung der Arbeitsplatzsicherheit DECOS und der US-amerikanischen Umweltbehörde EPA quantitative Krebsrisikoabschätzungen vorgenommen:

DECOS (HCN, 2000): $1,1 \times 10^{-3}$ pro mg/m³ (Lebensdauer 75 a, 24 h/d Exposition)

EPA (2014): $1,2 \times 10^{-6}$ pro µg/m³ (Lebensdauer, 24 d/Exposition)

Weiterhin hat die kalifornische Umweltbehörde auf Basis der Inzidenz von Plattenepithelpapillomen im Vormagen nach oraler Exposition von Ratten mittels einer Pfad-zu-Pfad-Extrapolation für die inhalative Exposition beim Menschen ein Unit Risk von $2,3 \times 10^{-5}$ pro µg/m³ (Lebenszeit, 24 h/d Exposition) abgeleitet (OEHHA, 2009).

29 Da in der Studie nur eine Tumorzinzidenz von 2 % erreicht wurde und nur zwei Datenpunkte vorlagen, wurde keine BMD-Berechnung durchgeführt und kein T25 errechnet, da dieser außerhalb des experimentell zugänglichen Datenbereichs läge. Stattdessen erfolgte eine direkte Extrapolation vom beobachteten Inzidenzniveau auf die betreffende Risikohöhe. Dies stellt lediglich einen rechnerischen Formalismus dar, der auf das Ergebnis keinen Einfluss hat.

Qualitätsbeurteilung

Das unit risk basiert auf den Befunden einer Inhalationsstudie an Ratten (Laskin et al., 1980), von denen ausgehend unter der plausiblen Annahme eines genotoxischen Mechanismus eine lineare Extrapolation erfolgte.

Diese Studie stellt die einzige geeignete Studie zur Bewertung des inhalativen kanzerogenen Potenzials bei Lebenszeitexposition gegenüber Epichlorhydrin dar. Die Schwächen dieser Studie wurden in der vom AGS vorlegten Begründung zu Epichlorhydrin zusammengefasst (AGS, 2012): In der höchsten Dosis mit Lebenszeitexposition (30 ppm) wurden nur bei 2 von 100 Tieren Tumoren induziert. Es liegt somit keine statistisch signifikante Erhöhung der Tumorzinzidenz vor, und es wird nur ein sehr kleiner Bereich der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung in den Daten abgebildet. Weiterhin war die Überlebensrate der Tiere relativ gering, sodass möglicherweise zwar bereits Tumoren initiiert worden waren, diese aber nicht zur Ausprägung kamen. Schließlich ist eine Beeinflussung der Tumorentstehung durch Reizwirkungen bei der 30-ppm-Gruppe nicht auszuschließen, was zu einer Überschätzung des Krebsrisikos im Niedrigdosisbereich führen würde. Die Zuordnung zu einer Wirkungsklasse gemäß TA Luft bliebe bei Berücksichtigung nichtgenotoxischer Effekte mittels einer nicht-linearen Expositions-Risiko-Beziehung allerdings unverändert (siehe Abschnitt 4.3.5).

Die nach dem oben beschriebenen Verfahren abgeleitete Expositions-Risikobeziehung (ERB) wird somit als "unsicher, jedoch noch geeignet für eine Wirkungsklassenzuordnung" bewertet.

Neben dieser Inhalationsstudie liegen Studien mit oraler Exposition vor, die das Potential von Epichlorhydrin belegen, lokale Tumoren am Einwirkort (Vormagen) zu induzieren. Auf Basis dieser Befunde hat die kalifornische Umweltbehörde mithilfe einer Pfad-zu-Pfad-Übertragung eine Quantifizierung des Krebsrisikos bei inhalativer Exposition vorgenommen. Das so abgeschätzte Unit Risk wird von uns als nicht geeignet zur Risikoquantifizierung bewertet, da bei den ausschließlich induzierten lokalen Tumoren bei oraler Applikation die Voraussetzungen für eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation nicht gegeben sind.

Eigene quantitative Krebsrisikoabschätzung

Eine eigene Abschätzung wurde im Rahmen dieses Projekts nicht vorgenommen, da mit der Bewertung des AGS (2012) eine qualitativ ausreichende Abschätzung vorliegt.

Die Umrechnung des dort für die Exposition am Arbeitsplatz (Atemrate 10 m³/d, Arbeitszeit 5 d/Woche, 48 Wochen/a, 40 a) ausgewiesene Risiko auf Lebenszeitexposition ergibt für ein 4:100.000-Risiko folgende Konzentration:

$$\frac{230 \mu\text{g} \times 10 \text{ m}^3 \times 5 \times 48 \times 40}{\text{m}^3 \times 20 \text{ m}^3 \times 7 \times 52 \times 75} = 40,4 \mu\text{g}/\text{m}^3.$$

Dies entspricht einem Risiko von $9,9 \times 10^{-7}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

4.3.5 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
unit risk (AGS, 2012), basierend auf Inhalationsstudie (Laskin et al., 1980)			$0,99 \times 10^{-6}$
unit risk (HCN, 2000) basierend auf Inhalationsstudie (Laskin et al., 1980)			$1,1 \times 10^{-6}$
unit risk (EPA, 2014) basierend auf Inhalationsstudie (Laskin et al., 1980)			$1,2 \times 10^{-6}$
unit risk (OEHHA, 2009) basie- rend auf oraler Studie (Konishi et al., 1980)		$2,3 \times 10^{-5}$	

Alle quantitativen Krebsrisikoabschätzungen auf Basis der genannten Inhalationsstudie an Ratten (Laskin, et al., 1980) führen zur Klassierung in die Wirkungsklasse III. Die Berücksichtigung einer möglichen Beteiligung der Reizwirkung des Epichlorhydrins an der lokalen Tumorentstehung bei der Abschätzung der kanzerogenen Potenz durch eine nicht-lineare Extrapolation ("Knickfunktion") würde die Klassierung in die "schwächste" Wirkungsklasse nicht ändern. Die Abschätzung des OEHHA (2009) basiert auf Befunden zu lokalen Tumoren im Vormagen von Ratten nach oraler Verabreichung von Epichlorhydrin und wird als nicht geeignet zur Risikoquantifizierung angesehen.

4.3.6 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse III der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

4.3.7 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2012): Begründung zu Expositions-Risiko-Beziehung für Epichlorhydrin in BekGS 910. Ausgabe: November 2012. Stand: Mai 2012, <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Begrueudungen-910.html>

- Barbone, F.; Delzell, E.; Austin, H.; Cole, P. (1994): Exposure to epichlorohydrin and central nervous system neoplasms at a resin and dye manufacturing plant. *Archives of Environmental Health*, 49, 355-358
- BMU, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (2002): Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft - TA Luft) vom 24. Juli 2002. *Gemeinsames Ministerialblatt*, 25-29, 511-605
- Bond, G.G.; Flores, G.H.; Shellenberger, R.J.; Cartmill, J.B.; Fishbeck, W.A.; Cook, R.R. (1986): Nested case-control study of lung cancer among chemical workers. *American Journal of Epidemiology*, 124, 53-66, zitiert nach Greim, 2003
- Delzell, E.; Macaluso, M.; Cole, P. (1989): A follow-up study of workers at a dye and resin manufacturing plant. *Journal of Occupational Medicine*, 31, 273-278, zitiert nach Greim, 2003
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2014): MAK- und BAT-Werte-Liste 2014. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 50, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim
- ECHA, European Chemicals Agency (2014): Classification and Labelling Inventory: Harmonised Classification - Annex VI of Regulation (EC) No. 1272/2008 (CLP Regulation), <http://clp-inventory.echa.europa.eu>
- EPA, Environmental Protection Agency (2014): Integrated Risk Information System (IRIS). Epichlorohydrin (CASRN 67-64-1), U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. <http://www.epa.gov/iris/subst/0050.htm>. Abfragedatum 05.01.2015
- Greim, H. (2003): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 36. Lfg, DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim
- HCN, Health Council of the Netherlands (2000): Health-Based Calculated Occupational Cancer Risk Values. Epichlorohydrin (1-Chloro-2,3-Epoxypropane). No. 2000/10OSH, Dutch Expert Committee on Occupational Standards, a committee of the Health Council of the Netherlands, The Hague. <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/00@10OSH.PDF>
- Konishi, Y.; Kawabata, A.; Denda, A.; Ikeda, T.; Katada, H.; Maruyama, H.; Higashiguchi, R. (1980): Forestomach tumors induced by orally administered epichlorohydrin in male Wistar rats. *Gann*, 71, 922-923, zitiert nach Greim, 2003
- Laskin, S.; Sellakumar, A.R.; Kuschner, M.; Nelson, N.; La Mendola, S.; Rusch, G.M.; Katz, G.V.; Dulak, N.C.; Albert, R.E. (1980): Inhalation carcinogenicity of epichlorohydrin in noninbred Sprague-Dawley rats. *Journal of the National Cancer Institute*, 65, 751-758
- OEHHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment (2009): Appendix B. Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values, California Environmental Protection Agency, State of California. http://oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixB.pdf

- Olsen, G.W.; Lacy, S.E.; Chamberlin, S.R.; Albert, D.L.; Arceneaux, T.G.; Bullard, L.F.; Stafford, B.A.; Boswell, J.M. (1994): Retrospective cohort mortality study of workers with potential exposure to epichlorohydrin and allyl chloride. *American Journal of Industrial Medicine*, 25, 205-218, zitiert nach Greim, 2003
- Quast, J.F.; Henck, J.W.; McKenna, M.J. (1979): A 90-day inhalation toxicity study of epichlorohydrin in laboratory rodents. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 48, A43
- Tsai, S.P.; Gilstrap, E.L.; Ross, C.E. (1996): Mortality study of employees with potential exposure to epichlorohydrin: a 10 year update. *Occupational and Environmental Medicine*, 53, 299-304
- Wester, P.W.; Van der Heijden, C.A.; Bisschop, A.; Van Esch, G.J. (1985): Carcinogenicity study with epichlorohydrin (CEP) by gavage in rats. *Toxicology*, 36, 325-339
- Wollin, K.M.; Bader, M.; Müller, M.; Liliensblum, W.; Csicsaky, M. (2014): Assessment of long-term health risks after accidental exposure using haemoglobin adducts of epichlorohydrin. *Toxicology Letters*, 231, 378-386

4.4 Formaldehyd

4.4.1 Stoffidentität

Formaldehyd

4.4.2 Einstufungen

EU: (harmonisiert) Carc. 1B, Muta 2 (ECHA, 2015)

4.4.3 Datenlage zur krebserzeugenden Wirkung

Humandaten/ Epidemiologie

IARC (2006; 2012) verweist auf sieben Fall-Kontrollstudien zu Nasopharyngealkrebs. Dabei fanden sich in fünf dieser Studien in einzelnen Subanalysen erhöhte Risiken. In Kohortenstudien von Meyers et al. (2013) und Coggon et al. (2014) lag das Risiko für Nasopharyngealkrebs bei niedrig bis mäßig Exponierten unter dem Erwartungswert, während bei Beane-Freeman et al. (2013) eine nichtsignifikante Erhöhung festgestellt wurde.

Von Beane-Freeman et al. (2009; 2013) wurden für Spitzenexpositionen > 4 ppm signifikante Risikoerhöhungen für lymphohämatopoetische Erkrankungen/ Hodgkin-Lymphome beobachtet. Meyers et al. (2013) fanden eine nicht signifikant erhöhte SMR für lymphohämatopoetische Erkrankungen. Coggon et al. (2014) konnten keine Risikoerhöhung in Hinblick auf Leukämien (weder lymphoiden noch myeloischen Ursprungs) ermitteln.

Die zentralen Studien sind in AGS (2014) dokumentiert.

Tierexperimentelle Daten

Nielsen et al. (2013) berichten die relevanten tierexperimentellen Studien mit Plattenepithelkarzinomen der Nasennebenhöhle. In Zusammenschau ergibt sich nach AGS (2014) der folgende Konzentrations-Wirkungs-Zusammenhang:

Konzentration (ppm)	Inzidenzen (%)
0	0/453 (0)
0,3	0/32 (0)
0,7	0/90 (0)
2	0/364 (0)
6	3/325 (0.9)
10	20/90 (22)
14	103/232 (44)
15	120/278 (43)

Daraus wurde für eine Exposition gegenüber 6 ppm unter den Expositionsbedingungen der Ratte (6h/d; 5d/w; 2 Jahre) ein Tumorrisiko von ca. 1% ermittelt.

Basisstudie(n) zur Beurteilung der kanzerogenen Potenz

AGS (2014) geht in seiner Bewertung davon aus, dass eine Risikoquantifizierung auf Basis der Humandaten nicht möglich ist. Entsprechend wird dort auf Basis der aggregierten tierexperimentellen Daten, wie berichtet in Nielsen et al. (2013), sowie auf Basis der (dort aufgeführten) Studie von Monticello (1996) und Kerns et al. (1983) mit der genannten LOAEC von 6 ppm eine Risikoquantifizierung durchgeführt.

Informationen zum Wirkprinzip („mode of action“)

Es wird angenommen, dass das Zusammenwirken mehrerer Faktoren, darunter auch genotoxischer Effekte (DNA-Proteinquervernetzung, DPX und DNA-Addukte), erforderlich ist, um eine krebserzeugende Wirkung zu ermöglichen. Eine Hintergrundrate an DPX und DNA-Addukten besteht auch ohne Exposition. Insofern ist hierfür keine eindeutige NOAEC anzugeben, jedoch wird nach AGS (2014) unterstellt, dass eine niedrige (fast ausschließlich endogen bedingte) Rate von DNA-Läsionen oder DPX alleine noch keine Erhöhung im Kanzerogenitätsrisiko zur Folge hat. Eine erhöhte Zellproliferationsrate scheint ebenfalls erforderlich und wurde mit einem NOAEC im Tierexperiment von 2 ppm angegeben (Monticello, et al., 1996). Nach Swenberg et al. (2011) gibt es einen sublinearen Dosis-Wirkungs-Verlauf für N²-Hydroxymethyl-dG-Addukte nach inhalativer Formaldehyd-Exposition mit marginaler Erhöhung exogener Addukte im steady state bei 2 ppm in der Ratte (die Ratte wird hier als sensitiver als der Mensch angesehen), nach EPA (2010) wird bei niedrigen Expositionshöhen beim Menschen wesentlich weniger aufgenommen als bei der Ratte oder Affe. Die bei ca. 0,1 ppm Humanexposition gegenüber Formaldehyd beobachteten genotoxischen Veränderungen im Knochenmark (Ladeira, et al., 2011) werden von

AGS (2014) nicht der Exposition durch dieses Agens zugeordnet und damit als nicht bewertungsrelevant eingeschätzt.

4.4.4 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Vorliegende quantitative Krebsrisikoabschätzungen

Der AGS (2014) ermittelte einen Schwellenwert für krebserzeugende Wirkung bei 0,3 ppm (0,37 mg/m³) am Arbeitsplatz. Dies entspräche bei linearer Umrechnung (Arbeitsplatz→Umwelt) einer Schwelle von 67 µg/m³. Diese Expositionshöhe (24h/d; Lebenszeitexposition) wäre danach nicht mehr mit einem erhöhten Krebsrisiko verbunden.

Vergleichend wurde von AGS jedoch auch eine Risikoextrapolation auf Basis von Tierexperimenten (Ratte) durchgeführt. Das Risiko im Tierversuch (Monticello, et al., 1996; Nielsen, et al., 2013) lag bei 1% bei 6 ppm. Linear extrapoliert ergeben sich 2,4 ppm für ein Risiko (Arbeitsplatz) von 4:1.000. 2,4 ppm entsprechen 2,96 mg/m³. Nach Umrechnung auf die Allgemeinbevölkerung entsprechen 2,96 mg/m³ 530 µg/m³. Dies korrespondiert mit einem unit risk von $7,7 \times 10^{-6}$ / µg/m³, lineare Extrapolation vorausgesetzt.

U.S. EPA (2010) stellt eine Risikoabschätzung für Nasopharyngialkarzinome (Hauptmann, et al., 2004), für Hodgkin Lymphome und für Leukämie auf Basis von Humandaten (Beane Freeman, et al., 2009) und für Tumoren des Respirationstrakts (kombiniert) auf Basis von tierexperimentellen Daten (Kerns, et al., 1983; Monticello, et al., 1996) vor. Es ergibt sich ein unit risk von $8,8 \times 10^{-6}$ / µg/m³ (Nasopharyngialkarzinome, Basis: Epidemiologie), $1,4 \times 10^{-5}$ / µg/m³ (Hodgkin Lymphome, Epidemiologie), $7,3 \times 10^{-6}$ - $4,6 \times 10^{-5}$ / µg/m³ (Leukämie, Epidemiologie) und $1,5$ - $2,7 \times 10^{-5}$ (Tierexperimente, Respirationstrakt).

Qualitätsbeurteilung

Sofern aktuelle Risikoquantifizierungen vorgenommen wurden (AGS, 2014; EPA, 2010), ergeben sich rechnerisch ähnliche Schätzungen. Bei EPA ist zu berücksichtigen, dass einige neuere Daten noch nicht vorlagen (z.B. Coggon et al., 2014; Beane-Freeman et al., 2013; Meyers et al., 2013; Nielsen et al., 2013), die die jeweilige Berechnung leicht verschoben haben. Außerdem wurde bei EPA statt einer einfachen linearen Umrechnung (AGS, 2014) eine Schätzung unter Einschluss des Vertrauensbereichs vorgenommen („log-linear Trend“ für epidemiologische Daten). Die Bewertung der Relevanz von Tumoren durch Exposition gegenüber Formaldehyd hat sich durch die neueren Arbeiten noch stärker auf den Hochdosisbereich (> 4 ppm) verschoben und wird durch zusätzliche neue mechanistische Erkenntnisse gestützt (Beane Freeman, et al., 2013) (stärkere Betonung von Sublinearität; vgl. Beane Freeman, et al., 2013; Swenberg, et al., 2011; Swenberg, et al., 2013). EPA betont die Relevanz der Risikoabschätzung für eine Expositionshöhe um 1 oder 0,1 ppm, verweist aber auf fundamentale Unsicherheiten der hier dargestellten Extrapolation.

tion auf niedrigere Konzentrationen. Angesichts der mechanistischen Daten und der demonstrierten Sublinearität werden die unit-risk Abschätzungen als „unzureichend“ in ihrer Qualität beurteilt.

Eigene quantitative Krebsrisikoabschätzung

Eine eigene quantitative Krebsrisikoabschätzung wurde nicht durchgeführt, da die Bewertungen von AGS (2014) und EPA (2010) die Datenlage auf aktuellem Stand erfassen und entsprechende geeignete Risikoabschätzungen und mechanistische Interpretationen bereitstellen.

4.4.5 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Die oben genannten unit-risk Werte stellen eine eindeutige Überschätzung des Risikos bei Exposition gegenüber $1 \mu\text{g}$ Formaldehyd/ m^3 dar. Sofern regulatorisch eine Wirkungsklasse zugeordnet werden sollte, liegen die entsprechenden unit risk - Werte in einem Bereich [$7,7 \times 10^{-6}$; $4,6 \times 10^{-5}$]. Zusammen mit der Qualitätsbewertung und der differenzierenden Bewertung der Ansätze von EPA (2010) im Vergleich zu AGS (2014) resultiert danach eine Zuordnung zu Wirkungsklasse III, sofern denn überhaupt eine Wirkungsklasse nach Risiko zugeordnet werden soll. Sinnvoller erscheint die Angabe eines Schwellenwerts zum Schutz vor krebserzeugender Wirkung durch Formaldehyd im Rahmen der TA Luft. Dieser Schwellenwert würde zugleich Schutz vor nichtkanzerogenen Effekten (sensorische Reizung) beinhalten (AGS, 2014).

Für Formaldehyd wird zurzeit ein Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) von 0,3 ppm vorgeschlagen (Kanzerogen mit Schwellenwert; AGS, unveröffentlicht, 2014). Dabei wird vorausgesetzt, dass die beobachtete Genotoxizität alleine nicht zu krebserzeugender Wirkung führt, dass also zusätzlich eine zellproliferierende Wirkung erforderlich ist. Nach Umrechnung auf eine Umweltkonzentration entsprechen 0,3 ppm ($0,37 \text{ mg}/\text{m}^3$) ca. $67 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (gerundet: $70 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Dieser Wert soll (unter Einschluss von Sicherheitsfaktoren) etwa der Wirkungsschwelle entsprechen. Ein ähnlicher Wert ($100 \mu\text{g}/\text{m}^3$) wird auch als tolerable Immissionskonzentration im Umweltbereich von der WHO genannt (Nielsen et al., 2013). Es ist wiederum zu bedenken, dass durch die lineare Umrechnung von Arbeitsplatz auf Umwelt zusätzliche Linearitätsannahmen den konservativen Charakter dieser Schwellenwertabschätzung erhöhen.

Würde die „unit risk“ Abschätzung nach dem Ansatz von AGS (2014) zutreffen, entsprächen $67 \mu\text{g}/\text{m}^3$ einem Krebsrisiko von $5,2 \times 10^{-4}$. Das wirkliche Exzessrisiko bei $67 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (extrapolierte Wirkungsschwelle) ist jedoch nach aktuellem Wissensstand (etwa) gleich Null, so dass sich für diese Expositionshöhe ein Rahmen für die Überschätzung ergibt mit einem Risikobereich $[0; < 5,2 \times 10^{-4}]$.

4.4.6 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt. Die Teilnehmer empfehlen aus Gründen des stoffspezifischen Wirkmechanismus Formaldehyd nicht unter Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft zu klassieren und

sich für eine Entscheidung zu einer Emissionsbegrenzung an den technischen Rahmenbedingungen zu orientieren. Wegen seines kanzerogenen Potenzials sollte Formaldehyd aber auch ohne Klassenzuordnung unter der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft geregelt werden, nicht zuletzt zur Sicherstellung des unter Nr. 5.2.7. genannten Emissionsminimierungsgebots. Dabei sind allerdings die für Formaldehyd nach dem AGS anzunehmende Wirkschwelle, als Immissionswert bei ca. 70 µg/m³, ebenso wie die vermutlich geringe chemische Beständigkeit in der Außenluft und sein für den Menschen endogenes Potenzial zu beachten.

4.4.7 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2014): AGW-Begründung Formaldehyd [50-00-0]. Datum 24.08.2014. (Entwurfsversion) unveröffentlicht

Beane Freeman, L.E.; Blair, A.; Lubin, J.H.; Stewart, P.A.; Hayes, R.B.; Hoover, R.N.; Hauptmann, M. (2009): Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries: the National Cancer Institute Cohort. *Journal of the National Cancer Institute*, 101, 751-761

Beane Freeman, L.E.; Blair, A.; Lubin, J.H.; Stewart, P.A.; Hayes, R.B.; Hoover, R.N.; Hauptmann, M. (2013): Mortality from solid tumors among workers in formaldehyde industries: an update of the NCI cohort. *American Journal of Industrial Medicine*, 56, 1015-1026

Coggon, D.; Ntani, G.; Harris, E.C.; Palmer, K.T. (2014): Upper airway cancer, myeloid leukemia, and other cancers in a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. *American Journal of Epidemiology*, 179, 1301-1311

ECHA, European Chemicals Agency (2015): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>

EPA, Environmental Protection Agency (2010): Toxicological Review of Formaldehyde (CAS No. 50-00-0) - Inhalation Assessment. In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). External Review Draft. EPA/635/R-10/002A, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. http://cfpub.epa.gov/ncea/iris_drafts/erd.cfm

Hauptmann, M.; Lubin, J.H.; Stewart, P.A.; Hayes, R.B.; Blair, A. (2004): Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *American Journal of Epidemiology*, 159, 1117-1130

IARC, International Agency for Research on Cancer (2006): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 88. Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol, WHO World Health Organization, Lyon, France

IARC, International Agency for Research on Cancer (2012): Formaldehyde. In: IARC, International Agency for Research on Cancer, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 100F. A Review of Human Carcinogens. Chemical Agents and Related Occupations, WHO, World Health Organization, Lyon, France, 401-430

- Kerns, W.D.; Pavkov, K.L.; Donofrio, D.J.; Gralla, E.J.; Swenberg, J.A. (1983): Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Research*, 43, 4382-4392
- Ladeira, C.; Viegas, S.; Carolino, E.; Prista, J.; Gomes, M.C.; Brito, M. (2011): Genotoxicity biomarkers in occupational exposure to formaldehyde - the case of histopathology laboratories. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 721, 15-20
- Meyers, A.R.; Pinkerton, L.E.; Hein, M.J. (2013): Cohort mortality study of garment industry workers exposed to formaldehyde: update and internal comparisons. *American Journal of Industrial Medicine*, 56, 1027-1039
- Monticello, T.M.; Swenberg, J.A.; Gross, E.A.; Leininger, J.R.; Kimbell, J.S.; Seilkop, S.; Starr, T.B.; Gibson, J.E.; Morgan, K.T. (1996): Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. *Cancer Research*, 56, 1012-1022
- Nielsen, G.D.; Larsen, S.T.; Wolkoff, P. (2013): Recent trend in risk assessment of formaldehyde exposures from indoor air. *Archives of Toxicology*, 87, 73-98
- Swenberg, J.A.; Lu, K.; Moeller, B.C.; Gao, L.; Upton, P.B.; Nakamura, J.; Starr, T.B. (2011): Endogenous versus exogenous DNA adducts: their role in carcinogenesis, epidemiology, and risk assessment. *Toxicological Sciences*, 120, Suppl. 1, S130-S145
- Swenberg, J.A.; Moeller, B.C.; Lu, K.; Rager, J.E.; Fry, R.C.; Starr, T.B. (2013): Formaldehyde Carcinogenicity Research: 30 Years and Counting for Mode of Action, Epidemiology, and Cancer Risk Assessment. *Toxicologic Pathology*, 41, 181-190

4.5 Furan

4.5.1 Stoffidentität

Furan, Oxacyclopentadien, CAS-Nr. 110-00-9

4.5.2 Einstufungen

EU: (harmonisiert) Muta. 2, Carc. 1B (ECHA, 2014)

MAK-Liste: Kanz Kat 2 (DFG, 2014)

4.5.3 Datenlage zur krebserzeugenden Wirkung

Humandaten/ Epidemiologie

Epidemiologische Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung von Furan beim Menschen liegen nicht vor (NTP, 2014). Auch die Datenlage hinsichtlich nicht kanzerogener Effekte ist sehr limitiert und beschränkt sich auf Angaben zu lokalen Reizeffekten (Greim, 2006).

Tierexperimentelle Daten

Untersuchungen zu kanzerogenen Wirkungen von Furan nach inhalativer Exposition liegen nicht vor.

Nach oraler Exposition hat sich Furan in Untersuchungen an Ratten und Mäusen als kanzerogen erwiesen. Die Substanz verursacht in erster Linie Tumoren in der Leber, in beiden Spezies hepatozelluläre Adenome und Karzinome, bei Ratten außerdem Karzinome der Gallengänge sowie mononukleäre Leukämien, bei Mäusen Phäochromozytome der Nebenniere. Bei neugeborenen Mäusen wurden nach intraperitonealer Injektion ebenfalls hepatozelluläre Adenome und Karzinome beobachtet (NTP, 2014).

In einer Studie des NTP (1993) erhielten F344-Ratten (je 70 pro Geschlecht und Dosis) an 5 d/w zwei Jahre lang 0, 2, 4 bzw. 8 mg Furan/(kg KG x d) in Maisöl per Schlundsonde verabreicht. Nach 9 sowie nach 15 Monaten wurden in einer Zwischenauswertung je 10 Tiere jeder Gruppe auf behandlungsbedingte toxische Wirkungen hin untersucht. Nach 9 Monaten zeigte sich eine dosisabhängige Zunahme in der Inzidenz von Cholangiokarzinomen der Leber. Nach 15 Monaten erreichte die Inzidenz dieser Tumoren bereits 90 - 100 %, und nach 24 Monaten wiesen nahezu alle Tiere derartige Tumoren auf (Tabelle 4-5). Mit geringerer Inzidenz, aber ebenfalls dosisabhängig und ab der mittleren Dosis signifikant häufiger traten auch hepatozelluläre Tumoren sowie mononukleäre Leukämien auf. Vom NTP wurden die Befunde als klare Hinweise auf kanzerogene Wirkungen bewertet (NTP, 1993). In der Leber wurden außerdem bei allen Dosierungen nichtkanzerogene Schädigungen festgestellt, wobei ebenfalls die stärkste Wirkung in den Gallengängen zu verzeichnen war. Dort traten Zysten, Fibrosen sowie Hyper- und Metaplasien bereits bei der niedrigsten Dosierung bei 90 - 100 % aller Tiere auf. Nicht-

neoplastische Veränderungen der Hepatozyten zeigten sich Degeneration, Pigmentierung, Hyperplasien und Nekrosen mit Inzidenzen von 36 - 98 % bei der niedrigsten Dosis. Toxische Wirkungen zeigten sich darüber hinaus auch im hämatopoetischen System wie etwa Lymphknoten, Milz und Knochenmark (Husøy, et al., 2012; NTP, 1993).

In einem "Stop-exposure-Versuch" an 50 männlichen Ratten führte die Verabreichung von 30 mg/(kg KG x d) für nur 13 Wochen im weiteren expositionsfreien Verlauf bei allen Tieren, die nach 9 Monaten noch am Leben waren, zu Cholangiokarzinomen, bei 6/40 außerdem zu hepatozellulären Karzinomen (NTP, 1993).

Tabelle 4-5: Tumorinzidenzen in Ratten nach bis zu zweijähriger oraler Exposition gegenüber Furan (NTP, 1993)

Tumor	Weibchen Dosis (mg/(kg KG x d)			
	0	2	4	8
Cholangiokarzinome (nach 9 Monaten)	0/10	4/10*	9/10*	10/10*
Cholangiokarzinome (nach 15 Monaten)	0/9	9/10*	9/9*	7/7*
Cholangiokarzinome	0/50	49/50*	50/50*	48/50*
Hepatozelluläre Adenome und Karzinome	0/50	2/50	4/50*	8/50* ^a
Mononukleäre Leukämien	8/50	9/50	17/50*	21/50*
Tumor	Männchen Dosis (mg/(kg KG x d)			
	0	2	4	8
Cholangiokarzinome (nach 9 Monaten)	0/10	5/10*	7/10*	10/10*
Cholangiokarzinome (nach 15 Monaten)	0/9	7/9*	9/9*	6/6*
Cholangiokarzinome	0/50	43/50*	48/50*	49/50*
Hepatozelluläre Adenome und Karzinome	1/50	5/50	22/50*	35/50*
Mononukleäre Leukämien	8/50	11/50	17/50*	25/50*

a: nur bei der höchsten Dosis ein Karzinom, sonst ausschließlich Adenome

Da in der Untersuchung des NTP (1993) bereits die geringste eingesetzte Dosis (2 mg/(kg KG x d)) mit einer Inzidenz von 98 % Cholangiokarzinomen einherging, wurde eine weitere Studie mit geringeren oral verabreichten Dosen initiiert. In dieser von der US-amerikanischen Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde FDA und dem NTP durchgeführten Untersuchung werden F344-Ratten mit sieben verschiedenen Furandosen im Bereich von 0,02 - 2,0 mg/(kg KG x d) behandelt (CCCF, 2011). Die Untersuchung wurde im Jahr 2011 begonnen (USDA, 2015), für das Fiskaljahr 2014 war der Entwurf des Endberichts vorgesehen (FDA, 2013).

In der entsprechenden Untersuchung des NTP an B6C3F₁-Mäusen traten nach Schlundsondenverabreichung (5 d/w, 2 a) von 8 bzw. 15 mg/(kg KG x d) ebenfalls Tumoren der Leber, jedoch keine Cholangiokarzinome oder Tumoren in anderen Organen auf (NTP, 1993). Dabei erreichte die kombinierte Inzidenz an hepatozellulären Adenomen und Karzinomen bei der niedrigeren Dosis 68 % (Weibchen) bzw. 88 % (Männchen), bei der höheren Dosis jeweils 100 %. Als nicht neoplastische Veränderungen zeigten sich bei beiden Dosierung und beiden Geschlechtern hepatozelluläre Veränderungen (Zytomegalie, Degeneration, Nekrosen, Hyperplasie) und Veränderungen der Gallengänge (Vakuolisierung und Erweiterung, Fibrosen, Hyperplasie, Entzündungen) (Husøy, et al., 2012; NTP, 1993).

In einer weiteren Studie erhielten weibliche B6C3F₁-Mäuse zwei Jahre Furan per Schlundsonde an 5 d/w in Dosierungen von 0 (n=50), 0,5 (n=100), 1,0 (n=75), 2,0 (n=50), 4,0 (n=50) bzw. 8,0 (n=50) mg/(kg KG x d). Ab einer Dosierung von 4 mg/(kg KG x d) waren die kombinierte Inzidenz hepatozellulärer Adenome und Karzinome sowie die Inzidenz hepatozellulärer Foci und das Lebergewicht erhöht (Husøy, et al., 2012; Moser, et al., 2009).

Basisstudie(n) zur Beurteilung der kanzerogenen Potenz

Als Basisstudie zur quantitativen Risikobewertung dient die Studie des NTP (1993), die im vorgehenden Abschnitt referiert ist.

Informationen zum Wirkprinzip („mode of action“)

Genotoxizität

Eine Übersicht der Befunde geben Husøy et al. (2012) sowie DFG (2006).

Furan erzeugte im Standardtest an *Salmonella typhimurium* (Ames-Test) in allen getesteten Stämmen mit und ohne exogene metabolische Aktivierung keine mutagenen Effekte.

Im Maus-Lymphoma-Assay zeigte Furan ohne Aktivierungssystem in einer Untersuchung mutagene Wirkungen, die aber in einer weiteren Untersuchung nicht bestätigt werden konnten. In der zweiten Untersuchung wurden außerdem keine DNA-Strangbrüche und Mikrokerne induziert. In An-, nicht aber in Abwesenheit von exogenem Aktivierungssystem erzeugte Furan in einer Studie in CHO-Zellen Chromosomenaberrationen. In einer weiteren Untersuchung wurden mit und ohne Aktivierung schwach positive Befunde hinsichtlich der Induktion von Schwesterchromatidaustauschen und Chromosomenaberrationen erhoben. Ein Mikrokerntest in Humanlymphozyten erbrachte mit und ohne Aktivierung keine Hinweise auf eine Induktion von Mikrokerneln.

In neueren Untersuchungen, die im Rahmen des EU-Projekts "Role of genetic and non-genetic mechanisms in furan risk" durchgeführt wurden, zeigte Furan in V79- sowie in L5178Y-Zellen keine mutagenen Wirkungen im hprt- bzw. tk-Locus. In einer

weiteren Untersuchung induzierte Furan in Lymphozyten in Ab- und Anwesenheit eines optimierten metabolischen Aktivierungssystems (mit CYP2E1-Aktivität) keine Chromosomenaberrationen. Nach längerer Inkubation (44 h) wurden Effekte festgestellt, die aber vermutlich auf während der Inkubation infolge des Kontakts mit dem Luftsauerstoff gebildete Autoxidationsprodukte des Furans zurückzuführen und somit als Artefakte anzusehen sind. In einer Lymphoblastenzelllinie von Patienten mit Fanconi-Syndrom (deren Zellen besonders empfindlich gegenüber DNA-Vernetzung sind) induzierte Furan in An- und Abwesenheit des optimierten Aktivierungssystems Chromosomenaberrationen.

Furan wird in der Leber rasch durch Cytochrom P450, insbesondere P450 2E1, zu cis-2-Buten-1,4-dial (cBDA) oxidiert. Dieses primäre Stoffwechselprodukt hat Erbgut verändernde und zellschädigende Eigenschaften (Greim, 2006; Husøy, et al., 2012). cBDA reagiert rasch mit Nukleinsäuren und Proteinen unter Adduktbildung. In *Salmonella typhimurium* TA104, einem gegenüber Aldehyden empfindlichen Stamm, wirkte die Substanz mutagen, nicht aber in anderen Stämmen.

In Untersuchungen an Säugerzellen bildete cBDA DNA-Addukte und bewirkte Einzelstrangbrüche, cross links und Genmutationen. In Untersuchungen im Rahmen des oben genannten EU-Projekts wirkte cBDA in V79- und L5178Y-Zellen stark zytotoxisch und induzierte sowohl im tk- als auch im hprt-Locus Mutationen, war hier jedoch jeweils nur in einem sehr schmalen Konzentrationsbereich wirksam. In diesem "Fenster" wurden außerdem Hinweise auf klastogene Effekte gefunden. In Zelllinien von Fanconi-Patienten wirkte cBDA in einem schmalen Konzentrationsbereich stark, in normalen Lymphozyten schwach klastogen.

Zusammengefasst sprechen die Befunde für ein genotoxisches Potential von Furan und insbesondere dessen primärem Metaboliten cBDA *in vitro*. Negative Befunde können eher auf unzureichende metabolische Kompetenz der zugesetzten Aktivierungssysteme zurückzuführen sein als auf fehlende genotoxische Wirkungen. Solche Grenzen üblicher Standardtestsysteme sind insbesondere bei Substanzen bekannt, die wie auch Furan über CYP2E1-aktiviert werden (Husøy, et al., 2012).

Hinsichtlich genotoxischer Wirkungen *in vivo* wurden bei insgesamt beschränkter Datenlage uneinheitliche Befunde erhoben. Für den Menschen liegen keine Angaben vor.

Von besonderer Bedeutung im Hinblick auf Wirkungen im niedrigen Dosisbereich sind neuere Untersuchungen zur DNA-Bindung von Furan (Neuwirth, et al., 2012). In dieser ebenfalls im Rahmen des EU-Projekts "Role of genetic and non-genetic mechanisms in furan risk" durchgeführten Studie wurde die Bindung von [3,4-¹⁴C-]Furan an DNA in der Leber von Ratten nach oraler Verabreichung (28 d, 5 d/w) von 0, 0,1 oder 2 mg/(kg KG x d) untersucht. Die höhere Dosis in diesem Versuch entsprach der niedrigsten Dosis der Kanzerogenitätsstudie des NTP (1993), die niedrigere Dosis lag um den Faktor 20 darunter. Der ¹⁴C-Gehalt der Leber-DNA nahm linear und proportional zur Dosis von 7,9 amol/μg DNA auf 153,3 amol/μg

DNA zu, entsprechend 16,5 bzw. 325,2 Addukten/10⁹ Nukleotide. In geringerem Maß (ca. 40 % der Werte) wurde auch eine ¹⁴C-Bindung an DNA der Niere nachgewiesen. Ergänzend durchgeführte Untersuchungen sprechen dagegen, dass die ¹⁴C-Aktivität in der DNA auf die Inkorporation von Furanmetaboliten zurückzuführen ist (Furan wird u. A. zu Produkten abgebaut, die im Intermediärstoffwechsel verwertet werden), sondern vielmehr dafür, dass eine kovalente Bindung von Furan oder seinen Metaboliten an DNA-Basen erfolgt ist. Die Addukte konnten in ihrer Struktur jedoch nicht identifiziert werden.

In derselben Untersuchung fanden sich im Comet assay auch Hinweise auf DNA-Schäden in der Leber bei der höheren Dosierung. Genotoxische Effekte in Knochenmark und peripheren Lymphozyten traten nicht auf, jedoch dosisabhängig vermehrt Chromosomenaberrationen in Milzzellen (Neuwirth, et al., 2012).

In einer Untersuchung an Big-Blue-Ratten konnten im Dosisintervall von 2 - 30 mg/(kg KG x d) (5 d/w, 8 w) zwar zytotoxische Effekte und bei der höchsten Dosis DNA-Schäden im comet assay festgestellt werden, jedoch bei keiner Dosis Mutationen. Dieses Ergebnis ist vermutlich als Artefakt anzusehen, da aufgrund nicht-optimaler Probennahme möglicherweise gebildete Mutationen bis zur Probenaufbereitung in der Zelle repariert worden sein können (Ding, et al., 2012; McDaniel, et al., 2012).

In der Leber von Mäusen wurden im Comet assay bis zu oralen Dosen an Furan von 15 mg/(kg KG x d) (28 d) keine Hinweise auf DNA-Strangbrüche festgestellt. Es fanden sich jedoch Überexpression mehrerer DNA-Reparaturgene sowie vermehrt polyploide und endoduplizierende Hepatozyten (Cordelli, et al., 2010). Auch in der Milz von Mäusen erbrachte ein Comet assay keine Hinweise auf DNA-Strangbrüche, jedoch zeigten sich in mitogen-stimulierten Milzzellen vermehrt Chromosomenaberrationen (Leopardi, et al., 2010).

Im Knochenmark von Mäusen verursachte Furan weder Schwesterchromatidaustausche noch Chromosomenaberrationen (Durling, et al., 2007; NTP, 1993). Bei Ratten wurden positive Befunde nach einer hohen Einzeldosis (250 mg/kg, i.p.) erhoben, wenn die Zellen nicht 17 h, sondern erst 36 h nach Exposition entnommen wurden (NTP, 1993).

In spontanen und durch Furanexposition induzierten Tumoren der Leber von B6C3F₁-Mäusen unterschieden sich das Spektrum der Mutationen in den aktivierten H-ras-Genen und die Muster der ras-Gen-Aktivierung in beiden Tumortypen signifikant. Außerdem traten nur bei furanbehandelten Tieren im aktivierten h-ras-Gen im Kodon 117 G- zu T- und G- zu C-Basentransversionen auf, nicht aber in Spontantumoren. Diese Befunde sprechen für eine direkte genotoxische Wirkung des Furans bzw. seiner Metaboliten (Greim, 2006).

Untersuchungen zur Genotoxizität von cBDA *in vivo* liegen nicht vor (Husøy, et al., 2012).

Zusammengefasst sprechen die Befunde für ein genotoxisches Potential von Furan, das von dessen Metaboliten cis-2-Buten-1,4-dial ausgeht (Greim, 2006).

Nichtgenotoxische Mechanismen

Die Wirkungsweise von Furan und die Bedeutung nicht-genotoxischer Effekte bei der Induktion von Tumoren sind bislang nicht hinreichend geklärt. Insbesondere fehlen Kenntnisse über Wirkungen und Wirkmechanismen im relevanten niedrigen Dosisbereich. Eine abschließende Bewertung des Risikos ist daher gegenwärtig nicht möglich.

Aus den Befunden der beiden vorliegenden Kanzerogenitätsstudien an Mäusen (Moser, et al., 2009; NTP, 1993) wurde geschlossen, dass Furan als zytotoxisches Kanzerogen mit "Schwellenwert" bewertet werden sollte. Untersuchungen zur möglichen Höhe eines solchen Schwellenwerts für kanzerogene Effekte liegen jedoch nur für Mäuse vor (Moser, et al., 2009), nicht aber für Ratten, die hinsichtlich kanzerogener Effekte deutlich empfindlicher reagieren.

Die Bildung von Tumoren bei Ratten wurde bislang nur bei Dosierungen untersucht und festgestellt, die in der Leber, dem Zielorgan der kanzerogenen Wirkung, zugleich eindeutig zytotoxische Wirkungen erkennen lassen. Es ist davon auszugehen, dass neuere, bereits durchgeführte, aber noch unveröffentlichte Untersuchungen (CCCF, 2011; FDA, 2013), die auch niedrigere Dosierungen eingeschlossen haben, weitere Erkenntnisse über Zusammenhänge zwischen kanzerogenen und toxischen Wirkungen bei dieser Spezies liefern werden.

Verschiedentlich ist diskutiert worden, inwieweit die bei Ratten mit hoher Inzidenz nach Furanexposition auftretenden Cholangiokarzinome wegen der andersartigen Anatomie der Galle und der Natur der beobachteten Zellveränderungen von Relevanz für den Menschen sind. Husøy et al. (2012) weisen jedoch darauf hin, dass Gallengangtumoren prinzipiell auch beim Menschen auftreten, von hoher Malignität sein können und zum gegenwärtigen Stand der Kenntnisse eine Übertragbarkeit der Befunde von der Ratte auf den Menschen nicht ausgeschlossen werden kann. Daher werden die bei Ratten beobachteten Cholangiokarzinome als relevant für die Risikobewertung beim Menschen angesehen (Husøy, et al., 2012).

Nach Einschätzung der MAK-Kommission sprechen die bisherigen Befunde zu Beeinträchtigungen des hepatozellulären Stoffwechsels sowie zur Induktion apoptotischer und nekrotischer Prozesse dafür, dass Furan unabhängig von genotoxischen Wirkungen tumorpromovierende Eigenschaften aufweist (Greim, 2006). Über eine Wirkungsschwelle für derartige Effekte werden jedoch keine Angaben gemacht.

Weiterhin spricht nach Einschätzung der MAK-Kommission die Datenlage für eine genotoxische Wirkung von Furan, wobei es aufgrund der gegenwärtig vorliegenden Daten nicht möglich ist, eine Dosis abzuleiten, die bei der Ratte und vor allem beim Menschen zu keinem nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko führt (Greim, 2006).

Auch nach Einschätzung des VKM ist es wahrscheinlich, dass Mechanismen wie oxidativer Stress, Veränderungen von Zellzyklus und -proliferation sowie Apoptose bei der furaninduzierten Kanzerogenität eine Rolle spielen. Dies schließt jedoch einen gleichzeitig wirkenden genotoxischen Mechanismus nicht aus. Da ein Schwellenwert nicht abgeleitet werden kann, wird Furan vom VKM als genotoxisches Kanzerogen betrachtet (Husøy, et al., 2012).

4.5.4 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Vorliegende quantitative Krebsrisikoabschätzungen

Es liegen Benchmarkberechnungen vor, die von einer Arbeitsgruppe des norwegischen wissenschaftlichen Komitees für Lebensmittelsicherheit VKM erstellt wurden (Husøy, et al., 2012). Als kritischer Endpunkt wird dabei die Entstehung von Cholangiokarzinomen bei Ratten betrachtet. Die Benchmarkberechnungen erfolgten mit den für beide Geschlechter kombinierten Inzidenzen dieser Tumoren nach einer Expositionszeit der Tiere von nur 9 Monaten (Tabelle 4-6), da die Inzidenzen am Ende des Versuchszeitraums von zwei Jahren dosisabhängig praktisch 100 % betragen. Die mit den unterschiedlichen Anpassungen mithilfe des Programms PROAST berechneten BMD₁₀ und BMDL₁₀ sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Tabelle 4-6: BMD₁₀ und BMDL₁₀ für die Entstehung von Cholangiokarzinomen bei Ratten nach 9 Monaten oraler Exposition (Angaben aus Husøy, et al., 2012)

Modell	Loglik	BMD ₁₀ (mg/(kg KG x d))	BMDL ₁₀ (mg/(kg KG x d))
One-stage	-25,01	0,27	0,20
Two-stage	-25,01	0,27	0,20
Log-logistic	-24,43	1,04	0,46
Weibull	-23,92	0,71	0,22
LogProbit	-24,2	1,05	0,47
Gamma	-24,01	0,83	0,33
Logistic	-25,4	1,01	0,68
Probit	-25,1	0,70	nicht berechenbar
LVM-E2	-25,1	0,97	0,66
LVM-H2	-25,57	0,49	0,35

Die Arbeitsgruppe des VKM geht von der niedrigsten berechneten BMDL₁₀ von 0,20 mg/(kg KG x d) aus, die nach Umrechnung auf kontinuierliche Exposition (5 d/7 d) eine BMDL₁₀ von 0,14 mg/(kg KG x d) ergibt.

Außer den vom VKM abgeleiteten BMD bzw. BMDL₁₀ wurden von anderen Autoren weitere BMDL₁₀ abgeleitet (Tabelle 4-6). Diese werden vom VKM für die Risikobe-

wertung verworfen, da die abgeleiteten Werte sehr nahe an dem LOAEL liegen, der bei Ratten zu einer Inzidenz an Cholangiokarzinomen von nahezu 100 % führte (Husøy, et al., 2012).

Tabelle 4-7: BMDL10 und LOAEL für Tumoren bei Ratten und Mäusen (Angaben aus Husøy, et al., 2012)

Kritischer Effekt, Spezies	POD (mg/(kg KG x d))	Methode	Expositionsdaue, Studie	Quelle
Cholangiokarzinome, Ratte	1,42	LOAEL	2 Jahre (NTP, 1993)	NTP (1993)
Hepatozelluläre Adenome und Karzino- me, Ratte	1,28	BMDL ₁₀	2 Jahre (NTP, 1993)	Carthew et al. (2010)
Hepatozelluläre Adenome und Karzino- me, Ratte	0,96	BMDL ₁₀	2 Jahre, (Moser, et al., 2009)	WHO (2011)
Cholangiokarzinome, Ratte	0,14	BMDL ₁₀	9 Monate (NTP, 1993)	Husøy et al. (2012)

Für die vom VKM abgeleitete BMDL₁₀ wurde in einem weiteren Schritt eine Korrektur um die nicht lebenslange Exposition und Studiendauer vorgenommen.

Damit ergibt sich insgesamt: $BMDL_{10} = \frac{0,20 \text{ mg} \times 5 \text{ d} \times 9 \text{ Monate} \times 9 \text{ Monate}}{\text{kg KG} \times 7 \text{ d} \times 24 \text{ Monate} \times 24 \text{ Monate}} = 0,02 \text{ mg} \frac{\text{Furan}}{\text{kg KG} \times \text{d}}$.

Diese BMDL₁₀ von 0,02 mg/(kg KG x d) wird vom VKM für MoE-Betrachtungen herangezogen (Husøy, et al., 2012), jedoch nicht in ein Unit Risk für den Menschen umgerechnet.

Eigene quantitative Krebsrisikoabschätzung

Es liegt eine Benchmarkberechnung für die orale Aufnahme von Furan vor (Husøy, et al., 2012), die weiter oben referiert wurde.

Für die Ableitung einer Expositions-Risiko-Beziehung für die inhalative Aufnahme wird abweichend von der Vorgehensweise der VKM nicht die BMDL₁₀, sondern in Übereinstimmung mit der Methodik gemäß Leitfaden zur Risikoquantifizierung (AGS, 2013) die BMD₁₀ von 0,27 mg/(kg KG x d) (Tabelle 4-6) herangezogen. Analog zur Vorgehensweise des VKM und gemäß Leitfaden ergibt sich mit Umrechnung auf kontinuierliche Exposition und Korrektur wegen der nicht lebenslangen Verabreichung und Beobachtungszeit:

$$BMD_{10} = \frac{0,27 \text{ mg} \times 5 \text{ d} \times 9 \text{ Monate} \times 9 \text{ Monate}}{\text{kg KG} \times 7 \text{ d} \times 24 \text{ Monate} \times 24 \text{ Monate}} = 0,027 \frac{\text{mg Furan}}{\text{kg KG} \times \text{d}}$$

Die Umrechnung der oralen Körperdosis aus dem Tierversuch in eine humanäquivalente Dosis erfolgt mittels allometrischem Scaling (Ratte zu Mensch: Faktor 4) und die Umrechnung in eine luftgetragene Konzentration mittels Standardannahmen (gleiche Resorption über beide Pfade, 70 kg Körpergewicht, Atemvolumen 20 m³/d). Es ergibt sich eine Konzentration von

$$\frac{0,027 \text{ mg} \times 70 \text{ kg} \times \text{d}}{\text{kg} \times \text{d} \times 4 \times 20 \text{ m}^3} = 0,024 \text{ mg/m}^3,$$

der eine Risikohöhe von 10 % zugeschrieben wird, entsprechend $4,2 \times 10^{-3}$ pro $\mu\text{g/m}^3$.

Qualitätsbeurteilung

Die vom VKM (Husøy, et al., 2012) vorgenommene Benchmarkberechnung beruht auf einer gut konzipierten, validen Studie des NTP (1993). Nach Auffassung des VKM sind vermutlich mehrere Mechanismen an der Tumorentstehung beteiligt, etwa oxidativer Stress und gesteigerte Zellproliferation, doch schließt dies die Beteiligung primär genotoxischer Mechanismen nicht aus. Da ein Schwellenwert nicht abgeleitet werden kann, wird Furan vom VKM als genotoxisches Kanzerogen betrachtet (Husøy, et al., 2012).

Unsicherheiten einer quantitativen Risikoabschätzung bestehen somit in einem derzeit nicht quantifizierbaren möglichen Beitrag zytotoxischer Mechanismen bei der Krebsentstehung, der zu einer sublinearen Dosis-Wirkungs-Beziehung im subzytotoxischen Bereich führen könnte. Ein Schwellenwert für zytotoxische Effekte ist gegenwärtig nicht bekannt, sodass eine entsprechende Modellierung der Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht möglich ist.

Die Abschätzung basiert auf der niedrigsten berechneten BMDL_{10} auf Basis der Tumorzinzidenz nach 9 Monaten. In der Basisstudie steigt die Inzidenz des betreffenden Tumortyps in der Zeit vom 9. Monat bis zum Ende der Studie nach 24 Monaten um den Faktor 2,5. Die Korrektur um die nicht lebenslange Exposition und Beobachtungszeit durch einen zusätzlichen Faktor von ca. 7 führt daher vermutlich zu einer Überschätzung des Risikos (Husøy, et al., 2012).

Zusätzliche Unsicherheit resultiert aus der Pfad-zu-Pfad-Übertragung. In Tierversuchen wurde Furan bei oraler und inhalativer Exposition jeweils weitestgehend resorbiert (Greim, 2006), sodass toxikokinetische Unterschiede in der Resorption ausgeschlossen werden können. In diesem Zusammenhang stellt sich auch die Frage, ob die Atemwege selbst bei inhalativer Exposition Zielorgan kanzerogener Effekte sein könnten, zumal die Enzymausstattung zur Oxidation von Furan zum gen- und zytotoxischen Metaboliten cis-2-Buten-1,4-dial auch im Respirationstrakt vorhanden sind (Garcia and James, 2000). In toxikokinetischen Untersuchungen an Ratten wurde nach oraler Verabreichung von 8 mg/kg KG (der höchsten oralen Dosis in der Kanzerogenitätsstudie des NTP) binnen 24 h 14 % des Furans in unveränderter Form abgeatmet (Greim, 2006). Daraus kann geschlossen werden, dass bei oraler Exposition auch die Gewebe der Atemwege gegenüber nennenswerten Mengen an Furan exponiert werden. In der NTP-Studie wurden keine Atemwegstumoren beobachtet. Diese Befunde sprechen nicht dafür, dass die Atemwege bei inhalativer Exposition ein Zielorgan der kanzerogenen Wirkung von Furan sind (Garcia and James, 2000).

Zusammengefasst wird die Benchmarkberechnung und eine daraus abgeleitete Expositions-Risiko-Beziehung als konservative Abschätzung angesehen und als "unsicher, jedoch noch geeignet für eine Wirkungsklassenzuordnung" bewertet.

4.5.5 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Die Klassierungsgrenzen entsprechen der Vorgehensweise in BMU (2002).

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
unit risk, basierend auf Studie des NTP (1993) mit oraler Verabreichung	$4,2 \times 10^{-3}$		

Es wird vorgeschlagen, Furan in die Wirkungsklasse I zu klassieren.

Die vorgeschlagene Klassierung beruht, wie dargelegt, auf einer konservativen Abschätzung unter Annahme einer linearen Expositions-Wirkungs-Beziehung ohne Einfluss von Schwellenwerteffekten. Die Möglichkeit zur Verbesserung der Risikobewertung wird dann gegeben sein, wenn die Ergebnisse einer im Auftrag der FDA durchgeführten Kanzerogenitätsstudie an Ratten vorliegen (CCCF, 2011; FDA, 2013). Nach Veröffentlichung dieser Befunde und ggf. weiterer, laufender Studien zu Genotoxizität und Wirkmechanismen von Furan sollte die Risikoquantifizierung überprüft und aktualisiert werden.

4.5.6 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse I der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel. Hinsichtlich der angekündigten Veröffentlichung zur aktuellen NTP-Studie soll es mit ihrem Vorliegen eine Validierung dieses Klassierungsvorschlages auch noch für die laufende TA Luft-Aktualisierung geben.

4.5.7 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2013): Leitfaden zur Quantifizierung stoffspezifischer Expositions-Risiko-Beziehungen und von Risikokonzentrationen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz, (Anlage 3 zu TRGS 910). Version N10, Stand: 15.09.2013, Ausarbeitung durch den Arbeitskreis Risikoableitung im UA III des AGS.
<http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-910.html>

BMU, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (2002): Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (Technische Anleitung zur

Reinhaltung der Luft - TA Luft) vom 24. Juli 2002. *Gemeinsames Ministerialblatt*, 25-29, 511-605

- Carthew, P.; DiNovi, M.; Setzer, R.W. (2010): Application of the margin of exposure (MoE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic. Example: Furan (CAS No. 110-00-9). *Food and Chemical Toxicology*, 48, Suppl. 1, S69-74
- CCCF, Codex Committee on Contaminants in Foods (2011): Discussion Paper on Furan. CX/CF 11/5/13. 5th Session, The Hague, Netherlands
- Cordelli, E.; Leopardi, P.; Villani, P.; Marcon, F.; Macri, C.; Caiola, S.; Siniscalchi, E.; Conti, L.; Eleuteri, P.; Malchiodi-Albedi, F.; Crebelli, R. (2010): Toxic and genotoxic effects of oral administration of furan in mouse liver. *Mutagenesis*, 25, 305-314
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2014): MAK- und BAT-Werte-Liste 2014. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 50, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim
- Ding, W.; Petibone, D.M.; Latendresse, J.R.; Pearce, M.G.; Muskhelishvili, L.; White, G.A.; Chang, C.W.; Mittelstaedt, R.A.; Shaddock, J.G.; McDaniel, L.P.; Doerge, D.R.; Morris, S.M.; Bishop, M.E.; Manjanatha, M.G.; Aidoo, A.; Heflich, R.H. (2012): *In vivo* genotoxicity of furan in F344 rats at cancer bioassay doses. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 261, 164-171
- Durling, L.J.; Svensson, K.; Abramsson-Zetterberg, L. (2007): Furan is not genotoxic in the micronucleus assay *in vivo* or *in vitro*. *Toxicology Letters*, 169, 43-50
- ECHA, European Chemicals Agency (2014): Classification and Labelling Inventory: Harmonised Classification - Annex VI of Regulation (EC) No. 1272/2008 (CLP Regulation), <http://clp-inventory.echa.europa.eu>
- FDA, Food and Drug Administration (2013): Annual Report FY 2013 - FY 2014, Food and Drug Administration (FDA), National Center for Toxicological Research (NCTR), <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OC/OfficeofScientificandMedicalPrograms/NCTR/ResearchAccomplishmentsPlans/UCM395805.pdf>
- Garcia, H.D.; James, J.T. (2000): Furan. Appendix B14. In: National Research Council Committee on Toxicology, Spacecraft Maximum Allowable Concentrations for Selected Airborne Contaminants. Vol. 4, National Academy Press, Washington, DC. <http://www.nap.edu/catalog/9786/spacecraft-maximum-allowable-concentrations-for-selected-airborne-contaminants-volume-4>, 307-329
- Greim, H. (2006): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 40. Lfg, DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim
- Husøy, T.; Arukwe, A.; Binderup, M.-L.; Brantsæter, A.L.; Kruse Fæste, C.; Bogen Hetland, R. (2012): Risk assessment of furan exposure in the Norwegian Population. 10-404-2 final. Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids, Materials in Contact with Food and Cosmetics and the Panel on Contaminants of the Norwegian Sci-

entific Committee for Food Safety (VKM: Vitenskapkomiteen for mattrygghet),
<http://www.vkm.no/dav/7b023a9623.pdf>

- Leopardi, P.; Cordelli, E.; Villani, P.; Cremona, T.P.; Conti, L.; De Luca, G.; Crebelli, R. (2010): Assessment of in vivo genotoxicity of the rodent carcinogen furan: evaluation of DNA damage and induction of micronuclei in mouse splenocytes. *Mutagenesis*, 25, 57-62
- McDaniel, L.P.; Ding, W.; Dobrovolsky, V.N.; Shaddock, J.G., Jr.; Mittelstaedt, R.A.; Doerge, D.R.; Heflich, R.H. (2012): Genotoxicity of furan in Big Blue rats. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 742, 72-78
- Moser, G.J.; Foley, J.; Burnett, M.; Goldsworthy, T.L.; Maronpot, R. (2009): Furan-induced dose-response relationships for liver cytotoxicity, cell proliferation, and tumorigenicity (furan-induced liver tumorigenicity). *Experimental and Toxicologic Pathology*, 61, 101-111
- Neuwirth, C.; Mosesso, P.; Pepe, G.; Fiore, M.; Malfatti, M.; Turteltaub, K.; Dekant, W.; Mally, A. (2012): Furan carcinogenicity: DNA binding and genotoxicity of furan in rats in vivo. *Molecular Nutrition and Food Research*, 56, 1363-1374
- NTP, National Toxicology Program (1993): Toxicology and Carcinogenesis Studies of Furan in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). TR 402, U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service.
<http://ntp.niehs.nih.gov/results/pubs/longterm/reports/longterm/index.html>
- NTP, National Toxicology Program (2014): 13th Report on Carcinogens (RoC). Furan, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
<http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/roc13/>
- USDA, United States Department of Agriculture (2015): Two-Year Carcinogenicity Bioassay of Furan in F344 Rats, National Agricultural Library, Food Safety Research Information Office, http://fsrio.nal.usda.gov/nal_web/fsrio/printresults.php?ID=7894
- WHO, World Health Organization (2011): Evaluation of Certain Contaminants in Food. Seventy-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series 959, World Health Organization, Geneva, Switzerland.
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_959_eng.pdf

4.6 Hydrazin und Hydrazinsalze

4.6.1 Stoffidentität

Hydrazin, CAS-Nr. 302-01-2

4.6.2 Einstufungen

EU: (harmonisiert) Carc. 1B (ECHA, 2014)

EU, Salze des Hydrazins: Carc. 1B (ECHA, 2014)

MAK-Liste: Kanz Kat 2 (DFG, 2014)

4.6.3 Datenlage zur krebserzeugenden Wirkung

Humandaten/ Epidemiologie

In einem Fallbericht wird beschrieben, dass eine Person nach sechsjähriger Exposition gegenüber Hydrazin an einem Aderhautmelanom des Auges erkrankte (SCOEL, 2010). Ein weiterer Fallbericht beschreibt, dass ein Mann nach mehrjähriger beruflicher Exposition gegenüber Hydrazin multiple Basalzellkarzinome der Haut im Gesicht und an den Armen entwickelte (Aigner, et al., 2010).

In einer epidemiologischen Studie an 427 Arbeitern, von denen die meisten gegenüber < 1 ppm Hydrazin exponiert waren, und in einem Follow-Up dieser Untersuchung wurde keine erhöhte Tumorinzidenz beobachtet (AGS, 2011; Morris, et al., 1995; Wald, et al., 1984).

Bei 270 Beschäftigten eines Wärmekraftwerks wurde eine erhöhte Mortalität infolge Krebserkrankungen berichtet. Wegen der nicht bestimmten Höhe der Hydrazinexposition und Mischexposition mit anderen kanzerogenen Stoffen sind die Befunde nur als Verdachtsmoment zu sehen (AGS, 2011). In einer weiteren Untersuchung an insgesamt 140 Arbeitern aus der Hydrazinproduktion traten in der höchsten von drei Belastungsgruppen (keine genauere Quantifizierung) unter den 65 Personen im Vergleich zur Kontrolle gehäuft Tumoren an Lippen, Wangenschleimhaut und im Rachen auf, in der niedrigsten Belastungsgruppe waren Tumoren der Verdauungsorgane häufiger. Störfaktoren wie Rauchen und Alkoholkonsum wurden nicht berücksichtigt (AGS, 2011).

Bei beruflich gegenüber Hydrazin exponierten Beschäftigten einer Raketenteststation in den USA (ca. 6.000 in der Mortalitätskohorte mit 600 Krebsfällen, ca. 5.000 in der Inzidenzkohorte mit 691 Krebsfällen) wurde eine erhöhte Rate von Lungenkrebs und kolorektalen Tumoren beschrieben. Die Arbeiter waren beim Umgang mit Raketentreibstoffen in der Zeit von 1950 - 1993 neben Hydrazin auch Methylhydrazin und 1,1-Dimethylhydrazin ausgesetzt. Bei einer Einteilung nach Höhe der Exposition in drei Gruppen ergab sich bei Berücksichtigung einer Lag-Phase von 20 Jahren ein ab der mittleren Belastung mit der Höhe der Belastung zunehmendes Risiko für Lungenkrebs sowie für Kolon- und Rektumkarzinome. Da auch hier Mischexposition

mit methylierten Hydrazinen sowie anderen kanzerogenen Stoffen wie Trichlorethen, Benzol und PAK bestand, stellen die Befunde keinen eindeutigen Beleg für eine kanzerogene Wirkung von Hydrazin selbst dar (AGS, 2011; Ritz, et al., 2006). Von den Autoren der Untersuchung werden die Befunde, auch angesichts derer früherer Untersuchungen an demselben Kollektiv, dahingehend bewertet, dass ein Zusammenhang zwischen Hydrazinexposition und Lungenkrebs zu vermuten und ein Zusammenhang mit kolorektalen Tumoren möglich ist (SCOEL, 2010).

Tierexperimentelle Daten

Hydrazin hat sich in Tierversuchen bei inhalativer und oraler Applikation in mehreren Spezies als kanzerogen erwiesen (AGS, 2011; SCOEL, 2010). Die folgende Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Studien wurde AGS (2011) entnommen.

In einer Inhalationsstudie (MacEwen, et al., 1981; Vernot, et al., 1985) mit insgesamt 2.000 Mäusen, 1.000 F344-Ratten, 800 Goldhamstern und 12 Hunden wurden die Tiere ein Jahr jeweils 6 h/d, 5 d/w gegenüber Hydrazin exponiert und im Anschluss über Lebenszeit nachbeobachtet. Die eingesetzten Konzentrationen betragen 0, 0,05, 0,25, 1,0 und 5,0 ppm (0, 0,067, 0,33, 1,33, 6,65 mg/m³); bei der niedrigsten Konzentration wurden nur Ratten und Mäuse, bei der höchsten nur Hamster exponiert.

Bei Hunden konnten keine expositionsbedingten adversen Wirkungen festgestellt werden. Bei Hamstern war nur in der höchsten Konzentration (5 ppm) eine erhöhte Tumorzinzidenz festzustellen (benigne Nasenpolypen, Neoplasien des Kolons, Schilddrüsenadenome); außerdem traten degenerative Veränderungen, insbesondere eine Amyloidose, in mehreren Organen auf. Bei Mäusen traten nur bei der höchsten getesteten Konzentration (1 ppm) marginal häufiger Lungenadenome auf.

Eindeutige kanzerogene Effekte wurden bei Ratten festgestellt. In beiden Geschlechtern traten dosisabhängig vermehrt benigne adenomatöse und zottige Polypen der Nase sowie maligne Tumoren epithelialen Ursprungs auf. Bei der höchsten Konzentration (5 ppm) traten zusätzlich Bronchialadenome auf. Die kumulierte Inzidenz von Tumoren der Atemwege war ab 1 ppm signifikant erhöht. Bei männlichen Ratten traten bei der höchsten Konzentration außerdem auch vermehrt Karzinome der Schilddrüse auf (Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8: Signifikant erhöhte Tumorzinzidenzen in männlichen Ratten nach einjähriger inhalativer Exposition gegenüber Hydrazin (MacEwen, et al., 1981; Vernot, et al., 1985)

Tumorlokalisation	0	0,05 ppm (0,067 mg/m ³)	0,25 ppm (0,33 mg/m ³)	1 ppm (1,33 mg/m ³)	5 ppm (6,65 mg/m ³)
Nase, Bronchien	0/146 (0 %)	3/96 (3,1 %)	1/94 (1,1 %)	11/97* (11,3 %)	75/98 * (76,5 %)
Schilddrüse	7/146 (4,8 %)	6/96 (6,3 %)	5/94 (5,3 %)	9/97 (9,3 %)	13/98 * (13,3 %)

*: signifikant erhöht gegenüber der Kontrolle

In einer weiteren Studie wurden Zusammenhänge zwischen einer kurzzeitigen inhalativen Hydrazinexposition und kanzerogenen Effekten im nasalen Epithel bei Ratten und Hamstern untersucht (Latendresse, et al., 1995). Dazu wurden die Tiere im Abstand von einer Woche insgesamt zehnmal jeweils 1 h gegenüber 0, 75 oder 750 ppm Hydrazin exponiert und im Anschluss daran lebenslang nachbeobachtet. Bei Ratten, nicht aber Hamstern, traten nach der letzten Exposition binnen 2 Jahren reversible Metaplasien des Plattenepithels sowie Apoptosen auf. 22 Monate nach Ende der Exposition mit 750 ppm traten bei beiden Arten Hyperplasien und Neoplasien im vergleichbaren Ausmaß auf (Ratten: bei 75 ppm 2,6, bei 750 ppm 5,7 %; Hamster: 2,0 bzw. 5,3 %). Die Neoplasien zeigten sich als polypoide Adenome, in einem Fall bei Ratten auch als Plattenepithelkarzinom. Auch bei der niedrigeren Konzentration traten Effekte auf: fokale Hyperplasien des Plattenepithels und Plattenepithelkarzinome bei männlichen, nicht aber weiblichen Ratten sowie ein polypoides Adenom bei einem männlichen Hamster (weibliche wurden nicht untersucht).

Bei gleicher Dosis (jeweils 7500 ppm x h) war die Inzidenz von Hyperplasien und von Tumoren in der Langzeitstudie (MacEwen, et al., 1981; Vernot, et al., 1985) jeweils mit 15,5 bzw. 44,6 % (Adenome) deutlich höher als in der Kurzzeitstudie (Latendresse, et al., 1995) mit 2,6 bzw. 5,2 %. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die absolute Höhe der Konzentration für die Tumorentstehung von geringerer Bedeutung ist als die Dauer der Exposition.

Auch bei oraler Verabreichung von Hydrazin wurden bei Ratten, Mäusen und Hamstern Tumoren beobachtet, in erster Linie in der Leber, bei Ratten und Mäusen aber auch in der Lunge und bei Mäusen zusätzlich in der Brustdrüse (AGS, 2011).

In einer Untersuchung an männlichen und weiblichen Ratten erhielten die Tiere zwei Jahre lang Trinkwasser mit 0, 2, 10 oder 50 mg Hydrazin/l (SCOEL, 2010; Steinhoff und Mohr, 1988). 10 mg/L wurden als "höchste tolerable Dosis" angegeben, 50 mg/l wirkten stark toxisch (erheblich verminderte Gewichtszunahme). Die Inzidenz von Tumoren in der Leber nahm dosisabhängig zu (Kontrolle: 0 %, 2 mg/l: 2 %, 10 mg/l: 3 %, 50 mg/l: 14,6 %, jeweils kombinierte Inzidenz bei Männchen und Weibchen). Bei den Tumoren handelte es sich um hepatozelluläre Adenome und Karzinome sowie Häm- und Cholangiome.

Basisstudie(n) zur Beurteilung der kanzerogenen Potenz

Humandaten weisen auf mögliche Zusammenhänge zwischen der Exposition gegenüber Hydrazin und dem Auftreten von Lungen- und möglicherweise auch kolorektalen Tumoren hin. Die Daten sind jedoch für eine quantitative Bewertung der Kanzerogenität beim Menschen nicht ausreichend.

Als Basisstudie zur quantitativen Krebsrisikobewertung dient die Kanzerogenitätsstudie, wie sie von MacEwen (1981) und Vernot (1985) dargestellt ist. In dieser an mehreren Spezies durchgeführten Langzeitstudie erwiesen sich Ratten hinsichtlich kanzero-

gener Wirkungen als empfindlichste Spezies. Dabei waren signifikant erhöhte Inzidenzen von Tumoren außer in der Nase (beider Geschlechter) auch in der Schilddrüse männlicher Tiere zu beobachten.

Aufgrund von Unterschieden in der Physiologie der Schilddrüse zwischen Menschen und Ratten, welche Unsicherheiten in der quantitativen Übertragbarkeit bedingen, werden die Schilddrüsentumoren bei Ratten nicht für eine Risikoabschätzung herangezogen und nur die Tumore der Atemwege betrachtet (AGS, 2011).

Die Tumorinzidenzen nach oraler Exposition in verschiedenen Organen waren durchwegs niedriger als nach inhalativer Exposition, so dass diese Befunde (auch wegen der Relevanz des Expositionspfades) nicht zur Ableitung der ERB herangezogen werden (AGS, 2011).

Informationen zum Wirkprinzip („mode of action“)

Genotoxizität

Zusammenstellungen der zahlreichen Untersuchungen geben IARC (1999), ATSDR (1997) sowie SCOEL (2010) und AGS (2011).

In Bakterien führte Hydrazin zu DNA-Schäden und wirkte, wie auch in Hefen, schwach mutagen. *In vitro* wurden in Rattenhepatozyten DNA-Strangbrüche, in Maushepatozyten außerplanmäßige DNA-Synthese (UDS) beobachtet. Uneinheitliche Befunde wurden zu Genmutationen im Maus-Lymphoma-Assay sowie Schwesterchromatidaustauschen und Chromosomenaberrationen in unterschiedlichen Testsystemen *in vitro* erhoben. Mechanistische Untersuchungen *in vitro* lassen vermuten, dass Hydrazin mit zellulärem Formaldehyd zum Kondensationsprodukt Formylhydrazon reagiert, aus dem durch Oxidation mithilfe von Katalase das Mutagen und Kanzerogen Diazomethan gebildet werden kann, dass als sehr reaktives Elektrophil DNA-Basen methyliert (AGS, 2011).

In *in-vivo*-Untersuchungen an Mäusen konnten weder Schwesterchromatidaustausche in Knochenmark oder Leber noch Induktion außerplanmäßiger DNA-Synthese in Keimzellen, Anomalien in Spermien, Dominant-Letalmutationen oder Mutationen im LacZ-Gen transgener Tiere nachgewiesen werden. Hingegen zeigte ein Fellfleckentest ein positives Ergebnis, ebenso einige Untersuchungen zu mutagen Wirkungen in Fruchtfliegen (AGS, 2011). In einer von drei Untersuchungen auf Induktion von Mikrokernen im Knochenmark von Mäusen zeigte sich eine schwach klastogene Wirkung. In einer Studie wurden nach Hydrazinexposition in Leber und Lunge DNA-Strangbrüche nachgewiesen (SCOEL, 2010).

Angaben zu genotoxischen Wirkungen von Hydrazin beim Menschen liegen nicht vor (SCOEL, 2010). In der Leber von Mäusen, Ratten und Hamstern wurde in mehreren Untersuchungen eine Methylierung von DNA-Basen festgestellt, bei Hamstern wurde auch die Methylierung in Niere und Lunge untersucht und ebenfalls nachgewiesen. Es wird diskutiert, dass eine vermehrte Methylierung der DNA in der Leber

erst im oder nahe dem Bereich hepatotoxischer Dosen auftreten soll, wobei die Hepatotoxizität zu einer Störung der Balance von Methylierung und Demethylierung mit einer Anreicherung methylierter Purine in der DNA führt. Allerdings wurde eine dosisabhängige Bildung von N7-Methylguanin und (ab etwas höheren Dosen) auch von O6-Guaninaddukten bereits bei nicht toxischen Dosen nachgewiesen (AGS, 2011).

Nach Exposition von Mäusen mit Hydrazinsulfat in Verbindung mit ¹⁴C-markiertem Formiat bzw. L-[Methyl-¹⁴C]-Methionin wurden in Leber-DNA und -RNA 7-[¹⁴C-Methyl]guanin-Addukte gebildet. Dieser Befund stützt die Hypothese, der zufolge in einer Reaktion von Hydrazin mit Formylgruppen (die endogen im C₁-Stoffwechsel auftreten) Formylhydrazon und daraus in nachfolgenden Oxidationsschritten das methylierende Elektrophil Diazomethan gebildet werden kann, das sich unter anderem an Nukleinsäurebasen addiert (AGS, 2011).

Nichtgenotoxische Mechanismen

Der Mechanismus der Kanzerogenese durch Hydrazin ist bislang nicht hinreichend geklärt. Es wird diskutiert, dass die krebserzeugende Wirkung von Hydrazin eng mit der zytotoxischen Wirkung der Substanz assoziiert ist und nur im Bereich eindeutig toxischer Dosen bzw. lokal reizender Konzentrationen nachweisbar ist. Auch die in der Leber beobachtete Methylierung von DNA-Basen wird in Zusammenhang mit der zytotoxischen Wirkung gesehen. Es wurden jedoch bei inhalativer Exposition von Ratten bereits Tumoren in der Nase bei 1 ppm beobachtet, einer Konzentration, die noch keine konsistent dokumentierten Anzeichen einer Reizwirkung erkennen lässt. Auch bei oraler Exposition weisen Untersuchungsbefunde darauf hin, dass eine Methylierung von DNA-Basen bereits bei noch nicht toxischen Dosen auftreten kann (AGS, 2011).

Zur Methylierung von DNA-Basen im nasalen Epithel nach inhalativer Hydrazinexposition liegen bislang keine Daten vor. Eine derartige Wirkung wird jedoch als plausibel angenommen, da die dazu erforderlichen Reaktions- bzw. Stoffwechselschritte auch in Zellen des nasalen Gewebes ablaufen dürften.

Hinsichtlich des Mechanismus der Methylierungsreaktion wird nach Befunden von *in-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen davon ausgegangen, dass Hydrazin mit endogenem Formaldehyd bzw. reaktiven Verbindungen des C₁-Stoffwechsels zu Formylhydrazon reagieren kann, aus dem durch weitere, oxidative Stoffwechselschritte methylierende Folgeprodukte, insbesondere Diazomethan, gebildet werden kann. Dieser Reaktionsweg spricht für eine indirekte genotoxische Wirkung von Hydrazin (AGS, 2011).

SCOEL (2010) kommt in seiner aktuellen Bewertung zu dem Ergebnis, dass Hydrazin als genotoxisches Kanzerogen ohne Schwellenwert anzusehen ist.

Im Positionspapier des AK CM im UAIII des AGS wird ausgeführt, dass die Datelage zur Reizschwelle bei inhalativer Exposition nicht konsistent und nicht bewertbar ist, welchen Einfluss die Zytotoxizität auf die kanzerogene Wirkung von Hydrazin im

nasalen Epithel hat. Eine Modellierung der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung unter Annahme eines sublinearen Verlaufs ("Knickfunktion") wird daher zwar berechnet und diskutiert, jedoch nicht für die Risikobewertung herangezogen, da ein Einfluss zytotoxischer Mechanismen derzeit nicht mit hinreichender Plausibilität belegt werden kann (AGS, 2011).

4.6.4 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Vorliegende quantitative Krebsrisikoabschätzungen

Es liegt ein Positionspapier des AK CM im UAIII mit einer ERB-Begründung zu Hydrazin vor. Die im Positionspapier vorgenommene Risikoabschätzung erfolgte mithilfe der T25-Methode, da eine Benchmarkmodellierung, vermutlich wegen des nicht-monotonen Verlaufs der Konzentrations-Wirkungs-Kurve im unteren Konzentrationsbereich, keine mathematisch befriedigende Anpassung ergab (AGS, 2011).

Die T25 wird berechnet nach:

$$T25 = C \cdot \frac{\text{Bezugsinzidenz (0,25)}}{(\text{Inzidenz bei C} - \text{Inzidenz Kontrolle})} \cdot \frac{(1 - \text{Inzidenz Kontrolle})}{1},$$

wobei C die niedrigste signifikante tumorigene Konzentration oder Dosis ist.

Bei inhalativer 6 h/d, 5 d/w Exposition von Ratten entspricht die humanäquivalente Konzentration am Arbeitsplatz 50 % der experimentellen Konzentration. Für die Nasentumore bei Ratten (kumulierte Inzidenzen: Kontrolle: 0/146, 0 %; Dosisgruppe 1 ppm, entsprechend 0,5 ppm (0,67 mg/m³) als Humanäquivalent: 11/97, 11,3 %;) ergibt sich unter Berücksichtigung der nur 1-jährigen Exposition somit (0,67 x 0,25/0,113 % x 52/104 Wochen x 75/40 Jahre) eine humanäquivalente T25 von 1,39 mg/m³. Daraus ergibt sich für die Exposition von Menschen am Arbeitsplatz ein Risiko von 4:100.000 bei einer Konzentration von 0,22 µg/m³ (AGS, 2011).

Ebenfalls auf Basis der Befunde zu Nasentumoren bei Ratten (MacEwen, et al., 1981) hat die US-amerikanische Umweltbehörde EPA ein Unit Risk in Höhe von 4,9 x 10⁻³ pro µg/m³ abgeleitet (EPA, 2002).

In NRC (2010) wurde eine Abschätzung der kanzerogenen Potenz von Hydrazin bei Inhalation auf Basis der Inzidenz adenomatöser Polypen in der Nase von Ratten (Vernot, et al., 1985) vorgenommen. Als „virtually safe dose“ (entsprechend einem Risikoniveau von 10⁻⁶) wurde eine Konzentration von 3,2 x 10⁻⁴ µg/m³ ermittelt; dies entspricht einem Unit Risk von 3,1 x 10⁻³ pro µg/m³. Das im Vergleich zu EPA (2002) etwas geringere Risiko resultiert aus der Berechnung auf Basis der Inzidenz adenomatöser Polypen, andere aufgetretene Tumore der Nase wurden nicht berücksichtigt.

Eine weitere Unit-Risk-Ableitung wird vom niederländischen Gesundheits- und Umweltministerium RIVM berichtet. Das Risiko wird mit 2,35 x 10⁻⁵ pro µg/m³ angege-

ben, also etwa zwei Größenordnungen niedriger als das der US-EPA. Details der Ableitung werden nicht berichtet, die Basis der Abschätzung ist unklar (AGS, 2011).

Qualitätsbeurteilung

Die Krebsrisikoabschätzungen basieren auf einer gut konzipierten Studie, bei der eine hohe Zahl an Versuchstieren eingesetzt und eine konzentrationsabhängige signifikante Zunahme der Zahl nasaler Tumoren beobachtet wurde. Die Exposition erfolgte nur ein Jahr, die Tiere wurden aber über die gesamte Lebenszeit nachbeobachtet. Eine Unsicherheit in der Abschätzung ergibt sich daraus, dass lokal zytotoxische Effekte einen Einfluss auf die Tumorentstehung haben könnten, dieser Einfluss derzeit aber nicht hinreichend bewertet werden kann. Somit wurde in konservativer Weise eine lineare Risikoabschätzung vorgenommen.

Die nach dem oben beschriebenen Verfahren abgeleitete Expositions-Risikobeziehung (ERB) wird somit als "geeignet für eine Wirkungsklassenzuordnung" bewertet. Dies gilt sowohl für die im Positionspapier vorgenommene Ableitung als auch für das früher von US EPA abgeleitete Unit Risk.

Das vom RIVM vorgelegte Unit Risk wird wegen der unklaren Ableitungsbasis als zur Bewertung des Krebsrisikos nicht geeignet angesehen und im Klassierungsvorschlag nicht berücksichtigt.

Eigene quantitative Krebsrisikoabschätzung

Eine eigene Abschätzung wurde im Rahmen dieses Projekts nicht vorgenommen, da mit dem Positionspapier des AK CM im UAIII eine qualitativ ausreichende Abschätzung vorliegt (AGS, 2011).

Die Umrechnung des dort für die Exposition am Arbeitsplatz (Atemrate 10 m³/d, Arbeitszeit 5 d/Woche, 48 Wochen/a, 40 a) angegebenen 4:100.000 Risikos bei 0,22 µg/m³ auf Lebenszeitexposition ergibt für ein 4:100.000-Risiko folgende Konzentration:

$$\frac{0,22 \mu\text{g} \times 10 \text{ m}^3 \times 5 \times 48 \times 40}{\text{m}^3 \times 20 \text{ m}^3 \times 7 \times 52 \times 75} = 0,039 \mu\text{g}/\text{m}^3.$$

Dies entspricht einem Risiko von $1,03 \times 10^{-3}$ pro µg/m³.

4.6.5 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
unit risk (AGS, 2011), basierend auf T25 aus Inhalationsstudie (MacEwen, et al., 1981)	$1,03 \times 10^{-3}$		
unit risk (EPA, 2002) basierend auf Inhalationsstudie (MacEwen, et al., 1981)	$4,9 \times 10^{-3}$		
unit risk (NRC, 2010) basierend auf Inhalationsstudie (Vernot, et al., 1985)	$3,1 \times 10^{-3}$		

Bei einer Abschätzung der kanzerogenen Potenz mithilfe einer "Knickfunktion" zur Berücksichtigung zytotoxischer Effekte an der Tumorentstehung ergäbe sich bei Konzentrationen unterhalb der zytotoxischen Wirkungsschwelle ein um den Faktor 10 niedrigeres Risiko. Damit würde eine Klassierung von Hydrazin in die WK II erfolgen. Die "Knickfunktion" wurde im Positionspapier aber wegen der nicht genügend geklärten Bedeutung zytotoxischer Prozesse für die Tumorgenese verworfen (nicht in Tabelle dargestellt).

4.6.6 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse I der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel. Diese Klassierung soll für Hydrazin, Hydrazinhydrat und Hydrazinsalze gelten.

4.6.7 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2011): Positionspapier des AK CM im UAIII: ERB-Begründung zu Hydrazin

Aigner, B.A.; Darsow, U.; Grosber, M.; Ring, J.; Plötz, S.G. (2010): Multiple basal cell carcinomas after long-term exposure to hydrazine: case report and review of the literature. *Dermatology*, 221, 300-302

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1997): Toxicological Profile for Hydrazines, U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service.

<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp100.pdf>

BMU, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (2002): Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (Technische Anleitung zur

Reinhaltung der Luft - TA Luft) vom 24. Juli 2002. Gemeinsames Ministerialblatt, 25-29, 511-605

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2014): MAK- und BAT-Werte-Liste 2014. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 50, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim

ECHA, European Chemicals Agency (2014): Classification and Labelling Inventory: Harmonised Classification - Annex VI of Regulation (EC) No. 1272/2008 (CLP Regulation), <http://clp-inventory.echa.europa.eu>

EPA, Environmental Protection Agency (2002): Integrated Risk Information System (IRIS). Hydrazine/Hydrazine sulfate (CASRN 302-01-2) (Last revised: 1991), U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. <http://www.epa.gov/iris/subst/0352.htm>. Abfragedatum 05.01.2015

IARC, International Agency for Research on Cancer (1999): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 71. Re-Evaluation of some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide (Part 1-3), WHO, World Health Organization, Geneva

Latendresse, J.R.; Marit, G.B.; Vernot, E.H.; Haun, C.C.; Flemming, C.D. (1995): Oncogenic potential of inhaled hydrazine in the nose of rats and hamsters after 1 or 10 1-hr exposures. *Fundamental and Applied Toxicology*, 27, 33-48

MacEwen, J.D.; Vernot, E.H.; Haun, C.C.; Kinkead, E.R.; Hall, A. (1981): Chronic Inhalation Toxicity of Hydrazine: Oncogenic Effects. AFAMRL-TR-81-56, Air Force Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio, USA. <http://www.dtic.mil/dtic/tr/fulltext/u2/a101847.pdf>

Morris, J.; Densem, J.W.; Wald, N.J.; Doll, R. (1995): Occupational exposure to hydrazine and subsequent risk of cancer. *Occupational and Environmental Medicine*, 52, 43-45

NRC, National Research Council (2010): Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals. Vol. 8, National Academies Press, Washington, DC

Ritz, B.; Zhao, Y.; Krishnadasan, A.; Kennedy, N.; Morgenstern, H. (2006): Estimated effects of hydrazine exposure on cancer incidence and mortality in aerospace workers. *Epidemiology*, 17, 154-161

SCOEL, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (2010): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Hydrazine. SCOEL/SUM/164. August 2010, European Commission; Employment, Social Affairs and Inclusion. <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6516&langId=en>

Steinhoff, D.; Mohr, U. (1988): The question of carcinogenic effects of hydrazine. *Experimental Pathology*, 33, 133-143

Vernot, E.H.; MacEwen, J.D.; Bruner, R.H.; Haun, C.C.; Kinkead, E.R.; Prentice, D.E.; Hall, A.; Schmidt, R.E.; Eason, R.L.; Hubbard, G.B.; Young, J.T. (1985): Long-term inhalation toxicity of hydrazine. *Fundamental and Applied Toxicology*, 5, 1050-1064

Wald, N.; Boreham, J.; Doll, R.; Bonsall, J. (1984): Occupational exposure to hydrazine and subsequent risk of cancer. *British Journal of Industrial Medicine*, 41, 31-34

4.7 Hydrazinhydrat

4.7.1 Stoffidentität

CAS-Nr. 7803-57-8 (Hydrazinlösung 64 %, Hydrazinhydrat)

CAS-Nr. 10217-52-4 (Hydrazinlösung 55 %)

Reines Hydrazin ist bei Raumtemperatur eine farblose, ölige Flüssigkeit mit einem an Ammoniak erinnernden Geruch. Hydrazin "raucht" an feuchter Luft unter Bildung von Hydrazinhydrat der Formel $N_2H_4 \cdot H_2O$, das 64 Gew.% Hydrazin enthält. Beim Erhitzen siedet "Hydrazinhydrat" als Azeotrop konstanter Zusammensetzung.

In wässriger Lösung verhält sich Hydrazin somit wie sein Hydrat, und die toxischen Wirkungen von Hydrazin entsprechen denen des Hydrazinhydrats. Zur Bewertung und Klassierung von Hydrazinhydrat sind daher dieselben Befunde wie für Hydrazin heranzuziehen.

4.7.2 Einstufungen

EU: nicht harmonisiert eingestuft, (notifiziert): Carc. 1B (ECHA, 2014)
(entspricht Einstufung von Hydrazin)

DFG (MAK): nicht aufgeführt

4.7.3 Datenlage zur krebserzeugenden Wirkung

Siehe Angaben zu Hydrazin

4.7.4 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Siehe Angaben zu Hydrazin

4.7.5 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Die Klassierungsgrenzen entsprechen der Vorgehensweise in BMU (2002)

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
unit risk (AGS, 2011), basierend auf T25 aus Inhalationsstudie (MacEwen, et al., 1981)		0,66 x 10^{-3} *	
unit risk (EPA, 2002) basierend auf Inhalationsstudie (MacEwen, et al., 1981)	3,1 x 10^{-3} *		
unit risk (NRC, 2010) basierend auf Inhalationsstudie (Vernot, et al., 1985)	2,0 x 10^{-3} *		

*: Jeweils umgerechnet aus dem entsprechenden Unit Risk für wasserfreies Hydrazin unter Berücksichtigung eines Gehalts von 64 Gew.% Hydrazin in Hydrazinhydrat.

Formal ergäbe sich somit für Hydrazinhydrat nach der Abschätzung des AGS-Entwurfs eine Zuordnung in die WK II, nach den Unit Risk-Werten der EPA und des NRC wie für wasserfreies Hydrazin selbst eine Klassierung in die WK I.

Die toxischen bzw. kanzerogenen Effekte von Hydrazinhydrat sind ebenso wie die Wirkungen der Salze des Hydrazins auf das Hydrazin selbst zurückzuführen. Daher sollte Hydrazinhydrat in dieselbe WK wie Hydrazin klassiert werden (WK I).

Weiterhin sollten außer Hydrazin und Hydrazinhydrat auch die Salze des Hydrazins, insbesondere das wegen seiner Stabilität und Handhabbarkeit im Handel befindliche Hydraziniumsulfat ($[\text{N}_2\text{H}_6^{2+}]\text{SO}_4^{2-}$), entsprechend der kanzerogenen Potenz von Hydrazin ebenfalls in die WK I klassiert werden.

4.7.6 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung von Hydrazinhydrat in dieselbe Klasse wie Hydrazin und Hydrazinsalze als plausibel.

4.7.7 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2011): Positionspapier des AK CM im UAIll: ERB-Begründung zu Hydrazin

BMU, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (2002): Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (Technische Anleitung

zur Reinhaltung der Luft - TA Luft) vom 24. Juli 2002. *Gemeinsames Ministerialblatt*, 25-29, 511-605

ECHA, European Chemicals Agency (2014): Classification and Labelling Inventory: Harmonised Classification - Annex VI of Regulation (EC) No. 1272/2008 (CLP Regulation), <http://clp-inventory.echa.europa.eu>

EPA, Environmental Protection Agency (2002): Integrated Risk Information System (IRIS). Hydrazine/Hydrazine sulfate (CASRN 302-01-2) (Last revised: 1991), U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. <http://www.epa.gov/iris/subst/0352.htm>. Abfragedatum 05.01.2015

MacEwen, J.D.; Vernot, E.H.; Haun, C.C.; Kinkead, E.R.; Hall, A. (1981): Chronic Inhalation Toxicity of Hydrazine: Oncogenic Effects. AFAMRL-TR-81-56, Air Force Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio, USA. <http://www.dtic.mil/dtic/tr/fulltext/u2/a101847.pdf>

NRC, National Research Council (2010): Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals. Vol. 8, National Academies Press, Washington, DC

Vernot, E.H.; MacEwen, J.D.; Bruner, R.H.; Haun, C.C.; Kinkead, E.R.; Prentice, D.E.; Hall, A.; Schmidt, R.E.; Eason, R.L.; Hubbard, G.B.; Young, J.T. (1985): Long-term inhalation toxicity of hydrazine. *Fundamental and Applied Toxicology*, 5, 1050-1064

4.8 Isobutylnitrit

4.8.1 Stoffidentität

Isobutylnitrit, 2-Methylpropylnitrit

CAS-Nr.: 542-56-3

4.8.2 Einstufungen

EU: (harmonisiert) Muta 2, Carc. 1B (ECHA, 2015)

MAK-Liste: Überprüfung auf krebserzeugende Wirkung ist angeregt (DFG, 2014)

Isobutylnitrit wurde von einer Arbeitsgruppe der IARC als hochprioritäre Substanz angesehen (IARC, 2014).

4.8.3 Datenlage zur krebserzeugenden Wirkung

Humandaten/ Epidemiologie

Die Verwendung von Isobutylnitrit als Stimulans („Popper“) wurde eine Zeitlang in Verbindung mit dem vermehrten Auftreten von Kaposi-Sarkomen bei AIDS-Patienten in Zusammenhang gebracht. Als eigentliche Ursache stellten sich später Herpesviren (HHV-8) heraus, aber es wird wegen immunologischer Wirkungen der Substanz ein Verstärkereffekt diskutiert (IARC, 2014; NTP, 1996). Quantitativ verwertbare epidemiologische Befunde liegen nicht vor.

Tierexperimentelle Daten

In einer Studie des NTP wurden Ratten und Mäuse inhalativ gegenüber Isobutylnitrit in Konzentrationen von 37,5; 75 und 150 ppm an 6 h/d, 5 d/w über 104 Wochen exponiert. In beiden Spezies zeigten sich vermehrt Lungentumoren („clear evidence of carcinogenic activity“ für Ratten, „some evidence“ für Mäuse), in Mäusen in der Hochdosisgruppe auch Schilddrüsentumoren. Nichtkanzerogene Effekte in dieser Studie waren leichte Methämoglobinämie sowie Hyperplasie des Alveolarepithels in beiden Spezies in den beiden oberen Dosisgruppen (NTP, 1996). Die Inzidenzen für Lungentumoren in männlichen Ratten, welche als Basis für eine quantitative Krebsrisikoabschätzung dienen (s.u.), sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben.

Mäusen wurden Tumorzellen (Polyomavirus-induzierte Sarkomzellen) injiziert und diese Tiere inhalativ ab 6 Tage nach Behandlung gegenüber 900 ppm Isobutylnitrit exponiert (45 min/d, 16 Tage). Im Vergleich zu nicht Isobutylnitrit-exponierten Kontrollen stieg die Tumorzinzidenz von 21 % auf 75 %, mit 4-fach schneller wachsenden Tumoren. Der Inzidenz- und wachstumssteigernde Effekt war bereits nach 5-maliger Exposition ersichtlich. Direkte Exposition der inokulierten Tumorzellen in vitro gegenüber bis zu 6 mM Isobutylnitrit hatte keinen wachstumsstimulierenden Effekt. Die Wirkung beruht offensichtlich auf einer immunsupprimierenden Wirkung auf T-Zellen

und Makrophagen, welche durch die Substanz in ihrer Wirkung in vivo bei inhalativer Exposition gegenüber 900 ppm inhibiert wurden (Soderberg, 1999).

Tabelle 4-9: Tumorinzidenzen in männlichen Ratten nach chronischer inhalativer Exposition gegenüber Isobutylnitrit (NTP, 1996)

Expositions-konzentration	Kombinierte Lungenadenome und -karzinome	Signifikanz
0	1/46	
37,5 ppm 159 mg/m ³	5/46	p = 0.1016
75 ppm 318 mg/m ³	13/46	p < 0.001
150 ppm 636 mg/m ³	15/46	p < 0.001

Basisstudie(n) zur Beurteilung der kanzerogenen Potenz

Als Basisstudie zur quantitativen Krebsrisikobewertung dient die Studie des NTP (1996) mit erhöhten Inzidenzen für Lungentumoren in Ratten und Mäusen und Schilddrüsentumoren (nur Mäuse).

Informationen zum Wirkprinzip („mode of action“)

Genotoxizität

Isobutylnitrit war im Ames-Test positiv, ebenso die strukturverwandten Verbindungen Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl- und n-sowie sec-Butylnitrit. In Mauslymphomzellen (L5178Y) in vitro induzierte Isobutylnitrit, ebenso wie andere Alkylnitrite, Genmutationen (NTP, 1996). Im Rahmen der NTP-Studie wurden weitere Genotoxizitätstests durchgeführt. Hierbei war die Substanz ebenfalls im Ames-Test (nur bei metabolischer Aktivierung) positiv und induzierte mit oder ohne metabolische Aktivierung Chromosomenaberrationen in CHO Hamsterzellen. In vivo traten in Drosophila nach Verfütterung oder Injektion keine Geschlechtschromosomen-gebundenen rezessiven Letalmutationen auf. In Mäusen wurde nach 90 Tagen inhalativer Exposition ab 75 ppm eine signifikante Induktion von Mikronuklei im peripheren Blut gezeigt (NTP, 1996). In einem anderen Ames-Test wurde gezeigt, dass gasförmige Exposition der Bakterien wesentlich effektiver war als Inkubation in Lösung (Mirvish, et al., 1993). Isobutylnitrit induzierte in CHO Hamsterzellen auch Polyploidie (Kumaroo, et al., 1992).

Nichtgenotoxische Mechanismen

Auf einen Beitrag nichtgenotoxischer Mechanismen lassen die Befunde von Soderberg (1999) schließen, nach denen eine immunsupprimierende Wirkung von Isobutylnitrit in Mäusen das Tumorwachstum fördert. Quantitative Aussagen lassen sich aus dem experimentellen Modell mit Inokulation von Tumorzellen allerdings nicht ableiten, da nur eine (hohe) Konzentration zur inhalativen Exposition getestet wurde.

4.8.4 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Vorliegende quantitative Krebsrisikoabschätzungen

Die kalifornische Umweltbehörde (OEHHA, 2002) leitete auf Basis der Lungentumoren in männlichen Ratten unter Pfad-zu-Pfad-Extrapolation einen „slope factor“ von 0,095 pro mg/kg x d für den Menschen ab. Aus den Expositionskonzentrationen der Studie (37,5; 75 und 150 ppm) resultierten Körperdosen von 8,19; 16,4 und 32,8 mg/kg x d. Diese Angabe basiert auf den Daten in der Carcinogenic Potency Database (CPDB, 2014) mit den dortigen Standardannahmen von 100 % Resorption, 0,1 l/min Atemvolumen der Ratte bei 0,5 kg Gewicht, und mit 1 ppm ca. 4,24 mg/m³. Eine direkte Risikoabschätzung für den Inhalationspfad ist nicht aufgeführt.

Es ergibt sich (mittels Multistage-Modellierung) zunächst ein slope-Faktor für die Ratte von 0,0183699 pro mg/kg x d, welcher unter Berücksichtigung der allometrischen Unterschiede ($\times (70/0,5)^{1/3}$) auf den o.g. Wert für den Menschen umgerechnet wird (OEHHA, 2002).

Eine Rückrechnung auf Luftkonzentration erfolgt bei OEHHA unter der Annahme von 70 kg Körpergewicht und 20 m³ Atemvolumen: 0,095 pro mg/kg x d x 70 kg / 20 m³ = pro 3,5 mg/m³ und damit 0,027 pro mg/m³ = $2,7 \times 10^{-5}$ pro µg/m³.

Wenn man den slope-Faktor (Ratte) nach obigen Annahmen von CPDB (2014) direkt in eine Luftkonzentration rückrechnet (0,0183699 pro mg/kg x d entspricht 3,47 mg/m³), ergibt sich ein unit risk (Ratte) von $5,3 \times 10^{-6}$ pro µg/m³, gemäß der obigen Parameter zur allometrischen Konversion entsprechend einem humanen Risiko von (gerundet) $2,7 \times 10^{-5}$ pro µg/m³. Damit zeigt sich, dass die indirekte Berechnung von OEHHA (Basis Körperdosen mit anschließender Rückrechnung auf Luftkonzentrationen) und die direkte Berechnung (Basis Luftkonzentration) zum gleichen Ergebnis kommen.

Qualitätsbeurteilung

Das unit risk basiert auf einer gut konzipierten NTP-Studie, bei klarer Dosis-Wirkungsbeziehung und der plausiblen Annahme eines genotoxischen Mechanismus. Die Unsicherheiten der quantitativen Risikoabschätzung liegen im derzeit nicht zu quantifizierenden, möglicherweise nichtlinearen Beitrag einer möglichen krebsverstärkenden Wirkung durch die immunsuppressive Wirkung des Isobutylnitrit in vivo.

Das nach dem oben beschriebenen Verfahren abgeleitete unit risk wird somit als „unsicher, jedoch geeignet für eine Wirkungsklassenzuordnung“ bewertet.

Eigene quantitative Krebsrisikoabschätzung

Das unit risk der kalifornischen EPA (OEHHA, 2002) auf Basis der Lungentumorinzidenzen in männlichen Ratten der Studie des NTP (1996) scheint zunächst ausreichend qualifiziert für einen Klassierungsvorschlag.

Für eine Plausibilitätsprüfung wurde jedoch eine Risikoschätzung auf Basis der T_{25} -Methode³⁰ vorgenommen. Dabei ergab sich auf Basis der in Abschnitt 4.1.4 aufgeführten Daten:

a) Ausgangspunkt niedrigste Konzentration mit signifikanter Wirkung: 318 mg/m³

b) Ausgangspunkt niedrigste Konzentration: 159 mg/m³

Aus a) und b) lassen sich mittels der in AGS (2014) genannten Konversionsfaktoren (Konzentration im Tierversuch x 0,18) humanäquivalente Konzentrationen von 57,2 mg/m³ bzw. 28,6 mg/m³ ableiten.

Hieraus ergeben sich humanäquivalente (h) T_{25} -Werte von 53,8 mg/m³ bzw. 80,3 mg/m³, entsprechend in linearer Extrapolation Risiken von $4,6 \times 10^{-6}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ bzw. $3,1 \times 10^{-6}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Diese Werte liegen so deutlich unterhalb des unit risk der OEHHA, dass eine eigene BMDS-Modellierung vorgenommen wurde, und zwar mit den in NTP (1996) angegebenen Luftkonzentrationen. Es ergab sich mittels des auch bei OEHHA (2002) verwendeten Multistage-Modells (β -Parameter frei wählbar, 1. Modellierung im Anhang) bei einer $\text{BMD}_{10}/\text{BMDL}_{10}$ von experimentell 117,8/66,9 mg/m³ eine humanäquivalente $\text{BMD}_{10}/\text{BMDL}_{10}$ (x 0,18) von 21,2/12,0 mg/m³ und somit ein Risiko von $4,7 \times 10^{-6}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ / $8,3 \times 10^{-6}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$, also etwa um den Faktor 3 niedriger als das von OEHHA (2002) angegebene unit risk, aber etwas höher als die mittels der T_{25} -Methode erhaltenen Werte. Die Kurvenanpassung des Modells an die Versuchsdaten ist allerdings nicht optimal (vgl. Anhang). Multistage- (β -Parameter > 0), Weibull-, Gamma- und Quantal-Linear-Modelle ergaben auf Basis des p-Wertes und des AIC-Wertes eine mathematisch bessere Anpassung (identisch inkl. BMD_{10} und BMDL_{10} , exemplarisch die 2. Multistage-Modellierung im Anhang) mit einer BMD_{10} von 152,1 mg/m³ (experimentell) und einem Humanäquivalent von 27,4 mg/m³, entsprechend einem unit risk von $3,6 \times 10^{-6}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Zum Vergleich zu OEHHA: die entsprechende BMDL_{10} wäre 111,2 mg/m³ (experimentell), mit einem Humanäquivalent von 20,0 mg/m³, entsprechend einem unit risk von $5,0 \times 10^{-6}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Die Gründe für die (geringen) Unterschiede zwischen der OEHHA- und der hier vorgenommenen Modellierung liegen möglicherweise in der Verwendung eines anderen Multistage-Modells (OEHHA aus ToxRisk, hier BMDS-Software). Der Unterschied der Ergebnisse ist im Hinblick auf die absoluten Werte gering. Dennoch würde bei der gegebenen Datenlage formal eine andere Klassierung resultieren (siehe Tabelle).

$$T_{25} = C \cdot \frac{\text{Bezugsinzidenz (0,25)}}{(\text{Inzidenz bei C} - \text{Inzidenz Kontrolle})} \cdot \frac{(1 - \text{Inzidenz Kontrolle})}{1}$$

wobei C die niedrigste signifikante tumorigene Konzentration oder Dosis darstellt

Die nach der hier vorgenommenen Benchmarkdosis-Modellierung vorzuschlagende Klassierung in WK III wird durch die Risikoschätzung auf Basis der T₂₅-Berechnung unterstützt. Die Spanne der Werte lässt erkennen, dass das Risiko im oberen Bereich der WK III angesiedelt ist.

4.8.5 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Auf Basis der Studie von NTP (1996) lassen sich mittels Benchmarkdosis-Modellierung und der T₂₅-Methode Risiken im Bereich von 3,1-8,3 x 10⁻⁶ pro µg/m³ schätzen. Es wird eine Klassierung in Wirkungsklasse III vorgeschlagen.

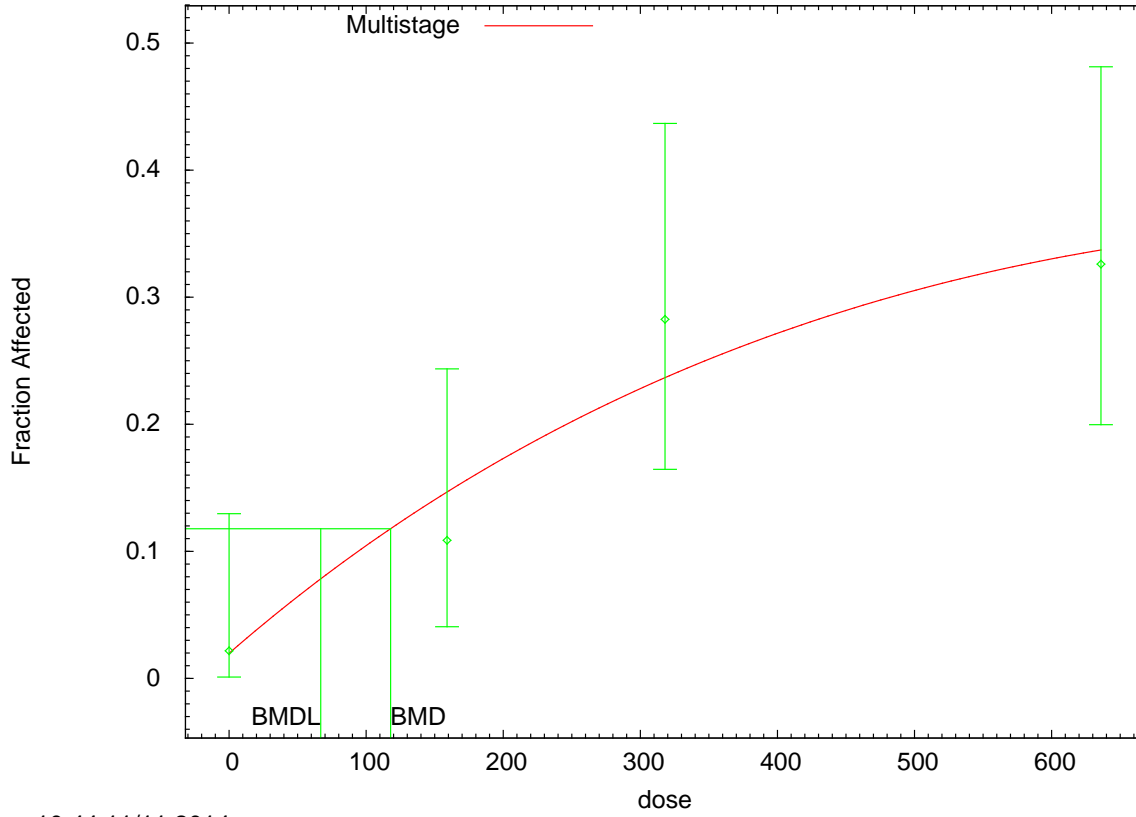
Die Klassierungsgrenzen entsprechen der Vorgehensweise in BMU (2002).

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro µg/m ³)	≥ 10 ⁻³	< 10 ⁻³ und ≥ 10 ⁻⁵	< 10 ⁻⁵
OEHHA (2002), unit risk, basierend auf Lungentumoren in Ratten von NTP (1996)		2,7 x 10 ⁻⁵	
T ₂₅ , eigene Berechnung			3,1-4,6 x 10⁻⁶
Benchmarkdosis-Modellierung, eigene Berechnung, Risikoniveau BMD ₁₀ (bewertungsrelevant)			3,6-4,7 x 10⁻⁶
Benchmarkdosis-Modellierung, eigene Berechnung, Risikoniveau BMDL ₁₀ (Vergleich zu OEHHA (2002))			5,0-8,3 x 10 ⁻⁶ pro µg/m ³

4.8.6 Anhang

1. Benchmarkdosis-Modellierung: Multistage-Modell (β -Parameter frei wählbar)

Multistage Model, with BMR of 10% Extra Risk for the BMD and 0.95 Lower Confidence Limit for the BI

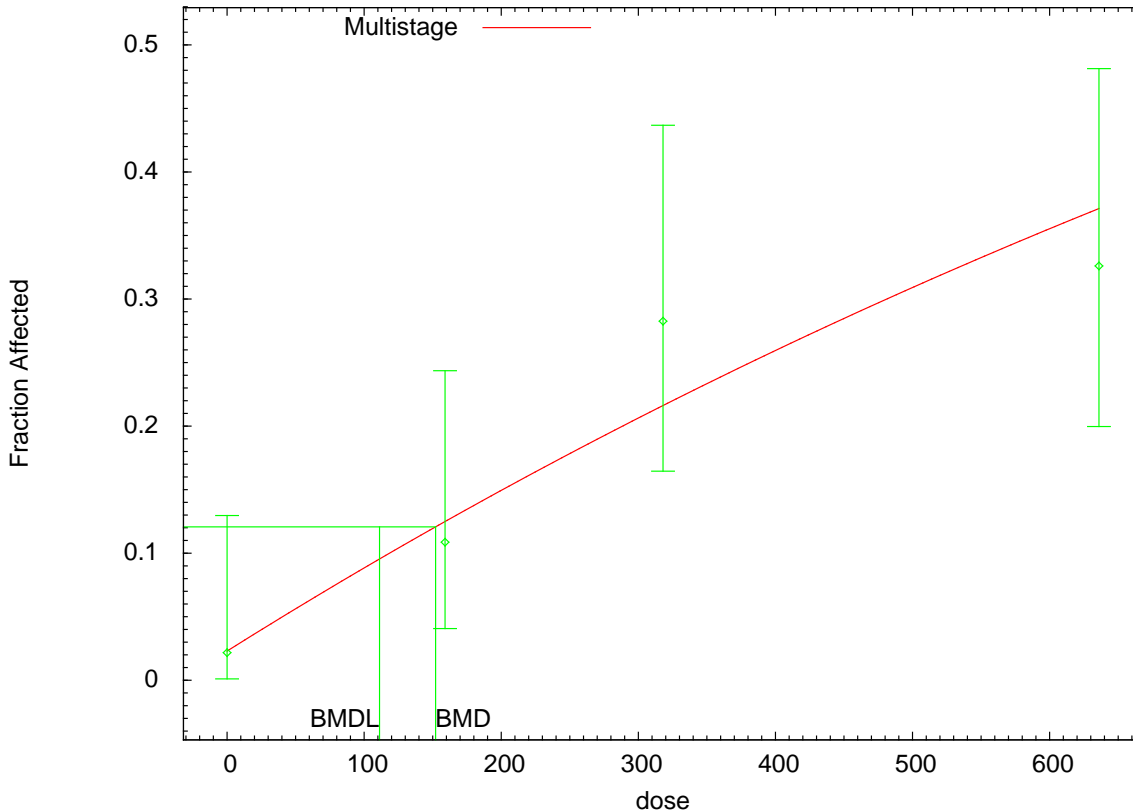


10:44 11/11 2014

p-Wert: 0,2938; BMD₁₀: 117,8; BMDL₁₀: 66,9 (mg/m³ , Ratte)

2. Benchmarkdosis-Modellierung: Multistage-Modell (β -Parameter > 0)

Multistage Model, with BMR of 10% Extra Risk for the BMD and 0.95 Lower Confidence Limit for the BI



11:31 11/11 2014

p-Wert: 0,4248; BMD₁₀: 152,1; BMDL₁₀: 111,2 (mg/m³ , Ratte)

4.8.7 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse III der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

4.8.8 Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2014): Leitfaden zur Quantifizierung stoffspezifischer Expositions-Risiko-Beziehungen und von Risikokonzentrationen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz, (Anlage 3 zu TRGS 910). Version N10, Stand: 15.09.2013, Ausarbeitung durch den Arbeitskreis Risikoableitung im UA III des AGS.

<http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-910.html>

BMU, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (2002): Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft - TA Luft) vom 24. Juli 2002. Gemeinsames Ministerialblatt, 25-29, 511-605

- CPDB, Carcinogenic Potency Database (2014): verfügbar über ChemIDplus Lite (NLM 2014), <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp>
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2014): MAK- und BAT-Werte-Liste 2014. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 50, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim
- ECHA, European Chemicals Agency (2015): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2014): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Report of the Advisory Group to Recommend Priorities for IARC Monographs during 2015-2019, Lyon, France: 18-19 April 2014. Internal Report 14/002, WHO, World Health Organization, Lyon, France. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/internrep/14-002.pdf>
- Kumaroo, P.V.; Thilager, A.; Facundo, N.; McMurrin, W.M.; Anderson, B.E.; Zeiger, E. (1992): In-vitro chromosome aberration and sister chromatid exchange tests of 35 chemicals in chinese hamster ovary cells. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 19, Suppl. S20, 32
- Mirvish, S.S.; Williamson, J.; Babcock, D.; Chen, S.C. (1993): Mutagenicity of iso-butyl nitrite vapor in the Ames test and some relevant chemical properties, including the reaction of iso-butyl nitrite with phosphate. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 21, 247-252
- NTP, National Toxicology Program (1996): Toxicology and Carcinogenesis Studies of Isobutyl Nitrite in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). TR 448, U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service
- OEHHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment (2002): Expedited Cancer Potency Values and No Significant Risk Levels (NSRLs) for four Proposition 65 Carcinogens: Isobutyl Nitrite, Nalidixic Acid, O-Phenylenediamine, O-Phenylenediamine Hydrochloride, August 2002, California Environmental Protection Agency, Reproductive and Cancer Hazard Assessment Section. http://oehha.ca.gov/prop65/CRNR_notices/pdf_zip/Expedit1Aug2002.pdf
- Soderberg, L.S. (1999): Increased tumor growth in mice exposed to inhaled isobutyl nitrite. *Toxicology Letters*, 104, 35-41

4.9 Phenylhydrazin

4.9.1 Stoffidentität

Phenylhydrazin, CAS-Nr. 100-63-0

Phenylhydrazin-Hydrochlorid, CAS-Nr. 27140-08-5

Phenylhydraziniumchlorid, CAS-Nr. 59-88-1

Phenylhydrazinsulfat (2:1), CAS-Nr. 52033-74-6

4.9.2 Einstufungen

EU (Phenylhydrazin, Phenylhydrazin-Hydrochlorid, Phenylhydraziniumchlorid, Phenylhydrazinsulfat (2:1)): (harmonisiert) Muta. 2, Carc. 1B (ECHA, 2014)

MAK-Liste: Kanz Kat 3B (DFG, 2014)

4.9.3 Datenlage zur krebserzeugenden Wirkung

Humandaten/ Epidemiologie

Zur krebserzeugenden Wirkung von Phenylhydrazin liegen keine bewertbaren Angaben vor.

Tierexperimentelle Daten

Studien mit inhalativer Exposition liegen nicht vor.

In der einzigen mit Phenylhydrazin (als freier Base) durchgeführten Studie (Roe, et al., 1967) wurden bei 25 weiblichen Swiss-Mäusen nach 40 Wochen Verabreichung der Testsubstanz (5 d/Woche) mit der Schlundsonde keine Lungentumoren beobachtet. Die durchschnittliche Dosis lag in dieser Untersuchung bei 18 mg/(kg KG x d), wegen Überschreiten der MTD wurde die anfängliche Dosis von 0,5 mg Phenylhydrazin/d ab der 6. Woche auf 0,25 mg/d gesenkt. Wegen der hohen Mortalitätsrate und der kurzen Studiendauer ist die Aussagekraft dieser Untersuchung sehr begrenzt.

Drei Kanzerogenitätsstudien wurden mit Phenylhydrazin-Hydrochlorid durchgeführt.

In einer Studie erhielten je 30 männliche und weibliche CDF₁-Mäuse 8 Wochen lang einmal pro Woche Phenylhydrazin-Hydrochlorid entweder mit der Schlundsonde (2,9 mg) oder i.p. (1,45 mg) als wässrige Lösung verabreicht (Kelly, et al., 1969). Bei den behandelten Tieren traten im Vergleich zur Kontrolle marginal, aber nicht signifikant häufiger Lungentumoren auf. Wegen der kurzen Versuchsdauer, der Verwendung nur einer Dosis, der hohen Mortalität bei Schlundsondenapplikation (30 %) und der jeweils auf ein Geschlecht begrenzten Applikation ist auch die Aussagekraft dieser Untersuchung sehr begrenzt.

In einer weiteren Studie erhielten 30 BALB/c/Cb/Se-Mäuse (Anzahl an Männchen und Weibchen nicht angegeben) 42 Wochen lang jeweils Phenylhydrazin-Hydrochlorid

(1 mg/d) per Schlundsonde verabreicht (Clayson, et al., 1966). Wegen toxischer Effekte wurde die Dosierung gelegentlich ausgesetzt, die Gesamtdosis betrug 200 mg/Tier. Der Versuch wurde nach 59 Wochen beendet (durchschnittliche Exposition über Gesamtdauer 17,6 mg/(kg KG x d). Über den Einfluss der Behandlung auf die Überlebenszeit kann keine Aussage getroffen werden, da für jede gestorbene Maus aus der behandelten Gruppe jeweils ein gleich altes Tier der Kontrollgruppe getötet wurde. Im Vergleich zur mitgeführten Kontrolle traten in der behandelten Gruppe signifikant häufiger Tiere mit Lungentumoren auf (16/30 vs. 4/30). Insgesamt wurden bei den 16 behandelten Tieren mit Tumoren 24 Lungentumoren festgestellt, von denen 10 als Adenome, 10 als "Adenome im Übergang zur Malignität" und 4 als "maligne" klassifiziert wurden.

Nach Verabreichen von 0,01 % Phenylhydrazin-Hydrochlorid im Trinkwasser für maximal 110 Wochen an männliche und weibliche, zu Versuchsbeginn 5 - 6 Wochen alte Swiss-Mäuse traten bei den Tieren signifikant häufiger Angiome und Angiosarkome auf (siehe folgende Tabelle).

Tabelle 4-10 Kombinierte Inzidenz von Blutgefäßangiomen und -angiosarkomen bei Swiss-Mäusen nach lebenslanger Verabreichung von Phenylhydrazin-Hydrochlorid im Trinkwasser (Toth und Shimizu, 1974)

Spezies, Geschlecht	verabreichte Dosis (% im Trinkwasser)	Durchschnittliche Dosis (mg/(kg KG x d) ^a	Zahl der Tiere mit Tumoren (%)
Maus, männlich	0	0	6/99 (6,1) ^b
	0,01	27,0	10/49 (20,4 %) ^c
Maus, weiblich	0	0	5/99 (5,1) ^b
	0,01	25,2	11/49 (22,4) ^d

a: durchschnittliche Aufnahme bei Männchen 0,81 mg/d, bei Weibchen 0,63 mg/d. Berechnung der durchschnittlichen Dosis über die Lebenszeit mit Standarddaten zum Körpergewicht männlicher (0,03 kg) und weiblicher Mäuse (0,025 kg).

b: nach Angaben in (Toth und Shimizu, 1974)

c: p <0,05, d: p <0,01

Basisstudie(n) zur Beurteilung der kanzerogenen Potenz

Als Basisstudien zur quantitativen Krebsrisikobewertung dienen die im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Studie von Clayson et al. (1966) sowie von Toth und Shimizu (1974).

Informationen zum Wirkprinzip („mode of action“)

Genotoxizität

Eine Zusammenfassung der Befunde zur Genotoxizität findet sich im CICAD zu Phenylhydrazin (WHO, 2000).

Phenylhydrazin bzw. dessen Hydrochlorid zeigten im Ames-Test an verschiedenen Stämmen von *Salmonella typhimurium* in Abwesenheit, an einigen Stämmen in eini-

gen Untersuchungen auch in Anwesenheit exogenen metabolischen Aktivierungssystems mutagene Wirkungen. Auch in anderen, weniger gut validierten bakteriellen Testsystemen wurden positive Befunde erhoben.

Aus Untersuchungen (zum Teil nur als Zusammenfassung oder unvollständig berichtet) an Säugerzellen *in vitro* liegen positive Befunde aus einem Mutationstest an V79-Zellen vor. In einem Mikronukleustest induzierte Phenylhydrazin an Knochenmarkzellen der Maus nur in Anwesenheit exogenen metabolischen Systems vermehrt Mikrokerne. Ein an Primärkulturen von Mäuse- und Rattenhepatozyten durchgeführter UDS-Test erbrachte ebenfalls positive Befunde.

In vivo wurde bei Ratten nach oraler Verabreichung von Phenylhydrazin die Bildung von N^7 -Methylguanin und in Spuren von O^6 -Methylguanin beobachtet. Als Mechanismus wird angenommen, dass Phenylhydrazin wie Hydrazin selbst mit endogenem Formaldehyd unter Bildung eines Hydrazons reagiert, das enzymatisch zu einem methylierend wirkenden reaktiven Metaboliten umgesetzt werden kann (Greim, 1995).

In einer In-vivo-Studie an Mäusen zeigten sich nach i.p.-Verabreichen von Phenylhydrazin im alkalischen Elutionsassay vermehrt Hinweise auf DNA-Einzelstrangschäden in Leber und Lunge. Ein unzureichend berichteter Mikrokerntest *in vivo* zeigte nach i.p.-Verabreichung von Phenylhydrazin eine vermehrte Induktion von Mikronuklei im Knochenmark von Mäusen. In einer weiteren Untersuchung führte Phenylhydrazin zu einem signifikanten Anstieg der Retikulozytenzahl und der Zahl polychromatischer Erythrozyten (PCE) sowie von PCE und normochromatischen Erythrozyten (NCE) mit Mikrokerneln. Ein Anstieg von NCE trat jedoch auch nach Splenektomie und Blutverlust auf, die Autoren vermuten daher, dass die erhöhte Rate an Mikrokerneln nach Gabe von Phenylhydrazin angesichts der hämatolytischen Wirkung dieser Substanz zumindest teilweise mit einer Stimulation der Erythropoese in Verbindung gebracht werden kann.

In der Gesamtbewertung der In-vitro- und In-vivo-Befunde ergeben sich somit Hinweise für eine genotoxische Wirkung von Phenylhydrazin und Phenylhydrazin-Hydrochlorid (AGS, 1998).

Nichtgenotoxische Mechanismen

Phenylhydrazin ist ein starker Methämoglobinbildner. Es wird vermutet, dass die erhöhte Rate an Mikronuklei, die *in vivo* im Test beobachtet wurde, mit der hämatolytischen Wirkung und einer dadurch bedingten Stimulierung der Erythropoese in Zusammenhang stehen könnte. Es ist nicht bekannt, ob dieser nichtgenotoxische Effekt mit der beobachteten kanzerogenen Wirkung von Phenylhydrazin in mechanistischem Zusammenhang steht.

4.9.4 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Vorliegende quantitative Krebsrisikoabschätzungen

Von der kalifornischen Umweltbehörde wurde auf Basis zweier an Mäusen durchgeführten Studien mit Phenylhydrazin-Hydrochlorid (siehe Kapitel 3.2) einen „slope factor“ für Phenylhydrazin von 0,68 pro mg/(kg KG x d) für den Menschen abgeleitet (OEHHA, 2001):

Tabelle 4-11: Slope factor für kanzerogene Potenz (Phenylhydrazin)

Substanz, Spezies, Tumorlokalisation (Studie)	Kanzerogene Potenz (mg/(kg x d) ⁻¹)
Phenylhydrazin-Hydrochlorid, Maus, Lunge (Clayson, et al., 1966)	4,3
Phenylhydrazin-Hydrochlorid, Maus, Blutgefäße (Toth und Shimizu, 1974)	
männliche Tiere	0,15
weibliche Tiere	0,20
Geometrisches Mittel aller drei Abschätzungen	0,51
bezogen auf Phenylhydrazin	0,68

Dieses unit risk stellt den geometrischen Mittelwert der aus beiden Studien, davon in einer getrennt für männliche und weibliche Tiere, abgeschätzten unit risks dar und wurde unter Berücksichtigung der Molmassen von Phenylhydrazin und -hydrochlorid auf Phenylhydrazin bezogen. Das zunächst für die Maus berechnete unit risk wurde mittels allometrischem Scaling ($\times (\text{KG}_{\text{Mensch}}/\text{KG}_{\text{Maus}})^{1/3}$) auf den genannten Wert für den Menschen umgerechnet. Zusätzlich wurde bei der Studie von Clayson et al. (1966) eine Korrektur für die weniger als lebenslange Expositionsdauer vorgenommen:

$$(\text{UR}_{\text{lebenslang}} = \text{UR}_{\text{experimentell}} \times (104/T_{\text{experimentell}})^3).$$

Qualitätsbeurteilung

Phenylhydrazin-Hydrochlorid führte in einer chronischen Studie an Mäusen nach Verabreichung im Trinkwasser zu einer signifikant erhöhten Inzidenz von Blutgefäßtumoren. In einer anderen, ebenfalls an Mäusen durchgeführten Studie traten nach Schlundsondenapplikation von Phenylhydrazin-Hydrochlorid vermehrt Lungentumoren auf. Beide Studien entsprechen nicht heutigen Anforderungen, insbesondere wurde jeweils nur eine Dosis untersucht. Befunde an einer zweiten Spezies fehlen. Nach den Untersuchungen zur Genotoxizität zeigt Phenylhydrazin bzw. sein Hydrochlorid in vitro und in vivo genotoxisches Potential. Dabei könnten positive Befunde im Mikronukleustest in vivo damit in Zusammenhang stehen, dass Phenylhydrazin aufgrund seiner hämatolytischen Wirkung die Erythropoese stimuliert. Genauere Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus liegen jedoch nicht vor.

$$T25 = 25,2 \text{ mg}/(\text{kg} \times \text{d}) \times (0,25 : (0,224 - 0,051)) = 36,4 \text{ mg}/\text{kg} \times \text{d}$$

$$hT25 = \frac{36,4 \text{ mg} \times 70 \text{ kg} \times \text{d}}{\text{kg} \times \text{d} \times 7 \times 20 \text{ m}^3} = 18,2 \text{ mg}/\text{m}^3, \text{ entsprechend } 1,4 \times 10^{-5} \text{ pro } \mu\text{g}/\text{m}^3.$$

Alle drei Abschätzungen und das geometrische Mittel von 3×10^{-5} pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ führen zur Einstufung in dieselbe Wirkungsklasse.

4.9.5 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Die Klassierungsgrenzen entsprechen der Vorgehensweise in BMU (2002).

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	$\geq 10^{-3}$	$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
unit risk (geometrisches Mittel dreier Werte aus zwei Studien mit oraler Verabreichung) (OEHHA, 2001)		$1,9 \times 10^{-4}$	
unit risk (geometrisches Mittel dreier Werte aus zwei Studien mit oraler Verabreichung) (aus eigenen T25-Berechnungen)		3×10^{-5}	
unit risk (Lungentumore, Maus) (aus eigenen T25-Berechnungen)		$1,7 \times 10^{-4}$	
unit risk (Angiome/ Angiosarkome, männliche Mäuse) (aus eigenen T25-Berechnungen)		$1,1 \times 10^{-5}$	
unit risk (Angiome/ Angiosarkome, weibliche Mäuse) (aus eigenen T25-Berechnungen)		$1,4 \times 10^{-5}$	

Anmerkung: Die vorgeschlagene Klassierung gilt für Phenylhydrazin und seine Salze (z.B. Phenylhydrazin-Hydrochlorid und -sulfat).

4.9.6 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse II der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

4.9.7 Literatur

- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (1998): Begründungen zur Bewertung von Stoffen, Tätigkeiten und Verfahren als krebserzeugend, erbgutverändernd oder fortpflanzungsgefährdend. Phenylhydrazin (CAS-NR: 100-63-0) und Phenylhydrazin-HCl (CAS-NR: 59-88-1), <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Begrundungen-905-906.html>
- BMU, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (2002): Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft - TA Luft) vom 24. Juli 2002. *Gemeinsames Ministerialblatt*, 25-29, 511-605
- Clayson, D.B.; Biancifiori, C.; Milia, U.; Santill, F.E.G. (1966): The induction of pulmonary tumours in BALB/c/Cb/Se mice by derivatives of hydrazine. In: Severi, L., Lung Tumours in Animals: Proceedings of the Third Perugia Quadrennial Conference on Cancer, Division of Cancer Research, University of Perugia, Perugia, Italy, zitiert nach OEHHA (2001)
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2014): MAK- und BAT-Werte-Liste 2014. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 50, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim
- ECHA, European Chemicals Agency (2014): Classification and Labelling Inventory: Harmonised Classification - Annex VI of Regulation (EC) No. 1272/2008 (CLP Regulation), <http://clp-inventory.echa.europa.eu>
- Greim, H. (1995): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 21. Lfg, DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH Verlag Weinheim
- Kelly, M.G.; O'Gara, R.W.; Yancey, S.T.; Gadekar, K.; Botkin, C.; Oliverio, V.T. (1969): Comparative carcinogenicity of N-isopropyl-alpha-(2-methylhydrazino)-p-toluamide. HCl (procarbazine hydrochloride), its degradation products, other hydrazines, and isonicotinic acid hydrazide. *Journal of the National Cancer Institute*, 42, 337-344, zitiert nach Greim (1995)
- OEHHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment (2001): No Significant Risk Levels (NSRLS) for the Proposition 65 Carcinogens. Phenylhydrazine and Phenylhydrazine Hydrochloride, Reproductive and Cancer Hazard Assessment Section, California Environmental Protection Agency, State of California. http://oehha.ca.gov/prop65/law/pdf_zip/PhenylhydrazineNSRL.pdf
- Roe, F.J.; Grant, G.A.; Millican, D.M. (1967): Carcinogenicity of hydrazine and 1,1-dimethylhydrazine for mouse lung. *Nature*, 216, 375-376, zitiert nach Greim 1995
- Toth, B.; Shimizu, H. (1974): 1-Carbamyl-2-phenylhydrazine tumorigenesis in Swiss mice. Morphology of lung adenomas. *Journal of the National Cancer Institute*, 52, 241-251, zitiert nach OEHHA, 2001
- WHO, World Health Organization (2000): Concise International Chemical Assessment Document No. 19. Phenylhydrazine, Geneva, Switzerland

4.10 2,4-Toluyldiamin

4.10.1 Stoffidentität

Toluyldiamin, 4-Methyl-m-phenyldiamin, 2,4-Diaminotoluol, Toluol-2,4-diamin, TDA, MDA

CAS-Nr.: 95-80-7

4.10.2 Einstufungen

EU: (harmonisiert) Muta. 2, Carc. 1B (ECHA, 2015a)

MAK-Liste: Kanz Kat 2 (DFG, 2014)

4.10.3 Datenlage zur krebserzeugenden Wirkung

Humandaten/ Epidemiologie

Nach Exposition gegenüber verschiedenen Aminen und anderen Chemikalien wurden bei Färbern und Friseuren vermehrt Blasen Tumoren berichtet. Ein klarer Zusammenhang zu einer Einzelsubstanz konnte anhand der vorliegenden Studien nicht gezeigt werden (Greim, 1996).

Tierexperimentelle Daten

In vitro-Studien mit Toluyldiamin (TDA) an Hamster-Embryozellen zeigten eine schwache transformierende Wirkung (BUA, 1997). Eine zelltransformierende Wirkung wurde auch in BALB/c 3T3-Mäusezellen nachgewiesen (Rohrbeck, et al., 2010).

Nach i.p. Gabe von 250 mg/kg konnten in der Rattenleber präneoplastische Foci (GGT-positiv) nachgewiesen werden (Taningher, et al., 1995).

Die subchronische Verfütterung von TDA an transgene Ratten (mit shuttle-Vektoren, welche Reportergene tragen) über 13 Wochen in Konzentrationen von 125, 250 und 500 mg/kg Futter verursachte in einer aktuelleren Studie bei der höchsten Futterkonzentration neben Hepatotoxizität die signifikant erhöhte Entstehung GST-P-positiver Foci in der Leber als Vorstufe von Lebertumoren (Toyoda-Hokaiwado, et al., 2010).

In einer Studie des NCI (NCI, 1979) wurden Ratten gegenüber Futterkonzentrationen von 150 und 250 mg/kg Futter exponiert, die Exposition wurde wegen massiver toxischer Effekte nach 40 Wochen auf 50 und 100 mg/kg reduziert. Die durchschnittlichen Futterkonzentrationen waren entsprechend 79 und 176 mg/kg (Männchen) bzw. 79 und 171 mg/kg (Weibchen). Parallel wurden Mäuse gegenüber 100 und 200 mg/kg Futter exponiert. Trotz der Reduktion bei Ratten war die Maximal Tolerierte Dosis (MTD) überschritten, es zeigten sich in Ratten beiderlei Geschlechts und weiblichen Mäusen Gewichtsreduktion und erhöhte Mortalität infolge von Leberschädigung (NCI, 1979). Die relevanten kanzerogenen Effekte dieser Studie sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 4-12: Tumorinzidenzen in Ratten und Mäusen nach chronischer oraler Gabe von TDA (NCI, 1979)

Tumorinzidenzen in Ratten	Männchen			Weibchen		
	0	79 mg/kg Futter	176 mg/kg Futter	0	79 mg/kg Futter	171 mg/kg Futter
Lebertumoren (neoplastische Knoten, Adenome und Karzinome)	0/20	5/49	11/50	0/20	0/50	6/49
Mammatumoren (Karzinome und Adenome)	0/20	5/50	5/50	1/20	38/50	41/50
Tumorinzidenzen in Mäusen						
Lungenkarzinome	0/20	9/50	7/49	0/17	2/47	0/46
Lebertumoren	5/20	17/50	13/49	0/19	13/47	18/46

Eine weitere Kanzerogenitätsstudie wurde an männlichen Ratten durchgeführt (Weisburger, et al., 1978). Die Tiere wurden für 18 Monate zunächst gegenüber 500 und 1.000 mg/kg Futter exponiert, nach 4 Monaten wurden die Konzentrationen auf 250 und 500 mg/kg Futter gesenkt. Es zeigten sich toxische Effekte in Form verminderter Gewichtszunahme (keine Dokumentation anderer Effekte). Bei den exponierten Tieren traten vermehrt Unterhautfibrome (Kontrolle: 0/24; Niedrig- bzw. Hochdosis: 8/19 bzw. 15/24) und Lebertumoren auf (Kontrolle: 0/24; Niedrig- bzw. Hochdosis: 1/19 bzw. 3/24), weiterhin multiple Tumoren (0/24, 4/19 bzw. 5/25). Auch eine Parallelstudie an Mäusen zeigte hepatokanzerogene Wirkung und erzeugte weiterhin Gefäßtumoren. Wegen der unzureichenden Dokumentation kann diese Studie nicht für eine Bewertung herangezogen werden (BUA, 1997).

In Greim (1996) und BUA (1997) werden weitere Studien zur Kanzerogenität von TDA referiert, welche sich aber aufgrund konzeptioneller Mängel (kleine Gruppen) und/oder ungenügender Dokumentation nicht für eine Bewertung eignen.

Basisstudie(n) zur Beurteilung der kanzerogenen Potenz

Als Basisstudie wird die Studie des NCI (1979) herangezogen.

Informationen zum Wirkprinzip („mode of action“)

Genotoxizität

Die Genotoxizität von TDA wurde in Greim (1996) und BUA (1997) umfassend referiert: Mutagenitätstests in Bakterien kamen, besonders mit metabolischer Aktivierung, zu positiven Resultaten. Auch der Urin von mit TDA behandelten Tieren war im Ames-Test mutagen. Mutagene Effekte zeigten sich auch in Säugerzellen in vitro.

Zu inhalativer in vivo-Exposition liegt eine Studie vor, bei der nach 4 h keine Induktion von UDS in Leber und Lunge der Ratte beobachtet wurde. Die maximal

herstellbare Konzentration von 0,11 ppm (0,55 mg/m³) war allerdings sehr niedrig. Bei Dosierungen von 150 mg/kg oral war eine in vivo-Studie zur Induktion von UDS in der Rattenleber positiv, weiterhin traten nach i.p. Verabreichung DNA-Brüche in der Leber von Ratten auf (500 mg/kg). Hinsichtlich der Induktion von Schwesterchromatidaustausch wurde ein fraglich positives Ergebnis im Knochenmark von Mäusen erhalten (Dosen 9-18 mg/kg). Andere Chromosomenschäden (Mikronuklei, Chromosomenaberrationen) wurden auch bei hoher Dosierung (bis zu 250 mg/kg) in Knochenmark und Lunge von Ratten nicht beobachtet. Mehrere Studien belegen nach Exposition von Labortiere über mehrere Pfade die Fähigkeit von TDA zur DNA-(und auch RNA)-Adduktbildung, so z.B. nach einmaliger i.p. Gabe von 50 mg/kg an Ratten oder 10-maliger Exposition gegenüber 5 mg/kg x d (La and Froines, 1994). Bei dieser Studie wurden 3 verschiedene DNA-Addukte beobachtet, aber nicht identifiziert. Die Adduktbildungsrate war in der Leber im Vergleich zu anderen Organen (Niere, Lunge, Mamma) am höchsten.

Weitere, in diesen Übersichtsarbeiten noch nicht berücksichtigte Studien bestätigen die genotoxische Potenz von TDA:

In Rattenhepatozyten in vitro verursachte TDA Mikronuklei, UDS und DNA-Schäden (Séverin, et al., 2005). Nach i.p. Gabe von 250 mg/kg konnten in der Rattenleber DNA-Addukte nachgewiesen werden (Taningher, et al., 1995).

Im „Big Blue“ transgenen Mausassay traten nach 10-tägiger Verabreichung von 80 mg/kg x d TDA, der MTD, Mutationen in der Leber der behandelten Tiere beiderlei Geschlechts, in Verbindung mit einer starken Proliferation der Hepatozyten (Suter, et al., 1996). Ein weiterer in vivo-Test mit diesem Mäusestamm mit oraler Exposition der Tiere gegenüber 1.000 mg/kg Futter konnte nach 90 Tagen (nicht aber nach 30 Tagen) die Mutagenität im Reporter-gen (LacI) zeigen (Hayward, et al., 1995).

In einem in vivo Comet-Assay konnten nach i.p. Applikation von 240 mg/kg in Mäusen DNA-Schäden vor allem in Leber und Niere nachgewiesen werden (Sasaki, et al., 1997). Ein in vivo Comet-Assay in Ratten kam nach 29-tägiger oraler Exposition mit bis zu 100 mg/kg x d (erhöhte Mortalität, also MTD überschritten) in der Leber zu negativen Resultaten (Rothfuss, et al., 2010).

Toyoda-Hokaiwado et al. (2010) konnten die aus früheren Studien bekannte mutagene Wirkung im Ames-Test bestätigen. In dieser Studie wurde auch die Induktion von Mikronuklei im peripheren Blut von Ratten untersucht, wie in der älteren Studie (s.o.) war der Befund negativ. Die ebenfalls in dieser Studie durchgeführte subchronische Verfütterung von TDA an transgene Ratten (mit Reporter-genen in shuttle-Vektoren) über 13 Wochen in Konzentrationen von 125, 250 und 500 mg/kg Futter verursachte in allen Behandlungsgruppen in diesen Reporter-genen in Leberzellen, aber nicht in den Nieren, signifikant erhöhte Mutationsraten (Toyoda-Hokaiwado, et al., 2010).

Takasawa et al. (2010) beobachteten in vivo eine Induktion von Mikronuklei in Leberzellen von Ratten, welche 2-malig oral mit 200 mg/kg behandelt worden waren.

In einer früheren Studie dieser Autorengruppe wurde nach einmaliger oraler Gabe von 250 mg/kg ein positives Resultat erhalten, nach zweimaliger Exposition ein fragliches, nicht dosisabhängiges Ergebnis (Suzuki, et al., 2009). Bei einer vergleichbaren Studie wurden die Tiere bis zu 28 Tage oral gegenüber bis zu 50 mg/kg x d exponiert. Ab 14 Tagen zeigte sich eine dosisabhängige Induktion von Mikronuklei in der Leber (Narumi, et al., 2012). Im Knochenmark von Ratten zeigte sich, wie auch in den älteren Studien, nach 29-tägiger oraler Exposition gegenüber 100 mg/kg x d (erhöhte Mortalität, also MTD überschritten) keine Induktion von Mikronuklei (Rothfuss, et al., 2010).

Eine toxikogenomische Analyse in mit TDA behandelten BALB/c 3T3-Zellen identifizierte (wie auch für andere kanzerogene Substanzen) 14 Schlüsselgene, welche in der chemischen Kanzerogenese in Krebszellen als relevant identifiziert wurden. Diese Veränderungen zeigten sich bereits nach 24 h Exposition in nicht transformierten Zellen (Rohrbeck, et al., 2010).

Eine weitere toxikogenomische Analyse in Mäusen nach i.p. Applikation von 200 mg/kg ergab, dass TDA ein typisches Muster an Veränderungen der Expression von Genen erzeugt, welches auch durch andere genotoxische Kanzerogene hervorgerufen wird. Nichtgenotoxische Kanzerogene verursachten ein anderes, deutlich unterscheidbares Muster (Watanabe, et al., 2012).

Die genotoxische Aktivierung erfolgt vermutlich über eine N-Hydroxylierung, das Hydroxylamin-Intermediat ist genotoxisch. Die Substanz induziert dabei selbst die mikrosomalen Leberenzyme, welche die N-Hydroxylierung bewirken (BUA, 1997; Shanmugam, et al., 2001).

Nichtgenotoxische Mechanismen

Die Leberschädigung nach subchronischer und chronischer Exposition ist eine der typischen (und sensitiven) Effekte der Exposition gegenüber TDA, siehe z.B. die referierten Kanzerogenitätsstudien und weitere, vgl. Greim (1996) und BUA (1997). Auch in der Kanzerogenitätsstudie des NCI (1979) traten zytotoxische Leberschäden (Verfettung, degenerative Schäden), Mortalität infolge von Leberschäden sowie Nierenschäden (chronische Entzündungen) auf. Diese Veränderungen können prinzipiell die Tumorentstehung verstärken, mit der Folge einer Nichtlinearität der Expositions-Risikobeziehung. Gegen eine wesentliche Beteiligung dieser zytotoxischen Effekte spricht aber, dass Nierenschäden nicht zu einer erhöhten Bildung von Tumoren führen, und die für die Bewertung zugrunde gelegten Mammatumoren nicht mit zytotoxischen Effekten assoziiert waren. Für ggf. vorliegende hormonelle Veränderungen lässt sich kein Schwellenwert ausweisen.

4.10.4 Quantitative Krebsrisikoschätzung

Vorliegende quantitative Krebsrisikoabschätzungen

Im **Registrierungsdossier** für TDA wurde auf Basis einer T_{25} für Arbeiter ein Derived Minimum Effect Level (DMEL) in Höhe von $0,002 \text{ mg/m}^3$ ($2 \text{ } \mu\text{g/m}^3$) für Kanzerogenität abgeleitet (ECHA, 2015b). Dieses basiert offensichtlich auf der Studie von NCI (1979). Allerdings sind im Registrierungsdossier Spezies und Zielorgan, von welchen die T_{25} abgeleitet wurde, sowie das Risikoniveau nicht erläutert. DMEL für die Allgemeinbevölkerung wurden nicht abgeleitet (ECHA, 2015b). Die Risikoabschätzung kann somit nicht nachvollzogen werden.

Auf Basis von Mammatumoren in weiblichen Ratten der Studie des NCI (1979) wurde von der **kalifornischen Umweltbehörde** (Cal/EPA, 2009) ein unit risk von 4,0 pro $\text{mg/kg} \times \text{d}$ abgeschätzt, umgerechnet in inhalative Exposition entsprechend $1,1 \times 10^{-3}$ pro $\mu\text{g/m}^3$. Allerdings können die Tumorinzidenzen, welche der Carcinogenic Potency Database (Gold, et al., 1984) entnommen sind, nicht nachvollzogen werden: Für Kontrolle, Niedrig- und Hochdosis werden 0/20, 11/50 und 14/50 angegeben. Diese Werte finden sich auch in der online-Version der Carcinogenic Potency Database³¹, wobei die Zahlen auf den Inzidenzen für Karzinome und Adenome basieren sollen. Zum Vergleich: In der Originalquelle sind, jeweils für Kontrolle, Niedrig- und Hochdosis angegeben: Karzinome: 0/20, 9/50 und 8/50; Maligne Tumoren gesamt: 0/20, 10/50 und 9/50, Karzinome oder Adenome: 1/20, 38/50 und 41/50. Wegen dieser Diskrepanz wird die Risikoabschätzung der Cal/EPA (2009) nicht weiter betrachtet.

Qualitätsbeurteilung

Die beiden vorliegenden Risikoabschätzungen können aus den im Abschnitt 0 genannten Gründen nicht für eine Klassierung nach TA Luft verwendet werden.

Eigene quantitative Krebsrisikoabschätzung

Auf Basis der Inzidenzen für Mammatumoren (Karzinome oder Adenome) aus NCI (1979) wird eine eigene Risikoabschätzung durchgeführt. Die Inzidenzen lassen eine Plateaubildung bereits bei der niedrigeren Dosis erkennen, was prinzipiell Probleme bei einer Benchmark-Modellierung bereitet. Deshalb wird nur eine Risikoabschätzung auf Basis der T_{25} ³² durchgeführt.

³¹ <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?CPDB.htm>

³²
$$T_{25} = C \cdot \frac{\text{Bezugsinzidenz (0,25)}}{(\text{Inzidenz bei C} - \text{Inzidenz Kontrolle})} \cdot \frac{(1 - \text{Inzidenz Kontrolle})}{1}$$

wobei C die niedrigste signifikante tumorigene Konzentration oder Dosis darstellt

Die durchschnittliche Futterkonzentration in der Basisstudie war bei der niedrigeren Dosis (bereits mit signifikanter Wirkung) 79 mg/kg Futter, entsprechend einer aufgenommenen Körperdosis von 3,95 mg/kg x d TDA (Futterfaktor 0,05 gemäß ECHA, 2012). Unter Berücksichtigung eines scaling-Faktors von 4 (Ratte/Mensch), vgl. AGS (2014), entspricht diese Körperdosis einer humanäquivalenten Dosis von gerundet 1 mg/kg x d, umgerechnet auf eine Luftkonzentration (Annahmen 20 m³ Atemvolumen/d, 70 kg Gewicht) einer humanäquivalenten Konzentration von 3,5 mg/m³. Nachdem die niedrigeren Dosisgruppen dieser Studie 103 Wochen exponiert wurden, wird keine Korrektur für eine im Vergleich zur gesamten Lebensspanne deutlich kürzere Expositionsdauer vorgenommen.

Hieraus ergibt sich eine bereits auf Humanäquivalente (h) umgerechnete hT₂₅ von 1,2 mg/m³ bei lebenslanger kontinuierlicher Exposition (Grundlage: Inzidenzen in Kontrolle: 1/20 = 5 %; Dosisgruppe mit humanäquivalenter Konzentration von 3,5 mg/m³: 38/50 = 76 %). Aus dieser hT₂₅ lässt sich in linearer Extrapolation ein Risiko von 2,1 x 10⁻⁴ pro µg/m³ errechnen.

Die Risikoschätzung erscheint angesichts der noch ausreichend qualifizierten Basisstudie (wesentlicher Mangel: Kontrollgruppe nur mit 20 Tieren) und des zu vermutenden genotoxischen Wirkmechanismus ausreichend verlässlich für die Klassierung. Die abgeleitete Expositions-Risikobeziehung wird somit als „unsicher, aber geeignet für eine Wirkungsklassenzuordnung“ bewertet.

Eine analoge Abschätzung auf Basis der Lebertumoren bei männlichen Ratten ergab eine T₂₅ in Höhe von 8,6 mg/m³, entsprechend einem Risiko von 2,9 x 10⁻⁵ pro µg/m³.

Beide Abschätzungen haben eine Klassierung in WK II zur Folge.

4.10.5 Klassierungsvorschlag nach Nr. 5.2.7 TA Luft

Auf Basis der Studie von NCI (1979) lässt sich mittels der T₂₅-Methode ein Risiko von 2,9 x 10⁻⁵ pro µg/m³ bis 2,1 x 10⁻⁴ pro µg/m³ schätzen. Es wird eine Klassierung in Wirkungsklasse II vorgeschlagen.

Die Klassierungsgrenzen entsprechen der Vorgehensweise in BMU (2002).

	WK I	WK II	WK III
Kanzerogene Potenz (pro µg/m ³)	≥ 10 ⁻³	< 10 ⁻³ und ≥ 10 ⁻⁵	< 10 ⁻⁵
Eigene T25-Berechnung auf Basis Mammatumoren in Ratten (NCI, 1979)		2,1 x 10 ⁻⁴	
Eigene T25-Berechnung auf Basis Lebertumoren in Ratten (NCI, 1979)		2,9 x 10 ⁻⁵	

4.10.6 Ergebnis Fachgespräch

Die vorstehende Bewertung wurde in dem unter Abschnitt 2 genannten Fachgespräch vorgestellt, die Teilnehmer bewerteten die Eingruppierung in die Klasse II der Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft als plausibel.

4.10.7 Literatur

- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2014): Leitfaden zur Quantifizierung stoffspezifischer Expositions-Risiko-Beziehungen und von Risikokonzentrationen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz, (Anlage 3 zu TRGS 910). Version N10, Stand: 15.09.2013, Ausarbeitung durch den Arbeitskreis Risikoableitung im UA III des AGS. <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-910.html>
- BMU, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (2002): Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft - TA Luft) vom 24. Juli 2002. *Gemeinsames Ministerialblatt*, 25-29, 511-605
- BUA, Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe (1997): 2,4-Toluyldiamin, 2,6-Toluyldiamin, BUA-Stoffbericht 192, S. Hirzel Verlag Stuttgart
- Cal/EPA, California Environmental Protection Agency (2009): Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines. Part II. Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors, OEHHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2014): MAK- und BAT-Werte-Liste 2014. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 50, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim
- ECHA, European Chemicals Agency (2012): Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version: 2.1, online: http://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r8_en.pdf
- ECHA, European Chemicals Agency (2015a): Information on Chemicals - Classification & Labelling Inventory, Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>
- ECHA, European Chemicals Agency (2015b): Information on Chemicals - Registered Substances, Online: <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>
- Gold, L.S.; Sawyer, C.B.; Magaw, R.; Backman, G.M.; de Veciana, M.; Levinson, R.; Hooper, N.K.; Havender, W.R.; Bernstein, L.; Peto, R.; Pike, M.C.; Ames, B.N. (1984): A carcinogenic potency database of the standardized results of animal bioassays. *Environmental Health Perspectives*, 58, 9-319
- Greim, H. (1996): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 23. Lfg, DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH Verlag Weinheim

- Hayward, J.J.; Shane, B.S.; Tindall, K.R.; Cunningham, M.L. (1995): Differential *in vivo* mutagenicity of the carcinogen/non-carcinogen pair 2,4- and 2,6-diaminotoluene. *Carcinogenesis*, 16, 2429-2433
- La, D.K.; Froines, J.R. (1994): Formation and removal of DNA adducts in Fischer-344 rats exposed to 2,4-diaminotoluene. *Archives of Toxicology*, 69, 8-13
- Narumi, K.; Ashizawa, K.; Takashima, R.; Takasawa, H.; Katayama, S.; Tsuzuki, Y.; Tatemoto, H.; Morita, T.; Hayashi, M.; Hamada, S. (2012): Development of a repeated-dose liver micronucleus assay using adult rats: An investigation of diethylnitrosamine and 2,4-diaminotoluene. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 747, 234-239
- NCI, National Cancer Institute (1979): Bioassay of 2,4-Diaminotoluene for Possible Carcinogenicity. TR 162, National Cancer Institute, Bethesda, MD
- Rohrbeck, A.; Salinas, G.; Maaser, K.; Linge, J.; Salovaara, S.; Corvi, R.; Borlak, J. (2010): Toxicogenomics applied to *in vitro* carcinogenicity testing with Balb/c 3T3 cells revealed a gene signature predictive of chemical carcinogens. *Toxicological Sciences*, 118, 31-41
- Rothfuss, A.; O'Donovan, M.; De Boeck, M.; Brault, D.; Czich, A.; Custer, L.; Hamada, S.; Plappert-Helbig, U.; Hayashi, M.; Howe, J.; Kraynak, A.R.; van der Leede, B.J.; Nakajima, M.; Priestley, C.; Thybaud, V.; Saigo, K.; Sawant, S.; Shi, J.; Storer, R.; Struwe, M.; Vock, E.; Galloway, S. (2010): Collaborative study on fifteen compounds in the rat-liver Comet assay integrated into 2- and 4-week repeat-dose studies. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 702, 40-69
- Sasaki, Y.F.; Izumiyama, F.; Nishidate, E.; Matsusaka, N.; Tsuda, S. (1997): Detection of rodent liver carcinogen genotoxicity by the alkaline single-cell gel electrophoresis (Comet) assay in multiple mouse organs (liver, lung, spleen, kidney, and bone marrow). *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 391, 201-214
- Séverin, I.; Jondeau, A.; Dahbi, L.; Chagnon, M.-C. (2005): 2,4-Diaminotoluene (2,4-DAT)-induced DNA damage, DNA repair and micronucleus formation in the human hepatoma cell line HepG2. *Toxicology*, 213, 138-146
- Shanmugam, K.; Subrahmanyam, S.; Tarakad, S.V.; Kodandapani, N.; Stanly, D.F. (2001): 2,4-Toluene diamines - their carcinogenicity, biodegradation, analytical techniques and an approach towards development of biosensors. *Analytical Sciences*, 17, 1369-1374
- Suter, W.; Ahiabor, R.; Blanco, B.; Locher, F.; Mantovani, F.; Robinson, M.; Sreenan, G.; Staedtler, F.; Swingler, T.; Vignutelli, A.; Perentes, E. (1996): Evaluation of the *in vivo* genotoxic potential of three carcinogenic aromatic amines using the Big Blue™ transgenic mouse mutation assay. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 28, 354-362
- Suzuki, H.; Takasawa, H.; Kobayashi, K.; Terashima, Y.; Shimada, Y.; Ogawa, I.; Tanaka, J.; Imamura, T.; Miyazaki, A.; Hayashi, M. (2009): Evaluation of a liver micronucleus assay with 12 chemicals using young rats (II): a study by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test/Japanese Environmental Mutagen Society-Mammalian Mutagenicity Study Group. *Mutagenesis*, 24, 9-16

- Takasawa, H.; Suzuki, H.; Ogawa, I.; Shimada, Y.; Kobayashi, K.; Terashima, Y.; Matsumoto, H.; Oshida, K.; Ohta, R.; Imamura, T.; Miyazaki, A.; Kawabata, M.; Minowa, S.; Maeda, A.; Hayashi, M. (2010): Evaluation of a liver micronucleus assay in young rats (IV): a study using a double-dosing/single-sampling method by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT)/Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS) - Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS). *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 698, 30-37
- Taningher, M.; Peluso, M.; Parodi, S.; Ledda-Columbano, G.M.; Columbano, A. (1995): Genotoxic and non-genotoxic activities of 2,4- and 2,6-diaminotoluene, as evaluated in Fischer-344 rat liver. *Toxicology*, 99, 1-10
- Toyoda-Hokaiwado, N.; Inoue, T.; Masumura, K.; Hayashi, H.; Kawamura, Y.; Kurata, Y.; Takamune, M.; Yamada, M.; Sanada, H.; Umemura, T.; Nishikawa, A.; Nohmi, T. (2010): Integration of *in vivo* genotoxicity and short-term carcinogenicity assays using F344 *gpt* delta transgenic rats: *in vivo* mutagenicity of 2,4-diaminotoluene and 2,6-diaminotoluene structural isomers. *Toxicological Sciences*, 114, 71-78
- Watanabe, T.; Suzuki, T.; Natsume, M.; Nakajima, M.; Narumi, K.; Hamada, S.; Sakuma, T.; Koeda, A.; Oshida, K.; Miyamoto, Y.; Maeda, A.; Hirayama, M.; Sanada, H.; Honda, H.; Ohyama, W.; Okada, E.; Fujiishi, Y.; Sutou, S.; Tadakuma, A.; Ishikawa, Y.; Kido, M.; Minamiguchi, R.; Hanahara, I.; Furihata, C. (2012): Discrimination of genotoxic and non-genotoxic hepatocarcinogens by statistical analysis based on gene expression profiling in the mouse liver as determined by quantitative real-time PCR. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 747, 164-175
- Weisburger, E.K.; Russfield, A.B.; Homburger, F.; Weisburger, J.H.; Boger, E.; van Dongen, C.G.; Chu, K.C. (1978): Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 2, 325-356

Anhang: Teilnehmer Fachgespräch am 28. und 29.01.2015 in Berlin

Name	Institut/Behörde	eAdresse
Peter Gamer	Sächsisches Landesamt für Umwelt, Landwirtschaft und Geologie	peter.gamer@smul.sachsen.de
Thomas Gehrke	Ministerium für Arbeit BB Referat 36, Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit, Produktsicherheit Heinrich-Mann-Allee 103 14473 Potsdam	thomas.gehrke@masf.brandenburg.de
Dr. Karl-Heinz Grütte	Ministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz BB Albert-Einstein-Straße 42-46 14473 Potsdam	karl-heinz.gruette@mugv.brandenburg.de
Dr. Thomas Hafner	RP Darmstadt, Hessen Luisenplatz 2 64283 Darmstadt	thomas.hafner@rpda.hessen.de
Dirk Heller	Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz NRW Leibnizstr. 10 45659 Recklinghausen	dirk.heller@lanuv.nrw.de
Dr. Gisela Holzgraefe	MELUR, Ministerium für Energiewende Referat V 64, Immissionsschutz Mercatorstraße 3 24106 Kiel	gisela.holzgraefe@melur.landsh.de
Gabriele Markmann-Werner	Niedersächsisches Ministerium für Umwelt und Klimaschutz Archivstraße 2 30169 Hannover	gabriele.markmann-werner@mu.niedersachsen.de
Dr. Eberhard Nies	BIA, Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit Alte Heerstraße 111 53757 Sankt Augustin	eberhard.nies@dguv.de
Dr. Martin Wegenke	Bayerisches Landesamt für Umwelt Referat 76, Stoff- und Chemikalienbewertung 86177 Augsburg	martin.wegenke@lfu.bayern.de
Ralf Wehrse	Senat für Umwelt, Bau und Verkehr Ansgaritostraße 2 28195 Bremen	ralf.wehrse@umwelt.bremen.de

Margit Salzmann	Staatliches Gewerbeaufsichtsamt Goslarsche Straße 3 31134 Hildesheim Abteilung 4 - Zentrale Unterstützungsstelle Luftreinhaltung, Lärm und Gefahrstoffe (ZUS LLG)	margit.salzmann@gaa-hi.niedersachsen.de
Nachrichtlich		
Dr. Maria Paresen	Freie und Hansestadt Hamburg Behörde für Stadtentwicklung und Umwelt Neuenfelder Str. 19 21109 Hamburg	maria.paresen@bsu.hamburg.de
Dr. Norbert Schieß	Sächsisches Staatsministerium für Umwelt und Landwirtschaft Archivstraße 1 01097 Dresden	norbert.schiess@smul.sachsen.de
Auftragnehmer		
Dr. Friedrich Kalberlah	FoBiG Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH Klarastraße 63 79106 Freiburg	fritz.kalberlah@fobig.de
UBA		
Dr. Rainer Remus	FG III 2.1 Übergreifende Angelegenheiten, Chemische Industrie, Feuer- ungsanlagen	rainer.remus@uba.de
Rainer Konietzka	FG II 3.6 Toxikologie des Trink- und Badebeckenwassers	rainer.konietzka@uba.de