

Ausgabe: Februar 2014

GMBI 2014 S. 258-270 [Nr. 12] (v. 2.4.2014)

Zuletzt geändert und ergänzt: GMBI 2022, S. 162 [Nr. 7] (v. 25.02.2022)

Technische Regeln für Gefahrstoffe	Risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebser- zeugenden Gefahrstoffen	TRGS 910
---	--	-----------------

Die Technischen Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) geben den Stand der Technik, Arbeitsmedizin und Arbeitshygiene sowie sonstige gesicherte arbeitswissenschaftliche Erkenntnisse für Tätigkeiten mit Gefahrstoffen, einschließlich deren Einstufung und Kennzeichnung, wieder.

Sie werden vom

Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS)

ermittelt bzw. angepasst und vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales im Gemeinsamen Ministerialblatt bekannt gegeben.

Diese TRGS konkretisiert im Rahmen ihres Anwendungsbereichs Anforderungen der Gefahrstoffverordnung. Bei Einhaltung der Technischen Regeln kann der Arbeitgeber insoweit davon ausgehen, dass die entsprechenden Anforderungen der Verordnung erfüllt sind. Wählt der Arbeitgeber eine andere Lösung, muss er damit mindestens die gleiche Sicherheit und den gleichen Gesundheitsschutz für die Beschäftigten erreichen.

Inhalt

- 1 Anwendungsbereich
 - 2 Begriffsbestimmungen
 - 3 Stoffübergreifende Risikogrenzen sowie Exposition-Risiko-Beziehungen (ERB) und stoffspezifische Konzentrationswerte
 - 4 Gefährdungsbeurteilung
 - 5 Risikobezogenes Maßnahmenkonzept gemäß § 10 Absatz 1 GefStoffV
- Anlage 1: Stoffspezifische Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen und Äquivalenzwerte
- Anlage 2: Begründung für die Festlegung der stoffübergreifenden Risikogrenzen und des gestuften Maßnahmenkonzepts zur Risikominderung
- Anlage 3: Leitfaden zur Quantifizierung stoffspezifischer Exposition-Risiko-Beziehungen

1 Anwendungsbereich und Erläuterungen

(1) Diese TRGS gilt für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Stoffen der Kategorie 1A oder 1B nach CLP-Verordnung sowie nach TRGS 905 oder bei Stoffen, Gemischen oder Verfahren gemäß § 2 Absatz 3 Nr. 4 GefStoffV (TRGS 906). Nach der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) hat der Arbeitgeber sicherzustellen, dass bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen die Arbeitsplatzgrenzwerte (gemäß § 2 Absatz 8 GefStoffV) eingehalten werden (§ 10 Absatz 2 GefStoffV). Für die überwiegende Zahl der krebserzeugenden Stoffe ist derzeit kein Arbeitsplatzgrenzwert ableitbar.

(2) Diese TRGS enthält ein risikobezogenes Maßnahmenkonzept gemäß § 10 Absatz 1 Gefahrstoffverordnung, das das Minimierungsgebot nach § 7 GefStoffV konkretisiert. Für das Maßnahmenkonzept wurden nach einer fachübergreifenden Diskussion stoffübergreifende Risikogrenzen festgesetzt (s. Anlage 2). Auf dieser Basis werden stoffspezifische Konzentrationswerte abgeleitet, die vom Arbeitgeber als Beurteilungsmaßstäbe für die Gefährdungsbeurteilung und die Umsetzung von Maßnahmen zur Reduzierung der Exposition gegenüber krebserzeugenden Stoffen heranzuziehen sind.

(3) Diese TRGS enthält

1. Festlegungen und Begründungen für stoffübergreifende Risikogrenzen für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen,
2. ein stoffübergreifendes gestuftes Maßnahmenkonzept zur Risikominderung in Abhängigkeit von der Höhe des Risikos sowie
3. einen Leitfaden zur Quantifizierung stoffspezifischer Exposition-Risiko-Beziehungen (ERB) und von Risikokonzentration bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz.

(4) Auf Basis des unter Absatz 2 aufgeführten Gesamtkonzeptes werden Exposition-Risiko-Beziehungen abgeleitet und stoffspezifische Konzentrationswerte in Anlage 1 Tabelle 1 sowie korrespondierende Biomonitoring-Werte in Tabelle 2 aufgeführt. Kann für einen krebserzeugenden Gefahrstoff keine Exposition-Risiko-Beziehung abgeleitet werden, und liegt eine stoffspezifische TRGS vor, kann der Stoff oder die Stoffgruppe in Tabelle 1 aufgeführt werden, und es sind die Schutzmaßnahmen dieser spezifischen TRGS anzuwenden.

(5) Für bestimmte krebserzeugende Stoffe können arbeitsmedizinisch oder toxikologisch begründete Arbeitsplatzgrenzwerte abgeleitet und in der TRGS 900 bekannt gegeben werden.

2 Begriffsbestimmungen

(1) Die ERB eines krebserzeugenden Stoffes beschreibt den Zusammenhang zwischen der Stoffkonzentration (inhalative Aufnahme) und der statistischen Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Krebserkrankung. Die aus experimentellen oder epidemiologischen Studien abgeleitete ERB bildet die Grundlage für die Extrapolation in den Bereich geringerer Risiken, der in der Praxis im Allgemeinen weder tierexperimentell überprüft noch epidemiologisch beobachtet werden kann. Bezugszeitraum für das Risiko ist die gesamte Lebenszeit (Lebenszeitrisko). Das Risiko ist die statistische Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer berufsbedingten Krebserkrankung während des gesamten Lebens. Die Methode zur Ableitung von Exposition-Risiko-Beziehungen und ihrer Extrapolation ist in Anlage 3 dieser TRGS beschrieben.

- (2) Das Akzeptanzrisiko ist eine stoffübergreifende Größe, die die statistische Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Krebserkrankung übergangsweise in Höhe von 4:10.000 bzw. spätestens ab 2018 in Höhe von 4:100.000 angibt.
- (3) Die Akzeptanzkonzentration ist eine stoffspezifische Größe. Es ist die Konzentration eines Stoffes in der Luft am Arbeitsplatz, die über seine ERB dem Akzeptanzrisiko entspricht und bei Unterschreitung mit einem niedrigen, hinnehmbaren Risiko assoziiert wird.
- (4) Das Toleranzrisiko ist eine stoffübergreifende Größe, die die statistische Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Krebserkrankung in Höhe von 4:1.000 angibt.
- (5) Die Toleranzkonzentration ist eine stoffspezifische Größe. Es ist die Konzentration eines Stoffes in der Luft am Arbeitsplatz, die über seine ERB dem Toleranzrisiko entspricht und bei Überschreitung mit einem hohen, nicht hinnehmbaren Risiko assoziiert wird.
- (6) Der Äquivalenzwert zur Akzeptanz- oder Toleranzkonzentration ist diejenige Konzentration eines krebserzeugenden Arbeitsstoffes beziehungsweise seines Metaboliten in Körperflüssigkeiten, die bei einer ausschließlich inhalativen Exposition des Arbeitsstoffes in der Luft entspricht, bei der das Akzeptanz- bzw. das Toleranzrisiko erreicht ist. Solche stoffspezifischen Äquivalenzwerte in biologischem Material werden ebenfalls auf Basis von ERB abgeleitet. Sie ermöglichen die Nutzung der komplementären Informationen der individuellen Arbeitsstoffbelastung, die durch Biomonitoring ermittelt werden können.
- (7) Die Hintergrundkonzentration ist ein vorgefundener Standortfaktor und ist im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung (siehe Nummer 4.1) als Konzentration in der Umgebungsluft zu verstehen. Sie kann vom Unternehmen nicht beeinflusst werden und sowohl örtlich auch als zeitlich variieren.

3 Stoffübergreifende Risikogrenzen sowie Exposition-Risiko-Beziehungen (ERB) und stoffspezifische Konzentrationswerte

3.1 Stoffübergreifende Risikogrenzen

- (1) Folgende stoffübergreifende Risikogrenzen für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen wurden festgelegt:

Akzeptanzrisiko	übergangsweise von	4:10.000,
	spätestens ab 2018 von	4:100.000,

unterhalb dessen ein geringes, akzeptables Risiko besteht und oberhalb dessen ein mittleres Risiko unter Einhaltung der im Maßnahmenkatalog spezifizierten Maßnahmen toleriert wird, sowie ein

Toleranzrisiko	von	4:1.000,
----------------	-----	----------

oberhalb dessen ein hohes Risiko besteht, das als nicht tolerabel bewertet wird.

- (2) Die Risiken beziehen sich auf eine Arbeitslebenszeit von 40 Jahren bei einer kontinuierlichen arbeitstäglichen Exposition.
- (3) Die Begründungen für die Festlegung der Risikogrenzen sind in Anlage 2 enthalten.

3.2 Festlegung stoffspezifischer Konzentrationswerte

Auf der Grundlage der nach Anlage 3 abgeleiteten stoffspezifischen ERB werden die stoffspezifischen Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen abgeleitet. Vor Aufnahme der Konzentrationswerte in die TRGS 910 werden die folgenden Parameter vom AGS ermittelt und berücksichtigt.

3.2.1 Nicht-krebserzeugende Wirkungen

Hat ein krebserzeugender Stoff zusätzlich akute oder chronische, nicht-krebserzeugende Wirkungen, so werden diese berücksichtigt. Liegt für einen Stoff die Grenzkonzentration für eine nicht-krebserzeugende Wirkung im mittleren Risikobereich, wird dieser Wert als Toleranzkonzentration in Anlage 1 aufgenommen und entsprechend erläutert.

3.2.2 Hintergrundkonzentration

Liegen quantitative Informationen zur Hintergrundkonzentration bei der Festlegung von Akzeptanz- und Toleranzkonzentration vor wird geprüft, ob diese im Bereich der Akzeptanz- bzw. Toleranzkonzentration liegen.

3.2.3 Expositionssituation

(1) Für die Aufnahme der Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen in Anlage 1 werden die aktuell vorliegenden Daten zu firmenspezifischen/ branchenüblichen Verfahrens- und Betriebsweisen berücksichtigt. Betriebe sind daher aufgefordert, zur Identifizierung von Problembereichen die nach § 10 Absatz 3 Nr. 1 GefStoffV bestimmten Expositionswerte zu firmenspezifischen/branchenüblichen Verfahren- und Betriebsweisen der AGS-Geschäftsführung in geeigneter Form, z.B. gemäß der Veröffentlichung von Alker et al. (2000)¹, zur Verfügung zu stellen. Stoffe, für die eine ERB abgeleitet werden soll, können der Bearbeitungsliste des AGS UA III, veröffentlicht unter www.baua.de/trgs, entnommen werden.

(2) Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen können direkt in Anlage 1 aufgenommen werden, wenn der vom AGS auf Basis zugänglicher Informationsquellen oder der übermittelten Expositionswerte ermittelte Stand der Technik die Einhaltung der Toleranzkonzentration als möglich erscheinen lässt.

(3) Kann die Toleranzkonzentration nach dem Stand der Technik nicht eingehalten werden, entscheidet der AGS, ob die Werte erst nach Erarbeitung einer stoffspezifischen TRGS in die TRGS 910 aufgenommen werden.

(4) Liegt der auf Basis zugänglicher Informationsquellen ermittelte Stand der Technik unterhalb der Akzeptanzkonzentration oder ein dokumentierter technischer Stand (z. B. ehemaliger TRK-Wert) unterhalb der Toleranzkonzentration, so wird darauf hingewiesen, dass keine Erhöhung der Exposition oberhalb dieses Standards eintreten darf (*Minimierungsgebot*).

3.2.4 Beurteilungszeitraum

Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen sind als Schichtmittelwerte über einen Referenzzeitraum von acht Stunden festgelegt. Wird stoffspezifisch ein abweichender Beurteilungszeitraum festgelegt, z. B. Woche, Monat oder Jahr, wird besonders darauf hingewiesen.

¹ ALKER et al.: Aufbereitung von Arbeitsplatzdaten. BArbBl. (2000) Nr. 1, S. 14 – 16, Auszug siehe www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/AGS/pdf/ags-arbeitsplatzdaten.pdf.

3.2.5 Bestimmungsgrenze

Kann die Akzeptanzkonzentration messtechnisch nicht bestimmt werden, wird diese auf die Bestimmungsgrenze festgelegt. Weitere Informationen, siehe Veröffentlichung Hahn et. al. (2013).²

3.2.6 Kurzzeitwerte

- (1) Zur Beurteilung von Expositionsspitzen gilt folgende Vorgehensweise.
- (2) Die Toleranzkonzentration ist um Kurzzeitwerte ergänzt, die die Konzentrationschwankungen um den Schichtmittelwert nach oben hin sowie in ihrer Dauer und Häufigkeit beschränken. Die Beurteilung von Expositionsspitzen erfolgt entsprechend Kurzzeitwertkategorie II der TRGS 900, ihr Ergebnis wird als Überschreitungsfaktor (ÜF) ausgewiesen. Ein Mindestzeitraum zwischen den Kurzzeitwertphasen wird nicht festgelegt. Der ÜF wird in der TRGS 910 zusätzlich zur Toleranzkonzentration aufgeführt, standardmäßig wird der Faktor 8 festgelegt.
- (3) Die Akzeptanzkonzentration ist ausschließlich als Schichtmittelwert festgelegt; kürzere Beurteilungszeiträume sind fachlich nicht notwendig und werden daher nicht festgelegt.

3.2.7 Absenkung der Akzeptanzkonzentration 2018

Eine Absenkung der Akzeptanzkonzentration auf das Akzeptanzrisiko von 4:100.000 wird stoffspezifisch unter Berücksichtigung von

1. Bestimmungsgrenze,
2. endogener Bildungsrate,
3. Hintergrundkonzentration

geprüft. Eine Absenkung wird vorgenommen, wenn die vorgenannten Faktoren nicht dagegensprechen. Wird eine Absenkung aufgrund der Bestimmungsgrenze oder der Hintergrundkonzentration zunächst nicht vorgenommen, wird kontinuierlich die Möglichkeit einer weiteren Absenkung überprüft. Ziel ist die Absenkung auf das Akzeptanzrisiko von 4:100.000.

4 Gefährdungsbeurteilung

Der Arbeitgeber hat eine Gefährdungsbeurteilung nach § 6 GefStoffV durchzuführen. Hierbei sind die Anforderungen von TRGS 400 zu berücksichtigen. Bei Stoffen mit Akzeptanz- und Toleranzkonzentration (Beurteilungsmaßstäbe nach § 10 Absatz 1 GefStoffV) gemäß Anlage 1 dieser TRGS ist die Arbeitsplatzexposition an Hand dieser zu beurteilen und die

²HAHN et al.: Leistungsfähigkeit von Messverfahren zur Überprüfung der Einhaltung von Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen für krebserzeugende Arbeitsstoffe, dargestellt am Beispiel der Metalle. Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft (2013) Nr. 6, S. 272 – 280.

erforderlichen Maßnahmen gemäß den Vorgaben der Gefahrstoffverordnung unter besondere Berücksichtigung von Nummer 5 dieser TRGS durchzuführen. Dabei legt der Arbeitgeber auch diejenigen Tätigkeiten fest, bei denen aufgrund kurzfristig erhöhter Exposition im Bereich des mittleren Risikos Atemschutz zu tragen ist. Zusätzlich sind ggf. die folgenden Besonderheiten zu berücksichtigen:

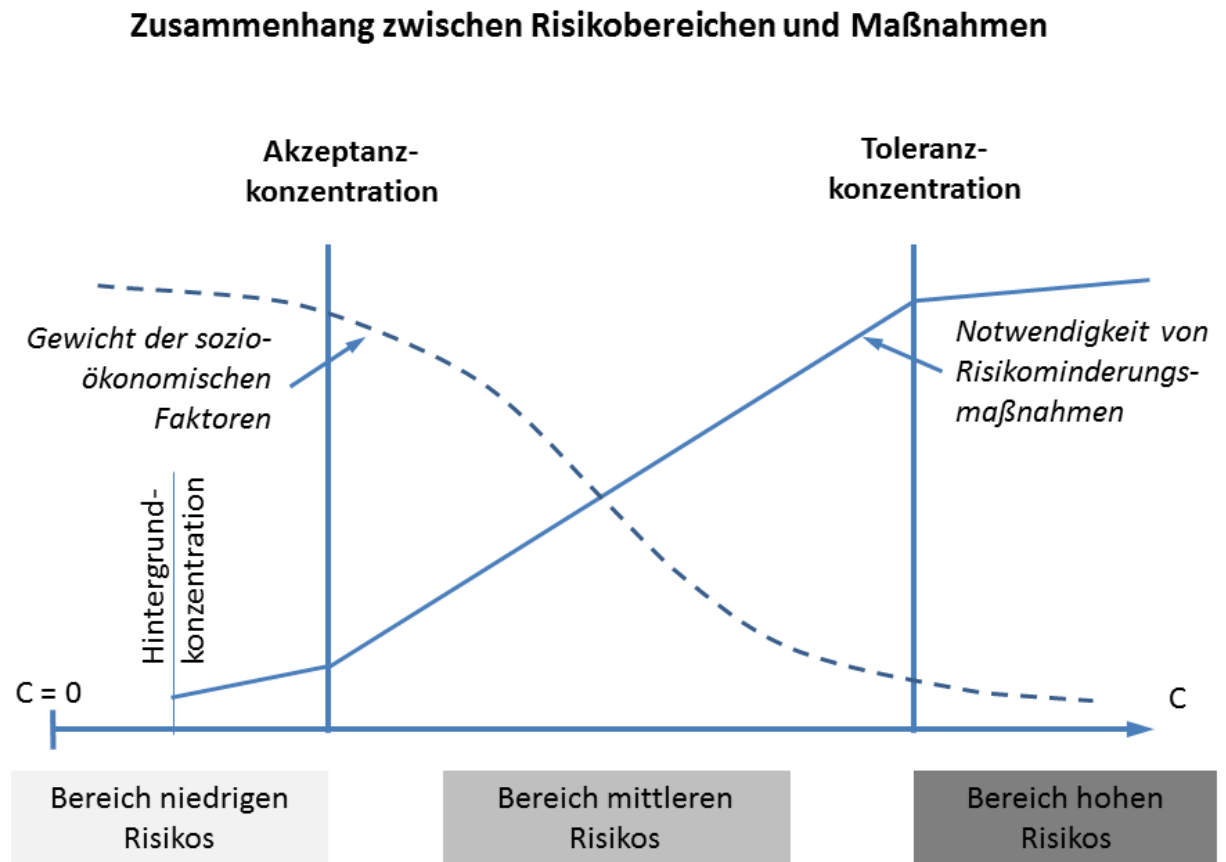
1. Berücksichtigung der Hintergrundkonzentration: Im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung kann die Hintergrundkonzentration vom Arbeitgeber ermittelt und berücksichtigt werden. Messungen haben nach den Kriterien der TRGS 402 oder vergleichbarer Verfahren zu erfolgen. Bei der Wahl des Probenahmeortes muss sichergestellt sein, dass das Messergebnis nicht durch Emissionen des Unternehmens oder der Unternehmen, wenn verschiedene Arbeitgeber zusammenarbeiten (z. B. Baustellen), beeinflusst wird. Die arbeitsplatzbedingte inhalative Exposition ergibt sich aus der Differenz zwischen der am Arbeitsplatz ermittelten Stoffkonzentration und der Hintergrundkonzentration.
2. Beurteilung der Exposition unter Berücksichtigung der Leistungsmerkmale von Messverfahren: Zur Beurteilung der Exposition unter Berücksichtigung der Leistungsmerkmale von Messverfahren wird auf TRGS 402 Anlage 3 Nr.3.1 verwiesen.
3. Berücksichtigung von dermalen oder oraler Exposition - Biomonitoring: Bei hautresorptiven Stoffen kann die dermale Aufnahme einen wesentlichen Beitrag zur Exposition am Arbeitsplatz leisten. Bei möglichem Hautkontakt mit diesen Stoffen ist zur Beurteilung des Krebsrisikos am Arbeitsplatz die ausschließliche Ermittlung der inhalativen Exposition nicht ausreichend. Am Arbeitsplatz unbeabsichtigt oral aufgenommene Stoffe werden durch die Ermittlung der inhalativen Exposition ebenfalls nicht erfasst. Zur Ermittlung der Gesamtexposition oral, dermal, inhalativ ist daher das Biomonitoring besser geeignet, sofern ein Verfahren zur Verfügung steht. Zur Beurteilung der Messergebnisse aus dem Biomonitoring sind die in Anlage 1 Tabelle 2 aufgeführten „stoffspezifischen Äquivalenzwerte in biologischem Material zur Akzeptanz- oder Toleranzkonzentration“ heranzuziehen.
4. Exposition gegenüber mehreren Kanzerogenen: Im derzeitigen ERB-Konzept werden bei Exposition gegenüber mehreren Kanzerogenen diese als Einzelstoffe bewertet, eine Summenwertbetrachtung findet zurzeit nicht statt. Tätigkeiten mit gleichzeitiger Exposition gegenüber mehreren Kanzerogenen, mit Ausnahme von Schweiß-, Sanierungs-, Instandhaltungs- und Laborarbeitsplätzen, sollten dem AGS zur Kenntnis gegeben werden.
5. Absenkung der Akzeptanzkonzentration: Nach Absenkung der Akzeptanzkonzentration muss der Arbeitgeber eine erneute Gefährdungsbeurteilung durchführen, wenn durch die Absenkung die Tätigkeit nicht mehr im niedrigen, sondern im mittleren Risikobereich liegt. Bei der Auswahl der dann zusätzlich zu ergreifenden Maßnahmen nach dem Maßnahmenkonzept in Nummer 5 kann auch hier nach dem Grundsatz der Verhältnismäßigkeit vorgegangen werden. Da die abgesenkte Akzeptanzkonzentration in den Betrieben vielfach erst als Ergebnis stetiger Verbesserungsprozesse erreicht werden kann, wird allen betroffenen Betrieben empfohlen, für entsprechende langfristige Planungen und Investitionsentscheidungen das endgültige Akzeptanzrisiko bereits ab Einführung des risikobasierten Maßnahmenkonzepts zugrunde zu legen.

5 Risikobezogenes Maßnahmenkonzept gemäß § 10 Absatz 1 GefStoffV

- (1) Im Risikokonzept resultieren aus Akzeptanz- und Toleranzrisiko drei Risikobereiche:
 1. Bereich niedrigen Risikos (die Expositionen liegen unterhalb der Akzeptanzkonzentration)
 2. Bereich mittleren Risikos (die Expositionen liegen zwischen Akzeptanz- und Toleranzkonzentration) und der
 3. Bereich hohen Risikos (die Expositionen liegen oberhalb der Toleranzkonzentration).

- (2) Ziel des Risikokonzeptes ist es, Expositionen unterhalb der Akzeptanzkonzentration zu erreichen. Der Arbeitgeber hat nach diesem Konzept eine Priorisierung der durchzuführenden Maßnahmen vorzunehmen. Je höher die Konzentration eines krebserzeugenden Stoffes am Arbeitsplatz und damit das Risiko, desto dringlicher ist die Notwendigkeit zusätzlicher betrieblicher Risikominderungsmaßnahmen.

- (3) Diese mit dem Risiko steigende Notwendigkeit von Risikominderungsmaßnahmen und ihr Verhältnis zu den drei Risikobereichen sind in nachstehender Grafik dargestellt:

Abbildung: Zusammenhang zwischen Risikobereichen und Maßnahmen

C: Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz

Der Bereich niedrigen Risikos umfasst den Bereich bis zum Akzeptanzrisiko. In diesem Bereich ist die Notwendigkeit der Durchführung zusätzlicher Maßnahmen gering.

Der Bereich des mittleren Risikos umfasst den Bereich vom Akzeptanz- bis zum Toleranzrisiko. In diesem Bereich steigt die Notwendigkeit zusätzlicher Maßnahmen deutlich an, je näher die Konzentration bei der Toleranzkonzentration ist.

Der Bereich des hohen Risikos beginnt oberhalb des Toleranzrisikos. In diesem Bereich besteht eine unmittelbare Notwendigkeit zusätzlicher Maßnahmen, um zumindest den Bereich mittleren Risikos zu erreichen.

(4) Der Arbeitgeber hat zu ermitteln, welchem Risikobereich die Expositionen zuzuordnen sind und die den jeweiligen Risikobereichen zugeordneten Maßnahmen gemäß Tabelle 1 zu ergreifen. Diese sind in fünf Maßnahmengruppen gegliedert:

1. Substitution
2. Technische Maßnahmen
3. Organisatorische Maßnahmen

4. Atemschutz

5. Administrative Maßnahmen des Betriebes

(5) Arbeitsmedizinische Vorsorge richtet sich nach der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) und den dazu veröffentlichten Arbeitsmedizinischen Regeln (AMR).

Tabelle 1: Besondere Maßnahmen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen in Abhängigkeit der jeweiligen Risikobereiche

1. Substitution			
	I. Niedriges Risiko	II. Mittleres Risiko	III. Hohes Risiko
Substitutionsprüfung	Ja	Ja	Ja
Erläuterung	Der Arbeitgeber muss regelmäßig die Möglichkeit einer Substitution durch Gefahrstoffe mit geringerer Gesundheitsgefährdung prüfen, siehe TRGS 600		
Umsetzung der Substitution (Stoff und Verfahren), expositionsmindernde Verwendungsform, siehe auch TRGS 600, Anlage 3	Ja , wenn im Rahmen der Verhältnismäßigkeit möglich.	Ja , im Rahmen der Verhältnismäßigkeit verpflichtend (wenn technisch möglich), unter Berücksichtigung von wissenschaftlichen Erkenntnissen und Zumutbarkeit).	Ja , prioritäre, verpflichtende Maßnahme gemäß Ergebnis der Substitutionsprüfung
Erläuterung	Das Ergebnis der Substitutionsprüfung ist in der Gefährdungsbeurteilung zu dokumentieren.		

2. Technische Maßnahmen			
	I. Niedriges Risiko	II. Mittleres Risiko	III. Hohes Risiko
Technische Maßnahmen	-	Ja	Ja
Erläuterung	Durch regelmäßige Kontrolle ist sicherzustellen, dass keine Verschlechterung der Expositionssituation eintritt, zusätzliche Maßnahmen sind nicht erforderlich.	Der Arbeitgeber hat technische Maßnahmen nach dem Stand der Technik unter Beachtung der Verhältnismäßigkeit zu ergreifen.	Der Arbeitgeber hat technische Maßnahmen nach dem Stand der Technik verpflichtend zu ergreifen.
Räumliche Abgrenzung nach § 10 Absatz 3 GefStoffV	Ja , im Rahmen der Verhältnismäßigkeit	Ja	Ja , bevorzugt durch bauliche Maßnahmen
Erläuterung	Die räumliche Abgrenzung eines Arbeitsbereichs durch bauliche Maßnahmen hat das Ziel, eine Belastung von Beschäftigten in anderen Arbeitsbereichen durch freigesetzte krebserzeugende Stoffe zu verhindern.		

Reduzierung expositionsrelevanter Mengen	Ja , im Rahmen der Verhältnismäßigkeit	Ja	Ja
Erläuterung	Die Reduzierung der verwendeten, expositionsrelevanten Stoffmengen ist ein Mittel zur Minimierung der resultierenden Exposition. Unabhängig von der tatsächlichen Expositionshöhe und dem damit korrespondierenden Risikobereich hat der Arbeitgeber eine Minimierung der verwendeten, expositionsrelevanten Stoffmenge stets zu veranlassen		
Warn- und Sicherheitszeichen nach § 10 GefStoffV	Ja , im Rahmen der Verhältnismäßigkeit	Ja	Ja

3. Organisatorische Maßnahmen			
	I. Niedriges Risiko	II. Mittleres Risiko	III. Hohes Risiko
(Grund)Hygienemaßnahmen	Ja	Ja	Ja
Erläuterung	Unabhängig von der tatsächlichen Expositionshöhe und dem damit korrespondierenden Risikobereich hat der Arbeitgeber stets die Maßnahmen nach § 8 GefStoffV zu veranlassen.		
Minimierung der Expositionsdauer	Ja	Ja	Ja
Erläuterung	Der Arbeitgeber hat stoff- und tätigkeitsspezifisch eine Optimierung hinsichtlich minimaler Expositionsdauer vorzunehmen Die Minimierung der Expositionsdauer ist wünschenswert. Hierzu können betriebliche Vereinbarungen getroffen werden. Die Minimierung der Expositionsdauer ist verpflichtend. Hierzu können betriebliche Vereinbarungen getroffen werden.		
Minimierung der Anzahl exponierter Beschäftigten	Ja	Ja	Ja

Erläuterung	Die Minimierung der Exponiertenzahl ist wünschenswert.	Die Minimierung der Exponiertenzahl ist verpflichtend. Dabei hat der Arbeitgeber stoff- und tätigkeitsspezifisch eine Optimierung hinsichtlich minimaler Exponiertenzahl und minimaler Expositionsdauer vorzunehmen.	
Risikotransparenz und Risikokommunikation	Ja	Ja	Ja
Erläuterung	Der Arbeitgeber hat die Expositionshöhe und den zugeordneten Risikobereich zu ermitteln und die Beschäftigten hierüber im Rahmen der Unterweisung zusätzlich zu unterrichten.		
Betriebsanweisung, Unterweisung, Schulung	Ja	Ja	Ja
Erläuterung	Der Arbeitgeber hat sicherzustellen, dass den Beschäftigten eine schriftliche Betriebsanweisung zugänglich gemacht wird, dass sie in den Methoden und Verfahren unterrichtet werden (Schulung), die im Hinblick auf die Sicherheit bei der Verwendung der betreffenden Gefahrstoffe angewendet werden müssen und dass sie anhand der Betriebsanweisung über auftretende Gefährdungen und entsprechende Schutzmaßnahmen mündlich unterwiesen werden. Im Rahmen der Unterweisung muss eine allgemeine arbeitsmedizinisch-toxikologische Beratung erfolgen.		

4. Atemschutz			
	I. Niedriges Risiko	II. Mittleres Risiko	III. Hohes Risiko
Atemschutz	—	Ja	Ja
Erläuterung		Der Arbeitgeber hat den Beschäftigten Atemschutz zur Verfügung zu stellen. Bei Tätigkeiten mit Expositionsspitzen wird während der Dauer der erhöhten Exposition dringend empfohlen Atemschutz zu tragen.	Der Arbeitgeber hat den Beschäftigten Atemschutz zur Verfügung zu stellen, der von den Beschäftigten getragen werden muss. Beim Tragen von belastendem Atemschutz: siehe Anforderungen Nr. 5

5. Administrative Maßnahmen des Betreibers			
	I. Niedriges Risiko	II. Mittleres Risiko	III. Hohes Risiko
Maßnahmenplan nach § 6 Absatz 8 Satz 1 Nr. 4b GefStoffV	-	Ja	Ja
Erläuterung		Der Arbeitgeber stellt im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung einen Maßnahmenplan auf, in dem er konkret beschreibt, aufgrund welcher Maßnahmen, in welchen Zeiträumen und in welchem Ausmaß eine weitere Expositionsminde- rung erreicht werden soll.	
	Die Dokumentation der Gefährdungsbeurteilung ist nach § 18 Absatz 2 GefStoffV der zuständigen Behörde auf Verlangen zu übermitteln.		

Kommunikation mit der Aufsichtsbehörde	-	-	Ja
Erläuterung	.		1. Es wird dringend empfohlen die zuständige Aufsichtsbehörde unter Übermittlung des Maßnahmenplans zu informieren, wenn die Toleranzkonzentration vorhersehbar über einen Zeitraum von länger als drei Monaten überschritten wird. 2. Bei Tätigkeiten, bei denen belastender Atemschutz dauerhaft getragen werden muss, ist nach § 7 Absatz 5 GefStoffV in Verbindung mit § 19 Absatz 1 eine Ausnahme bei der zuständigen Behörde zu beantragen. Eine dauerhafte Benutzung von belastendem Atemschutz im Sinne dieser TRGS liegt vor, wenn für Tätigkeiten innerhalb eines Betriebs Atemschutz voraussichtlich innerhalb von drei Monaten in der Summe länger als 120 Stunden eingesetzt werden muss. Als belastender Atemschutz gelten alle für krebserzeugende Stoffe geeigneten Atemschutzgeräte, mit Ausnahme von Filtergeräte mit Gebläseunterstützung und Frischluft- und Druckluftschlauchgeräte mit Haube oder Helm. Als Teil des Antrages sind die Dokumentation der Gefährdungsbeurteilung und der Maßnahmenplan, in dem darzulegen ist, wie innerhalb von 3 Jahren die Toleranzkonzentration unterschritten wird, einzureichen.

Anlage 1 Stoffspezifische Werte zu krebserzeugenden Stoffen der Kategorie 1A oder 1B nach CLP-Verordnung oder nach TRGS 905

1 Stoffspezifische Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen

Verwendete Abkürzungen, Ziffern und Erläuterungen

Spalten „Stoffidentität“

CAS-Nr.	Registriernummer des "Chemical Abstract Service"
EG-Nr.	Registriernummer des "European Inventory of Existing Chemical Substances" (EINECS)

Spalten „Akzeptanz- und Toleranzkonzentration“

Faser-Konz.	Faserkonzentration in Fasern (F) pro m ³
Gew.-Konz.	Gewichtskonzentration in Masse pro m ³
Vol.-Konz.	Volumenkonzentration
E	einatembare Fraktion
A	alveolengängige Fraktion

Spalte „Hinweise“

- a) Akzeptanzkonzentration assoziiert mit Risiko 4:100.000 (zurzeit noch nicht vergeben)
- b) Akzeptanzkonzentration assoziiert mit Risiko 4:10.000
- c) Die Akzeptanzkonzentration liegt zwischen dem Risiko 4:10.000 und 4:100.000
- d) Akzeptanzkonzentration wurde auf Basis der Bestimmungsgrenze Nummer 3.2 Absatz 5 festgelegt
- e) die Akzeptanzkonzentration ist assoziiert mit der endogenen Bildungsrate, eine weitere Absenkung erfolgt nicht
- f) Die Akzeptanzkonzentration wird in formaler Umsetzung der Richtlinie 2019/130/EU auf den verbindlichen EU-Grenzwert festgesetzt.
- g) Die Akzeptanzkonzentration wird in formaler Umsetzung der Richtlinie 2019/983/EU auf den verbindlichen EU-Grenzwert festgesetzt.

Spalte „ÜF“

Überschreitungsfaktor (ÜF) 1 bis 8 nach Nummer 3.2.6

Spalte „Bemerkungen“

- (1) Nach dem Stand der Technik kann der Akzeptanzwert unterschritten werden, siehe hierzu auch Maßnahmenkonzept nach Nummer 5 Tabelle 1 Nr. 2.
- (2) Die Toleranzkonzentration wurde gemäß Nummer 3.2.1 aufgrund einer nicht krebserzeugenden Wirkung festgelegt. Bei Überschreitung gelten die gleichen Maßnahmen wie bei Überschreitung des AGW.
- (3) Für Nickelmetall ist ein AGW in der E- und A-Staubfraktion und für Nickelverbindungen ist ein AGW in der E-Staubfraktion festgelegt, siehe hierzu TRGS 900.
- (4) Die Konzentrationen beziehen sich auf den Elementgehalt des entsprechenden Metalls.

- (5) Beurteilungsmaßstab, risikobasiert.
 - (6) Summe aus Dampf und Aerosolen.
 - (7) Für Cadmium und Cadmium-Verbindungen ist ein AGW in der E-Staubfraktion festgelegt, siehe hierzu TRGS 900.
- H hautresorptiv

Begründungen zur Festlegung stoffspezifischer Konzentrationswerte und Exposition-Risiko-Beziehungen werden veröffentlicht unter: <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/Begrundungen-910.html>

Tabelle 1: Liste der stoffspezifischen Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen

Stoffidentität			Akzeptanzkonzentration			Toleranzkonzentration			Bemerkungen	Festlegung/ Änderung Monat/ Jahr
Bezeichnung	EG-Nr.	CAS-Nr.	Vol.-Konz.	Gew.-Konz. bzw. Faser- Konz.	Hinweise	Vol.-Konz.	Gew.-Konz. bzw. Faser- Konz.	ÜF		
Acrylamid	201-173-7	79-06-1		0,07 mg/m ³	b)		0,15 mg/m ³	8	(1) (2), H	01/2010
Acrylnitril	203-466-5	107-13-1	0,12 ppm	0,26 mg/m ³	b)	1,2 ppm	2,6 mg/m ³	8	H	01/2010
Aluminiumsilikatfasern				10.000 F/m ³	b), d)		100.000 F/m ³	8	siehe auch TRGS 558	05/2010
Arsenverbindungen, als Carc. 1A, Carc. 1B eingestuft				0,83 µg/m ³ (E)	b)		8,3 µg/m ³ (E)	8	(4), siehe TRGS 561	09/2014
Asbest		1332-21-4 12001-28-4 12001-29-5 12172-73-5 77536-66-4 77536-67-5 77536-68-6 132207-32-0 132207-33-1		10.000 F/m ³	b)		100.000 F/m ³	8	siehe auch TRGS 517 und TRGS 519	06/2008
Benzol	200-753-7	71-43-2	0,06 ppm	0,2 mg/m ³	b)	0,6 ppm	1,9 mg/m ³	8	H	07/2012

Stoffidentität			Akzeptanzkonzentration			Toleranzkonzentration			Bemerkungen	Festlegung/ Änderung Monat/ Jahr
Bezeichnung	EG-Nr.	CAS-Nr.	Vol.-Konz.	Gew.-Konz. bzw. Faser- Konz.	Hinweise	Vol.-Konz.	Gew.-Konz. bzw. Faser- Konz.	ÜF		
Benzo(a)pyren in bestimmten PAK-Gemischen	200-028-5	50-32-8		70 ng/m ³ (E)	b)		700 ng/m ³ (E)	8	siehe TRGS 551, H	03/2011
Benzotrichlorid (α,α,α Trichlortoluol)	202-634-5	98-07-7	0,18 ppb	1,5 µg/m ³	b)	1,8 ppb	15 µg/m ³	8	(6), H	03/2018
Bromethylen (Vinylbromid)	209-800-6	593-60-2	0,83 ppm	3,7 mg/m ³	c)	0,83 ppm	3,7 mg/m ³	8	(2)	06/2021
1,3-Butadien	203-450-8	106-99-0	0,2 ppm	0,5 mg/m ³	b)	2 ppm	5 mg/m ³	8		01/2010
Cadmium und Cd-Verbindungen, als Carc.1A, Carc.1B eingestuft	231-152-8	7440-43-9		0,9 µg/m ³ (A)	b)		2 µg/m ³ (A)	8	(2), (4), (7), siehe TRGS561	06/2021
Cobalt und Cobaltverbindungen, als Carc.1A, Carc.1B eingestuft	231-158-0	7440-48-4		0,5 µg/m ³ (A)	b)		5 µg/m ³ (A)	8	(4), siehe TRGS 561	06/2017
Chloropren	204-818-0	126-99-8	0,14 ppm	0,51 mg/m ³	b)	1,4 ppm	5,15 mg/m ³	1	H	03/2018
Chrom VI-Verbindungen							1 µg/m ³ (E)	8	(4), (5), siehe TRGS 561	02/2014
1,2-Dichlorethan	203-458-1	107-06-2	0,2 ppm	0,8 mg/m ³	b)	1 ppm	4 mg/m ³	8	(2), H	04/2016
Dimethylnitrosoamin	200-549-8	62-75-9		0,075 µg/m ³	b)		0,75 µg/m ³	8	siehe auch TRGS 552 (in Überarbeitung), H	09/2014

Stoffidentität			Akzeptanzkonzentration			Toleranzkonzentration			Bemerkungen	Festlegung/ Änderung Monat/ Jahr
Bezeichnung	EG-Nr.	CAS-Nr.	Vol.-Konz.	Gew.-Konz. bzw. Faser- Konz.	Hinweise	Vol.-Konz.	Gew.-Konz. bzw. Faser- Konz.	ÜF		
Epichlorhydrin	203-439-8	106-89-8	0,5 ppm	1,9 mg/m ³	c), f)	2 ppm	8 mg/m ³	2	(2), H	12/2020
Ethylenoxid	200-849-9	75-21-8	0,1 ppm	0,2 mg/m ³	b), e)	1 ppm	2 mg/m ³	2	Siehe auch TRGS 513; H	03/2011
Hydrazin	206-114-9	302-01-2	1,7 ppb	2,2 µg/m ³	b)	17 ppb	22 µg/m ³	2	H	02/2014
4,4'-Methylen-bis(2-chloranilin) (MOCA)	202-918-9	101-14-4		10 µg/m ³ (E)	c), g)		410 µg/m ³ (E)	2	(2), (6), H	12/2020
4,4'-Methyldianilin	202-974-4	101-77-9		70 µg/m ³	b)		700 µg/m ³	8	(1), H	05/2010
Nickelverbindungen, als Carc. 1A, Carc. 1B eingestuft				6 µg/m ³ (A)	b)		6 µg/m ³ (A)	8	(2),(3), (4), siehe TRGS 561	06/2017
2-Nitropropan	201-209-1	79-46-9	0,05 ppm	180 µg/m ³		0,5 ppm	1800 µg/m ³	8	H	09/2015
Trichlorethen	201-167-4	79-01-6	6 ppm	33 mg/m ³	b)	6 ppm	33 mg/m ³	8	(2), H	02/2019

2 Stoffspezifische Äquivalenzwerte in biologischem Material zu Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen

Verwendete Abkürzungen, Ziffern und Erläuterungen

- 1) Extrapolation auf Grundlage der EKA-Korrelation (Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe, EKA) nicht zulässig
 - 2) Äquivalenzwert zum AGW-analogen Wert (Neurotoxizität): 0,15 mg/m³, Überschreitungsfaktor 8
 - 3) für Nichtraucher abgeleitet
 - 4) Äquivalenzwert zum AGW-analogen Wert: 8 mg/m³ (2 ppm); Überschreitungsfaktor 2
 - 5) Angabe in der MAK- und BAT-Werte-Liste in µg/l Vollblut; Umrechnung auf pmol/g Globin erfolgte unter Berücksichtigung des durchschnittlichen Globingehaltes des Blutes von 144 g/l
- # Extrapolation wird geprüft

Spalte „Untersuchungsmaterial“

B Vollblut

B_E Erythrozytenfraktion des Vollblutes

P/S Plasma/Serum

U Urin

Spalte „Probennahmezeitpunkt“

- a) keine Beschränkung
- b) Expositionsende bzw. Schichtende
- c) bei Langzeitexposition: am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten
- d) vor nachfolgender Schicht
- e) nach Expositionsende: Stunden
- f) nach mindestens 3 Monaten Exposition
- g) unmittelbar nach Exposition

Tabelle 2: Liste der stoffspezifischen Äquivalenzwerte in biologischem Material zu Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen

Stoffidentität			Parameter	Äquivalenzwert zur		Unter-suchungs-mate- rial	Probe- nahme-zeit- punkt	Festlegung Monat/ Jahr
Bezeichnung	EG-Nr.	CAS-Nr.		Toleranz-konzentra- tion	Akzeptanz-konzentra- tion			
Acrylamid	201-173-7	79-06-1	N-(2-Carbonami- dethyl)valin	800 pmol/g Globin 2)	400 pmol/g Globin	B _E	f	04/2017
Acrylnitril	203-466-5	107-13-1	N-(2-Cyanoethyl)valin	6500 pmol/g Globin	650 pmol/g Globin	B _E	f	04/2017
Arsenverbindungen als Carc. 1A, Carc. 1B eingestuft			Σ Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure und Dimethylarsinsäure	40 µg/L	14 µg/L	U	b, c	04/2017
Benzol	200-753-7	71-43-2	Benzol	5 µg/L	0,8 µg/L 3)	U	b	02/2019
			S-Phenylmerkaptursäure	25 µg/g Kreatinin	3 µg/g Kreatinin 3)	U	b	
			Trans, trans-Mu- consäure	500 µg/g Kreatinin	--	U	b	
1,3-Butadien	203-450-8	106-99-0	3,4- Dihydroxybutyl- merkaptursäure (DHBMA)	2900 µg/g Kreatinin	600 µg/g Kreatinin	U	b, c	02/2014
			2-Hydroxy-3-butenyl- merkaptursäure (MHBMA)	80 µg/g Kreatinin	10 µg/g Kreatinin	U	b, c	

Stoffidentität			Parameter	Äquivalenzwert zur		Unter-suchungs-mate- rial	Probe-nahme-zeit-punkt	Festlegung Monat/ Jahr
Bezeichnung	EG-Nr.	CAS-Nr.		Toleranz-konzentra- tion	Akzeptanz-konzentra- tion			
Epichlorhydrin	203-439-8	106-89-8	S-(3-Chlor-2-hydroxyp- ropyl) merkaptursäure	28 mg/g Kreatinin 4)	8 mg/g Kreatinin	U	b, c	04/2017
Ethylenoxid	200-849-9	75-21-8	N-(2-Hydroxyethyl)valin	3900 pmol/g Globin 5)	#	B _E	f	04/2017
Hydrazin	206-114-9	302-01-2	Hydrazin Hydrazin	62 µg/g Kreatinin 47 µg/L	1) 1)	U P	b b	02/2014
Trichlorethen	201-167-4	79-01-6	Trichloressigsäure	12 mg/l*	12 mg/l	U	b, c	02/2022

3 Verzeichnis der CAS-Nummern

CAS-Nummer	Bezeichnung
50-32-8	Benzo(a)pyren
62-75-9	N-Nitrosodimethylamin
71-43-2	Benzol
75-21-8	Ethylenoxid
79-01-6	Trichlorethen
79-06-1	Acrylamid
79-46-9	2-Nitropropan
98-07-7	Benzotrichlorid (α,α,α Trichlortoluol)
101-14-4	4,4'-Methylen-bis(2-chloranilin) (MOCA)
101-77-9	4,4'-Methyldianilin
106-89-8	Epichlorhydrin
106-99-0	1,3-Butadien
107-06-2	1,2-Dichlorethan
107-13-1	Acrylnitril
126-99-8	Chloropren
302-01-2	Hydrazin
593-60-2	Bromethylen (Vinylbromid)
1332-21-4	Asbest
7440-43-9	Cadmium
7440-48-4	Cobalt
12001-28-4	Krokydolith (siehe Asbest)
12001-29-5	Chrysotil (siehe Asbest)

CAS-Nummer		Bezeichnung
12172-73-5		Amosit (siehe Asbest)
77536-66-4		Aktinolith (siehe Asbest)
77536-67-5		Anthophyllit (siehe Asbest)
77536-68-6		Tremolit (siehe Asbest)
132207-32-0		Chrysotil (siehe Asbest)
132207-33-1		Krokydolith (siehe Asbest)

Anlage 2 zu TRGS 910

Begründung für die Festlegung der stoffübergreifenden Risikogrenzen und des gestuften Maßnahmenkonzepts zur Risikominderung

1 Definitionen zum Begriffskomplex „Risiko“

Unter Risiko wird in dieser TRGS die Wahrscheinlichkeit des Eintritts eines Gesundheitsschadens durch die Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen verstanden. Bei zunehmender Schadstoffdosis oder Expositionskonzentration eines krebserzeugenden Stoffes erhöht sich das Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit eines Schadenseintritts nimmt zu. Nach intensiven toxikologischen, epidemiologischen und gesellschaftspolitischen Diskussionen wird die Arbeitsplatzexposition durch Festlegung von zwei stoffunabhängigen Risikogrenzen in drei Bereiche unterteilt:

1. Im Bereich niedrigen Risikos (Bereich unterhalb des Akzeptanzrisikos) ist ein Schadenseintritt lediglich möglich, das damit verbundene Risiko wird als „hinnehmbar“ (akzeptabel) bewertet.
2. Im Bereich mittleren Risikos ist ein Schadenseintritt nicht lediglich möglich, sondern bereits hinreichend wahrscheinlich, das damit verbundene Risiko wird als „nicht erwünscht“ (tolerabel, wenn weitere Maßnahmen ergriffen werden) bewertet.
3. Im Bereich hohen Risikos (oberhalb des Toleranzrisikos) ist ein Schadenseintritt hinreichend wahrscheinlich, das damit verbundene Risiko wird als „nicht hinnehmbar“ (nicht tolerabel) bewertet.

Die Risikohöhen für die bezeichneten Risikogrenzen (Akzeptanz-, Toleranzrisiko) können nicht wissenschaftlich begründet, sondern nur gesellschaftspolitisch gesetzt werden. Dabei sind eine Reihe von Kriterien zu beachten, neben der Risikowahrnehmung sind dies z. B. die Schwere eines Gesundheitsschadens, das mögliche Schadensausmaß (Art des Schadens und/oder die Anzahl der Betroffenen), die Relation zu vergleichbaren anderen Arbeitsplatzrisiken, ein unmittelbarer Nutzen und die tatsächlichen und möglichen Risikominderungsmaßnahmen.

2 Risikovergleich

Als Ausgangspunkt für die Beratungen wurden verschiedene Risiken am Arbeitsplatz und für die Allgemeinbevölkerung betrachtet.

2.1 Bekannte Risiken am Arbeitsplatz und für die Allgemeinbevölkerung

(1) An Arbeitsplätzen unterscheiden sich die bekannten Risiken eines tödlichen Unfalls erheblich (Alz: Arbeitslebenszeit [40 Jahre]):

Landwirtschaft	3:1.000 /Alz
Bauwirtschaft	2:1.000 /Alz
Bergbau	3:1.000 /Alz
Einzelhandel	4:10.000 /Alz

(2) Das Risiko, durch die sieben wichtigsten luftgetragenen Umweltkarzinogene an Krebs zu erkranken, wurde für die Allgemeinbevölkerung 1992 vom Länderausschuss für Immissionsschutz (LAI) mit 1:1.000 für die Stadtbevölkerung und 2:10.000 für die Landbevölkerung berechnet.

(3) In mehreren staatlichen Regelungen zum Lebensmittel- bzw. Umweltbereich sind die maximal zulässigen Konzentrationen von Kanzerogenen reguliert. Diese Konzentrationen wurden nicht immer im Hinblick auf ein akzeptables Risiko abgeleitet, sie korrespondieren aber rechnerisch mit folgenden, jeweils auf die Lebenszeit (Lz) für die Allgemeinbevölkerung bezogene Risiken:

Arsen im Trinkwasser (10 µg/l)	5:10.000/Lz
Dioxin in Lebensmittel (2 pg Teq/kg)	3:10.000/Lz
Dieselfuß (5 ng BaP/m ³)	2:10.000/Lz
Cadmium im Schwebstaub	2:100.000/Lz.

Die Dosis natürlicher Strahlen wird mit einem zusätzlichen auf die Lebenszeit (70 Jahre) bezogenen Krebsrisiko von 1:1.000 verbunden.

2.2 Risikogrenzen in bestehenden Regelungen für den Arbeitsplatz und für die Allgemeinbevölkerung

(1) Das niederländische Arbeitsschutzgesetz enthält in einer Liste von Luftgrenzwerten auch Werte für Kanzerogene. Das mit diesen Grenzwerten verbundene Risikoniveau darf in der Regel nicht höher sein als 1:10.000 pro Jahr. Wenn möglich, soll ein Risikoniveau 1:1.000.000 pro Jahr erreicht werden, unterhalb dessen keine besonderen zusätzlichen Schutzmaßnahmen mehr erforderlich wären. (Nach Umrechnung auf 40 Jahre Arbeitslebenszeit entsprechen die genannten Risiken 4:1.000 – entsprechend dem hier diskutierten Toleranzrisiko und 4:100.000 = Akzeptanzrisiko).

(2) Aus der Regulation in der Schweiz für Tätigkeiten mit asbesthaltigen Materialien und Benzol lässt sich ein stoffspezifisches Vorgehen unter Berücksichtigung praktischer Belange erkennen. Dabei errechnet sich das auf die Lebenszeit bezogene Akzeptanzrisiko für Asbest zu 4:100.000 und für Benzol zu 6:10.000.

(3) Für die deutsche Allgemeinbevölkerung hat der Sachverständigenrat für Umweltfragen (SRU) ein akzeptables Risiko für eine stufenförmige Senkung von Konzentrationswerten in Höhe der „international diskutierte Risikogröße 1:100.000“ genannt. Die Gesundheitsministerkonferenz folgte dem SRU und nennt das Lebenszeit-Risiko von 1:100.000 für Einzelsubstanzen als das Ziel einer stufenförmigen Senkung von Umweltkonzentrationen.

(4) Für die Regulation krebserzeugender Umweltschadstoffe werden u.a. folgende Risiken als Bewertungsmaßstäbe herangezogen:

1. Ein Gesamtrisiko von 4:10.000 für Mehrstoffbelastungen und als ersten Schritt der Minimierung des Risikos durch krebserzeugende Luftverunreinigungen (ohne Rauchen/Passivrauchen) 1992 durch den LAI.
2. Ein einzelstoffbezogenes zusätzliches rechnerisches Risiko von 1:100.000 bei lebenslanger Exposition gegenüber kanzerogenen Stoffen in der Bundes-Bodenschutz- und Altlastenverordnung (§ 4 Absatz 5, Bundesanzeiger 161a vom 28. August 1999).
3. Ein Lebenszeit-Zusatzrisiko von 1:1.000.000 für Grenzwerte für krebserzeugende Stoffe nach der Trinkwasserverordnung von 2001.

Für die letzten beiden Punkte ist eine besondere Empfindlichkeit von Kindern gegenüber genotoxischen Kanzerogenen dabei ausdrücklich noch nicht berücksichtigt.

(5) Nach der Strahlenschutzverordnung ist eine maximale jährliche zusätzliche Strahlendosis von 20 mS zulässig, die zusätzliche Dosis bezogen auf das Arbeitsleben ist auf 400 mS begrenzt. Hieraus folgt ein zusätzliches Krebsrisiko von 2:100.

2.3 Betrachtungen zum Hintergrundrisiko für Krebserkrankungen

Das auf die Lebenszeit bezogene Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, liegt für einen Nichtraucher im Bereich von 5:1.000 bis 1:100, sofern er nicht zusätzlichen krebserzeugenden Faktoren ausgesetzt ist, wie z. B. Passivrauchen oder Exposition gegenüber krebserzeugenden Stoffen am Arbeitsplatz.

3 Festlegung der Risikogrenzen

(1) Die isolierte Festlegung von Grenzkrisiken wird als nicht zielführend angesehen. Es wird daher ein begleitendes abgestuftes Maßnahmenkonzept mit drei Maßnahmenstufen festgelegt,

1. unterhalb des Akzeptanzrisikos,
2. zwischen Akzeptanz- und Toleranzrisiko und
3. oberhalb des Toleranzrisikos,

die den unterschiedlichen zusätzlichen Krebsrisiken Rechnung tragen.

(2) Das Akzeptanzrisiko wird definiert als das Risiko am Arbeitsplatz, bei dem aufgrund des verbleibenden niedrigen stofflich-assoziierten zusätzlichen Krebsrisikos keine weiteren zusätzlichen Schutzmaßnahmen von staatlicher Seite zu fordern sind. Dem gegenüber beschreibt das Toleranzrisiko die Schwelle, oberhalb derer Beschäftigte nicht exponiert werden sollen. Die damit vorgeschlagene Setzung von zwei Risikogrenzen oder drei unterschiedlichen Risikobereichen entspricht der nationalen wie internationalen Diskussion und eröffnet die Möglichkeit eines entsprechend abgestuften Maßnahmenkonzeptes. Wegen der Schwere möglicher gesundheitlicher Schäden kann eine Exposition gegenüber krebserzeugenden Stoffen nicht gebilligt werden, es sei denn die Erkenntnisse zum Wirkmechanismus zeigen für einzelne Stoffe eine Wirkungsschwelle, unterhalb derer kein Gesundheitsrisiko besteht. Bei den vorgeschlagenen abgestuften Maßnahmen können künftig Stoffe entsprechend ihrer Bedeutung reguliert und hoheitliche Maßnahmen der Gefahrenabwehr von Maßnahmen bei geringe-

ren Risiken unterschieden werden, die keiner weiteren staatlichen Vorgaben mehr bedürfen und eigenverantwortlich durch die Arbeitgeber übernommen werden können. Gleichzeitig wird deutlich, welche Maßnahmen durchzuführen sind.

(3) Bei der Festlegung der Risikogrenzen wurden analoge Festlegungen in anderen Ländern und Regelungsbereichen berücksichtigt. Sie sind unter Nummer 2 beschrieben.

(4) Im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung muss an Arbeitsplätzen nicht mit dem gleichen Anteil besonders sensibler Bevölkerungsgruppen gerechnet werden, desgleichen nicht mit Kindern, älteren oder chronisch kranken Menschen. Diese Einengung der Schutzzielgruppe mit dem im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung verminderten möglichen Schadensausmaß und der Möglichkeit der arbeitsmedizinischen Vorsorge, einschließlich Beratung über die spezifischen Wirkungen ist zu beachten.

(5) Das Toleranzrisiko sollte unterhalb des in Nummer 2.3 beschriebenen Hintergrundrisikos für Krebserkrankungen liegen, so dass ein zusätzliches Risiko durch krebserzeugende Stoffe am Arbeitsplatz geringer ist als dieses stets vorhandene Hintergrundrisiko.

(6) Als Abstand zwischen Toleranz- und Akzeptanzrisiko wurde ein Faktor von 100 als erforderlich erachtet, um die Risikogrenzen angesichts der unvermeidlichen Ungenauigkeiten sowohl bei der Ableitung der stoffspezifischen Expositions-Risiko-Beziehungen als auch bei der Bestimmung der tatsächlichen Expositionen an Arbeitsplätzen deutlich zu unterscheiden.

(7) Es wird vorgeschlagen, ein Risiko von 4:100.000 als Akzeptanzrisiko anzustreben.

(8) Unter Berücksichtigung der vorstehenden Überlegungen und der für die Akzeptabilität zu beachtenden Kriterien wird hierbei davon ausgegangen, dass für Beschäftigte ein zu der Allgemeinbevölkerung gleichermaßen ausreichend differenziertes wie vergleichbares Schutzniveau für das Akzeptanzrisiko erreicht wird.

(9) Angesichts der sehr hohen Anforderungen, die ein Erreichen eines Wertes in dieser Höhe für viele Tätigkeiten bzw. Verfahren und in vielen Bereichen mit sich bringt wird ein gestuftes Vorgehen vorgeschlagen.

(10) Während einer Einführungsphase soll diese Grenze vorläufig auf einen Wert von 4:10.000 festgesetzt werden. Abhängig von den Erfahrungen, die mit der Umsetzung des risikobasierten Grenzwertkonzepts für krebserzeugende Stoffe gewonnen werden, sollte der Übergang vom vorläufigen auf den endgültigen Wert des Akzeptanzrisikos frühestens fünf und spätestens zehn Jahre nach Einführung des Konzeptes erfolgen, d.h. zwischen 2013 und 2018.

(11) Der AGS wird die weitere Entwicklung der Exposition gegenüber krebserzeugenden Arbeitsstoffen begleiten, um eine verbindliche Absenkung des Akzeptanzrisikos auf 4:100.000 möglichst bald, spätestens jedoch nach zehn Jahren, zu erreichen. Da der endgültige Wert in den Betrieben vielfach erst als Ergebnis stetiger Verbesserungsprozesse erreicht werden kann, wird allen betroffenen Betrieben empfohlen, für entsprechende langfristige Planungen und Investitionsentscheidungen das endgültige Akzeptanzrisiko bereits ab Einführung des risikobasierten Maßnahmenkonzeptes zugrunde zu legen.

(12) Stoffbedingte, zusätzliche Risiken durch Exposition am Arbeitsplatz an Krebs zu erkranken von größer 4:1.000 werden als nicht hinnehmbar (nicht tolerabel) angesehen. In einigen Industriezweigen überschreiten die Arbeitsplatzexpositionen die mit

diesem Toleranzrisiko assoziierten Luftkonzentrationen. Der AGS wird ggf. für diese hoch belasteten Arbeitsplätze adäquate Schutzmaßnahmen zur Reduzierung der Arbeitsplatzexposition erarbeiten.

Anlage 3 zu TRGS 910

Leitfaden zur Quantifizierung stoffspezifischer Exposition-Risiko-Beziehungen und von Risikokonzentrationen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz

Inhalt

1 Rahmen der Risikoquantifizierung

- 1.1 Vorbemerkung: Prinzipien der Risikoquantifizierung bei begrenzter Datenbasis
- 1.2 Gültigkeit
- 1.3 Bedeutung der Standardannahmen (Defaultannahmen)
- 1.4 Definition und Einordnung der Risikokonzentration
- 1.5 Datenbasis
- 1.6 Datenqualität

2 Diskussion des vorherrschenden Wirkprinzips

- 2.1 Wirkprinzip als Leitidee zur Risikoquantifizierung
- 2.2 Mutagenität und Gentoxizität
- 2.3 Bedeutung von Keimzellmutagenität
- 2.4 Nichtgentoxische Ereignisse
- 2.5 Bedeutung einzelner Einflüsse im multifaktoriellen Geschehen
- 2.6 Zielgerichtete Schlussfolgerung

3 Risikoquantifizierung im Bereich beobachteter Krebsinzidenzen

- 3.1 Auswahl von Tierspezies, Geschlecht und Tumorlokalisation(en)
- 3.2 Auswahl eines „point of departure“
- 3.3 Anwendung des Benchmarkverfahrens
- 3.4 Mindestanforderungen an die Datenqualität für Anwendung des Benchmarkverfahrens
- 3.5 Vorgehen im Falle von Humandaten
- 3.6 Umgang mit der Hintergrundinzidenz
- 3.7 Risikoquantifizierung durch Ausweisung der T25

4 Übertragung tierexperimenteller Daten auf den Menschen

- 4.1 Berücksichtigung von Speziesdifferenzen
- 4.2 Vorgehen bei Vorliegen einer tierexperimentellen Inhalationsstudie
- 4.3 Interspeziesextrapolation bei lokal wirkenden Partikeln und Aerosolen
- 4.4 Vorgehen bei Vorliegen einer tierexperimentellen Studie mit oraler Applikation
- 4.5 Vorgehen bei Studien mit verkürzter Expositions- und/oder Beobachtungsdauer

4.6 Normierung der täglichen Expositionsdauer

5 Extrapolation auf niedrigere Risikohöhen

5.1 Festlegung des Vorgehens nach dem Wirkprinzip

5.2 Extrapolation auf niedrigere Risikohöhen bei nichtlinearem Verlauf

5.3 Extrapolation bei angenommenem Schwellenphänomen

6 Regulatorisch-toxikologische Relevanz

6.1 Toleranz- und Akzeptanzkonzentrationen

6.2 Ableitung eines Vergleichswerts nach der Methodik der BekGS 901

6.3 Endogen gebildete Kanzerogene

6.4 Risikokonzentration als Schichtmittelwert und Expositionsspitzen oder verkürzte Expositionsdauer

6.5 Simultane Exposition gegenüber mehreren Kanzerogenen

7 Intraspeziesextrapolation

8 Mindestkriterien für eine Risikoquantifizierung

8.1 Einstufung der zu bewertenden Substanz

8.2 Information zur Kanzerogenität bei inhalativer Exposition

8.3 Tumorlokalisationen ohne oder mit eingeschränkter quantitativer Übertragbarkeit

8.4 Fehlende Studien

8.5 Qualität der tierexperimentellen Studie und der Berichterstattung

8.6 Mindestkriterien zur Berücksichtigung von epidemiologischen Studien bei der Risikoableitung

8.7 „Weight-of-Evidence“-Betrachtung und deren Grenzen

9 Anforderungen an Dokumentation

9.1 Begründungspapiere

9.2 Bearbeitungsabfolge

10 ANHÄNGE

10.1 Glossar

10.2 Berechnungsbeispiele

10.3 Erläuterungen zum HEC-Konzept

10.4 Mustervorlage Dokumentation (ERB-Begründungspapier)

Literatur

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Umrechnung von 6h auf 8 Stunden Expositionsdauer und von Atemvolumen bei Ruhe ($6,7 \text{ m}^3/8\text{h}$) auf erhöhte Aktivität $10\text{m}^3/8\text{h}$) nach ECHA, (2012b), figure R 8-2

Abbildung 2: Prinzipielle Darstellung zur Approximation einer sublinearen Expositions-Risiko-Beziehung durch eine Knickfunktion (Erläuterungen siehe Text)

Abbildung 3: Schematische Darstellung des Vorgehens bei Festlegung einer Wirkungsschwelle für Kanzerogene bei Vorliegen einer qualifizierten Benchmarkmodellierung mit gegebener BMD01

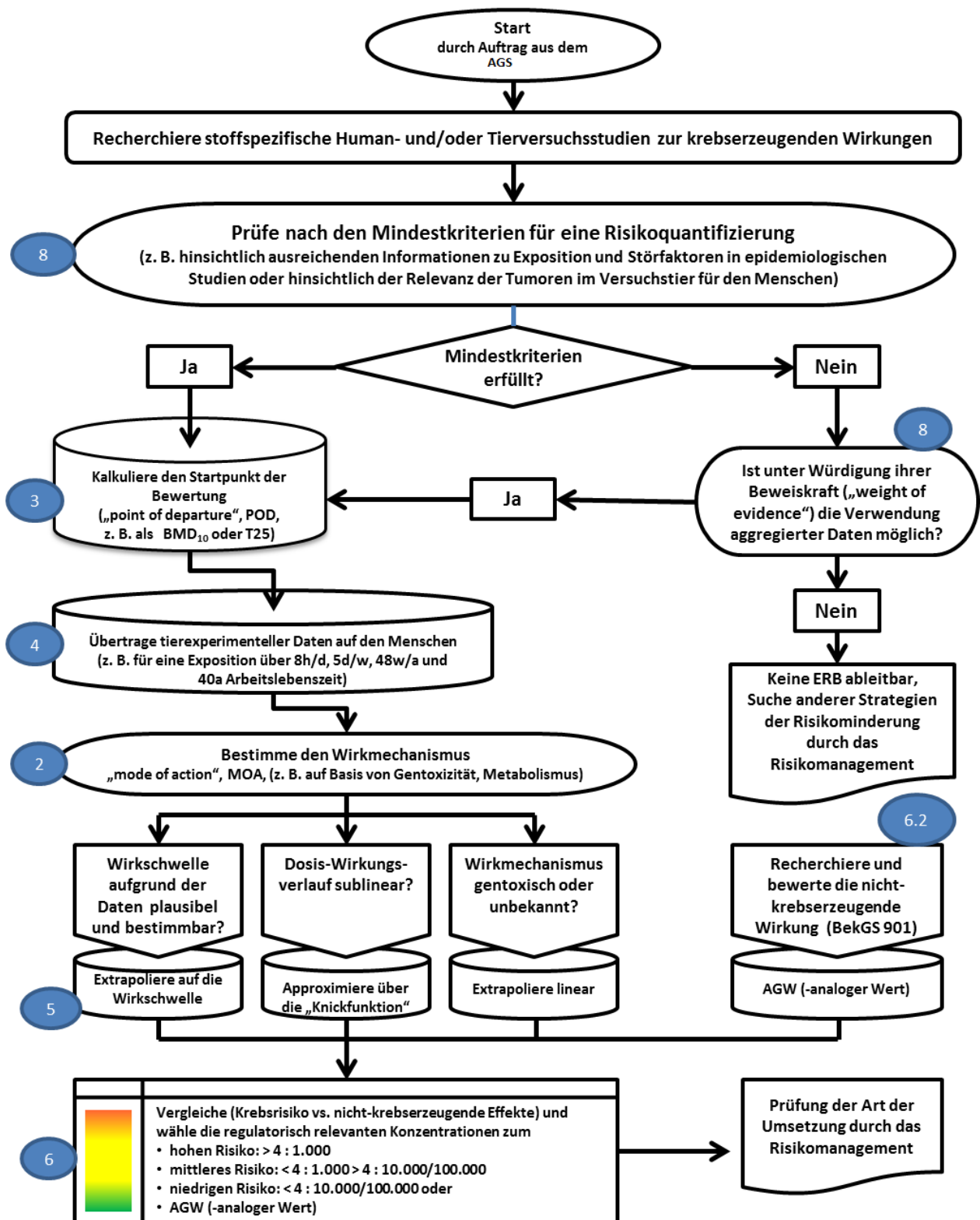
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Ableitung einer Expositions-Risiko-Beziehung (ERB) nach dem vorliegenden Leitfaden; Nummerierung in blauen Kreisfeldern entspricht der Kapitelnummer im Leitfaden

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Standardwerte für Nahrungsmittel-, Trinkwasserverbrauch und Körpergewicht verschiedener Versuchstierspezies nach EFSA (2010)

Tabelle 2: Abfrage für die Auswahl eines Überschreitungsfaktors bei Kurzzeitexposition (Abweichung vom Tagesmittel) bei kanzerogenen Effekten in Verbindung mit möglichen nichtkanzerogenen Effekten

Schematische Darstellung der Ableitung einer Expositions-Risiko-Beziehung (ERB) nach dem vorliegenden Leitfaden



➔ Nummerierung in schwarzen Kreisfeldern entspricht der Kapitelnummer im Leitfaden

1 Rahmen der Risikoquantifizierung

1.1 *Vorbemerkung: Prinzipien der Risikoquantifizierung bei begrenzter Datenbasis*

Der vorliegende Leitfaden soll die Voraussetzungen schaffen, um Expositions-Risiko-Beziehungen für krebserzeugende Stoffe nach harmonisierten Regeln zu beschreiben, und dabei die Option einschließen, Bezugswerte bei definiertem Risiko oder Arbeitsplatzgrenzwerte für diese Stoffe zu begründen. Dazu werden Kriterien aufgestellt, um die Eignung vorliegender Daten zu einem Stoff zu bewerten, und Vorgehensweisen empfohlen, aus diesen Daten bestmögliche Expositions-Risiko-Beziehungen zu ermitteln. Der Leitfaden stellt eine Aktualisierung eines im Ausschuss für Gefahrstoffe konsentierten, bereits publizierten und in der Bewertungspraxis genutzten Konzepts dar (AGS, 2008).

Der Schutz von Beschäftigten am Arbeitsplatz gegenüber krebserzeugenden Chemikalien (Kanzeroenen, Karzinogenen) wird insbesondere durch die EU-Richtlinie 2004/37/EG (Krebsrichtlinie) und durch die Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) geregelt. Im Sinne der Krebsrichtlinie bezeichnet „Karzinogen“ einen Stoff, der die in Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 genannten Kriterien für die Einstufung als krebserzeugender Stoff der Kategorie 1A oder 1B erfüllt. Krebserzeugende („karzinogene“) Stoffe der Kategorien 1A und 1B sind sowohl im Sinne der Krebsrichtlinie als auch nach der GefStoffV³ im Risikomanagement gleich zu behandeln. Es ist gemäß diesen Bestimmungen also unerheblich, ob ein Stoff aufgrund epidemiologischer Erkenntnisse (Kategorie 1A) oder aufgrund von Tierversuchen (Kategorie 1B) als krebserzeugend erkannt und eingestuft wurde. Da ein Krebsleiden als eine besonders gravierende Erkrankung anzusehen ist und da die Krebsrichtlinie davon ausgeht, dass ein Expositions-niveau, unterhalb dessen eine Gefährdung der Gesundheit nicht mehr gegeben ist, nicht festgelegt werden kann, sehen die rechtlichen Bestimmungen besonders weitgehende Schutzmaßnahmen gegenüber diesen Stoffen vor.

Wegen ihres unmittelbaren Bezugs zum Menschen sollen primär Daten aus Studien am Menschen zur Beschreibung von Expositions-Risiko-Beziehungen herangezogen werden. Allerdings sollte die Existenz solcher Daten insbesondere auch im Hinblick auf kanzerogene Wirkungen eine Ausnahme darstellen, da sie gleichzeitig einen unzureichenden (Arbeits-) Schutz dokumentieren. Bei vorhandenen Daten bestehen in der Epidemiologie vor allem bei älteren Studien Unsicherheiten bei der Abschätzung der Exposition, da in der Regel Messwerte für historische Belastungen fehlen und personenbezogene Expositions-Abschätzungen systematisch verzerrt sein können. Darüber hinaus ist bei epidemiologischen Beobachtungsstudien (nicht-interventionellen Studien) immer zu prüfen, ob der mögliche Einfluss von Störgrößen berücksichtigt wurde. Tierexperimentelle Daten können dagegen unter kontrollierten Bedingungen und gut definierten Expositionsbedingungen durchgeführt werden, allerdings mit dem Nachteil, dass Tierexperimente mit beschränkten Fallzahlen angelegt werden. Die daraus folgenden jeweiligen Einschränkungen in der Belastbarkeit der gefundenen Dosis-Wirkungs-Beziehung sollten entsprechend beachtet werden. Bei der Übertragung tierexperimenteller Befunde müssen außerdem die Speziesunterschiede in Hinblick auf Dosisäquivalente und Wirkungsmechanismen berücksichtigt werden.

Die Frage der Regulation für krebserzeugende Gefahrstoffe stellt sich jedoch unabhängig von der Eignung der Datenbasis. Das Risikomanagement muss dabei mit den vorhandenen, oft nicht ausreichend belastbaren Expositions-Risiko-Beziehungen einen Grenzwert festlegen. Daher sollten die Unsicherheiten für jede getroffene Entscheidung ermittelt und ausgewiesen werden. Selbst die

³ In der aktuellen Version der GefStoffV vom 26. November 2010 (BGBl. I S 1643), geändert durch Artikel 2 des Gesetzes vom 28. Juli 2011 (BGBl. I S 1622), werden noch die Kategorien nach Anhang IV der Richtlinie 67/548/EWG verwendet (Kategorie 1 für nachgewiesene Humankanzerogene, Kategorie 2 für tierexperimentell identifizierte Kanzerogene). Dies soll in einer Neufassung der GefStoffV voraussichtlich im Jahr 2015 angepasst werden.

Schlussfolgerung, dass die Datengrundlage nicht ausreicht, um eine quantitative Expositions-Risiko-Beziehung aufzustellen, ist möglich. Da zudem Kenntnisse über die Wirkmechanismen in die gewählte Expositionsmetrik und in die Bewertung der Form der beobachteten Expositions-Risiko-Beziehung einfließen können und bei der Risiko-Extrapolation berücksichtigt werden sollten, liegt im Ergebnis eine Reihe von Bewertungsmaßstäben mit unterschiedlicher Sicherheit vor.

In den Fachwissenschaften werden auch Mindestdosen als so genannte Wirkschwellen (oder auch „praktische“ Wirkschwellen) für krebserzeugende Stoffe diskutiert, d. h. Expositionsbereiche, unterhalb derer - z. B. aufgrund der wirksamen biologischen Schutz- und Reparaturmechanismen - eine Gefährdung als unwahrscheinlich gilt. Dies ist jedoch umstritten. Außerdem sind der Beweis und die Ermittlung solcher Schwellen methodisch problematisch (Lutz, 2000; Neumann, 2006a; b; c). Nur bei hinreichender Absicherung, die über Plausibilitätsüberlegungen hinaus (z. B. über den angenommenen Wirkmechanismus) auch eine quantitative Eingrenzung beinhaltet, bei welcher Expositionshöhe diese Wirkschwellen anzusiedeln sind, sind solche Erkenntnisse derzeit regulatorisch umsetzbar. Der quantitativen Risikoabschätzung in Verbindung mit Konventionen über Risikoakzeptanz kommt daher besondere Bedeutung bei der Festlegung von Grenzwerten für krebserzeugende Stoffe zu. Unter dem „Risiko“ ist dabei das über das Hintergrundrisiko hinausgehende absolute Lebenszeitrisko bei einer bestimmten Exposition zu verstehen (genauere Definition: siehe Abschnitt 1.4 sowie Glossar).

Für das Verständnis von Risikobewertungen nach dem vorliegenden Leitfaden ist es wichtig, die Rahmenbedingungen und wissenschaftlichen Grenzen zu kennen, diese auszuweisen und die unter der gegebenen Datenlage getroffene Bewertung bis zur Schaffung einer besseren Datenlage zu akzeptieren. Während derzeit von wissenschaftlicher Seite weder ein „wahres“ Risiko und daher auch kein „wahrer“ Grenzwert ermittelt werden kann, muss das Risikomanagement die wissenschaftliche Bewertung als derzeit bestmögliche Ableitung und somit als „vermutlich wahr“ annehmen, um handlungsfähig zu sein. Da Expositions-Risiko-Beziehungen und Grenzwerte als vorweggenommene Gutachten und im Sinne der Vorsorge abgeleitet werden, ist diese Annahme, nicht zuletzt auch rechtlich, möglich.

Der vorliegende Leitfaden befasst sich mit den wissenschaftlich-methodischen Konventionen, die zur Überbrückung der Kenntnislücken im Bereich akzeptabler und gefahrenrelevanter (noch vorübergehend tolerierbarer) Expositionen gegenüber krebserzeugenden Stoffen verwendet werden sollen. Die Abwägung wirtschaftlicher Interessen und des gesellschaftlichen Nutzens von Technologien gegenüber gesundheitlichen Risiken von Beschäftigten ist nicht Gegenstand dieses Leitfadens (z. B. keine Kosten-Nutzen-Überlegungen; vgl. hierzu Cherrie et al. (2011)). Differenzierungen verschiedener Tumortypen beispielweise nach Heilbarkeit oder Erkrankungsschwere (Ausmaß des Leids für den Betroffenen) werden nicht vorgenommen (vgl. hierzu Diskussion in Morfeld (2010) und Kalberlah et al. (2011)).

Es ist den Mitgliedern des AK Risikoableitung jedoch bewusst, dass bei der Auswahl von vielen Maßstäben (z. B. Adversitätsdefinition, zu Grunde gelegtes Vertrauensintervall, Einschluss oder Ausschluss von einzelnen Extrapolationsmodellen, Interpretation des Vorsorgebegriffs) implizit durch das Wissenschaftsverständnis Wertungen eingehen, die nicht alleine naturwissenschaftlich begründet sind.

1.2 Gültigkeit

- (1) Die Regeln dieses Leitfadens beziehen sich ausschließlich auf eine Risikoquantifizierung für krebserzeugende Stoffe, die bei der Durchführung der Gefährdungsbeurteilung nach Gefahrstoffverordnung herangezogen werden soll. Sie sind speziell dann anzuwenden, wenn der anzunehmende Wirkmechanismus oder die Datenlage die Ableitung einer toxikologischen Wirkschwelle nicht zulässt und daher kein gesundheitsbasierter Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) für krebserzeugende Stoffe nach § 2 Abs. 7 der GefStoffV aufgestellt werden kann.

Es werden jedoch auch Regeln für die Ableitung von Grenzwerten (AGW) bei „Schwellenwert-Kanzerogenen“ bereitgestellt (vgl. Abschnitt 5.3).

- (2) Für den vorgesehenen Zweck sollen mit Hilfe dieses Leitfadens Expositions-Risiko-Beziehungen nach einheitlicher und transparenter Methodik geschätzt werden. Dabei geht es insbesondere um die Extrapolation von Risiken in den Niedrigrisikobereich bei limitierter Datenlage. An der Höhe des so ermittelten Risikos können sich Maßnahmen des Risikomanagements nach BekGS 910 orientieren.

Das Ergebnis dieser Risikoquantifizierung beinhaltet nicht nur eine Punktschätzung des Risikos, sondern bildet auch die Expositions-Risiko-Beziehung über einen weiten Bereich ab. Damit kann der Leitfaden auch bei Anwendung eines Drei-Bereiche-„Ampelmodells“ (zwei Zäsurpunkte, statt eines Grenzwertes)⁴ genutzt werden und die Expositions-Risiko-Beziehungen können die Aufstellung von „verfahrens- und stoffspezifischen Kriterien“ (VSK) unterstützen, die nach § 20 Abs. 4 GefStoffV bekannt gegeben werden.

- (3) Die Begründung der Höhe eines sozial- und gesundheitspolitisch als Gefahr bezeichneten Risikos und/oder „akzeptablen“ Risikos ist nicht Gegenstand dieses Leitfadens. Diese Bezugswerte („Toleranzrisiko“, „Akzeptanzrisiko“) werden jedoch genannt, um methodische Verknüpfungen im Rahmen des Leitfadens darstellen zu können.

Es ist somit nicht Gegenstand des Leitfadens zu beantworten, bei welcher Risikohöhe die „Akzeptanz-“ oder „Toleranzkonzentration“ für krebserzeugende Stoffe liegen soll. Es soll jedoch möglich sein, regulatorisch relevante Zäsurpunkte in die ermittelte Expositions-Risiko-Beziehung einzufügen (z. B. für Maßnahmenkonzepte, die an eine bestimmte Risikohöhe geknüpft sind). Zudem sind Vergleiche zwischen krebserzeugender und nicht krebserzeugender Wirkstärke durchzuführen und (über diesen Leitfaden) methodisch zu begleiten.

Alle Risikoermittlungen beziehen sich im Übrigen auf das Auftreten einer Krebserkrankung sowohl bei tierexperimentellen Studien, bei denen (neben gestorbenen) auch die erkrankten Tiere erfasst werden, als auch bei Human- daten, für die ebenfalls Inzidenzdaten von Krebserkrankungen gegenüber Mortalitätsdaten bevorzugt werden. Die Frage der Heilbarkeit von Tumorerkrankungen wird bei der Risikoermittlung und –bewertung bewusst nicht berücksichtigt.

- (4) Die Methodik dieses Leitfadens ist nicht dafür vorgesehen, tatsächliche

⁴ Vgl. BAuA-Forschungsprojekt F2010, 2005

Häufigkeiten von Krebserkrankungen für eine reale Arbeitsplatzsituation vorherzusagen oder entsprechende Hochrechnungen auf Erkrankungshäufigkeiten in der exponierten Bevölkerung vorzunehmen.

Es soll ausdrücklich vermieden werden, dass die Risikoquantifizierungen missbräuchlich verwendet werden (z. B. um die Anzahl von expositionsbedingten Sterbefällen hochzurechnen). Die Expositions-Risiko-Modellierung, die Extrapolation auf niedrige Risiken und das unterstellte Expositionsszenario basiert auf bestimmten für eine harmonisierte Vorgehensweise in dem gegebenen Regulationsrahmen erforderlichen Konventionen, die jedoch nicht notwendigerweise für andere Zwecke adäquat sind. So müssen die nach diesem Leitfaden ermittelten Risikoquantifizierungen z. B. für die Berechnung eines Kompensationsanspruchs nach der Berufskrankheitenverordnung nicht geeignet sein.

Entsprechend können die in der BekGS 910 aufgeführten Konzentrationswerte (Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen) sowie die ihnen zugrundeliegenden ERB auch nicht Grundlage des Berufskrankheitenrechts sein und haben damit auch keine unmittelbare Bedeutung in entsprechenden Berufskrankheiten-Verfahren. Die den abgeleiteten ERB zugrunde liegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse und die auf der Homepage der BAuA veröffentlichten Begründungen (Begründungen zu Expositions-Risiko-Beziehungen)⁵ können aber bei der Prüfung im Hinblick auf eine Einzelfallentscheidung eines Berufskrankheiten-Verfahrens herangezogen werden. Sie sind dann im Rahmen des geltenden Berufskrankheitenrechts hinsichtlich des Einzelfalls gesondert zu würdigen.

- (5) Expositionsabschätzungen für einzelne Arbeitsplätze sind nicht Gegenstand dieses Leitfadens. Es wird ein Standardexpositionsszenario für einen Arbeitsplatz unterstellt („nominelles Risiko“; vgl. Abschnitt 4.5).**
- (6) Substanzbezug: international bestehen verschiedene Herangehensweisen dazu, ob eine Risikoquantifizierung nur für einen getesteten Einzelstoff gelten soll oder zugleich für eine Substanzgruppe, bei der das gleiche Wirkprinzip angenommen werden kann (auch wenn die Substanzen dieser Gruppe nicht notwendigerweise alle getestet wurden). In diesem Leitfaden erfolgt hierzu keine Festlegung. Die Vorgehensweise ist jedoch in der Einzelfallbewertung anzusprechen und zu begründen und soll neben dem qualitativen Aspekt („gleiches Wirkprinzip in einer Gruppe“) auch den quantitativen Aspekt (Vergleich der Bioverfügbarkeiten und Wirkstärken innerhalb der Gruppe) beinhalten.**

Offensichtliches Beispiel für diese Fragestellung ist die Möglichkeit, bei Metallen nur die definierte Einzelverbindung, die tatsächlich getestet wurde, zu bewerten oder aus einer Gruppenbetrachtung nur begründete Fälle auszunehmen, eine in Deutschland häufige Vorgehensweise (z. B. „Blei und anorganische Verbindungen mit Ausnahme von...“). Eine allgemeingültige Regel zur Vorgehensweise liegt bisher nicht vor. In der Regel bezieht sich eine ERB

⁵ <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Begrundungen-910.html>

auf die entsprechend eingestufte Substanz nach CLP mit der dort erkennbaren Substanzidentifikation.

1.3 Bedeutung der Standardannahmen (Defaultannahmen)

- (1) Die Vorgaben in der Methodik dieses Leitfadens besitzen häufig Defaultcharakter, d. h. sie sind als Standard (Default) heranzuziehen, wenn keine stoffspezifischen Informationen ein Abweichen vom Default rechtfertigen. Sollten jedoch stoffspezifisch solche qualifizierteren Daten vorliegen, kann begründet von Standardannahmen abgewichen werden. Die Begründung ist zu dokumentieren (vgl. Abschnitt 9).

Erkenntnisse von geringer Relevanz reichen nicht immer aus, um ein Abweichen vom Default zu rechtfertigen. Zusätzliche Erkenntnisse können auch missbräuchlich für eine Risikoquantifizierung nach abweichender Methodik herangezogen werden: der hier offen gehaltene Ermessensspielraum („kann abgewichen werden“) erlaubt auch die Beibehaltung des Default und wird durch die geforderte Begründung eingegrenzt.

- (2) In der Regel werden Schätzungen mit der relativ höchsten Wahrscheinlichkeit (zum Beispiel: geometrischer Mittelwert, Maximum Likelihood-Schätzung) zur Bildung des Default herangezogen.

Es wird ausdrücklich darauf verzichtet, bei allen Parametern „(reasonable) worst case“-Annahmen vorzusehen. Bei der Auswahl handelt es sich um einen schwierigen Abwägungsprozess, der jedoch transparent darzustellen ist. Das hier gewählte differenzierte Vorgehen wird vor dem Hintergrund der relativen Unsicherheit bei den im Rahmen der Methodik vorzunehmenden Extrapolationsschritten gewählt, die derzeit mit keinem wissenschaftlichen Verfahren (z. B. einer Probabilitätsrechnung) vermindert werden kann. Kombinationen mehrerer „worst case“-Annahmen würden zu einer Risikoquantifizierung mit sehr konservativem Charakter führen. Das Ergebnis lässt sich nicht validieren und verliert sich mit der Zahl solcher Annahmen zunehmend im Spekulativen. Um die Begründungsdiskussion auf die eigentliche Risikoschätzung zu zentrieren statt auf die geeignete Bemessung des objektiv nicht näher eingrenzbaren Unsicherheitsbereichs, wird im vorliegenden Rahmen die oben angegebene Konvention gewählt.

- (3) Die Bewertung der Daten zu Einzelstoffen und die sich daraus ergebenden Schlussfolgerungen (zum Beispiel zum anzunehmenden Wirkprinzip, Ausmaß der Abweichung vom Defaultwert im Einzelfall) sind nicht Gegenstand dieser Methodik.

Das stoffspezifische Vorgehen erfolgt – soweit es vom hier formulierten Defaultvorgehen abweicht – nach Maßstäben, die für den Einzelstoff zu begründen sind.

1.4 Definition und Einordnung der Risikokonzentration⁶

- (1) Dieser Leitfaden befasst sich mit den Methoden der Berechnung einer Risikokonzentration. Die Risikokonzentration stellt einen unter bestimmten Annahmen und für die einleitend definierten Zwecke berech-

⁶ In der Vorläuferversion dieses Leitfadens wurde unspezifischer der Begriff: „Krebsrisikozahl“ statt „Risikokonzentration“ verwendet

neten Konzentrationswert (Einheit: mg/m³, µg/m³ oder ng/m³) für das expositionsbedingte Lebenszeitrisiko im Szenario einer Exposition über das gesamte Arbeitsleben dar (definiertes Expositionsszenario; siehe Abschnitt 4.5). Das Lebenszeitrisiko gibt die Wahrscheinlichkeit an, im Laufe des Lebens an einer bestimmten Tumor- bzw. Krebsart zu erkranken, wenn die Sterblichkeit an anderen Ursachen ungefähr gleich ist wie in einer nicht-exponierten Population. Das zugehörige Risiko kann auch als (statistisch-mathematische) Schätzung des Exzess-Risikos bzw. als Additional Risk oder Extra Risk bezeichnet werden, da dabei die Hintergrundinzidenz entsprechend eingerechnet wird (s. Abschnitt 3.35 (3); 3.36; Glossar zu diesen Termini). Es werden üblicherweise mehrere Risikokonzentrationen für eine Substanz ausgewiesen, die jeweils unterschiedlich hohen Exzess-Risiken entsprechen.

Die Aussagekraft des aus den Daten eines Tierexperiments ermittelten Exzess-Risikos für ein Exzess-Risiko beim Menschen halten verschiedene Wissenschaftler für so gering, dass sie eine Risikoquantifizierung wegen zu großer Unsicherheiten auf dieser Basis ablehnen. Die Autoren dieses Leitfadens unterstützen für die Bewertung von Arbeitsplatzexpositionen gegenüber krebserzeugenden Stoffen mehrheitlich jedoch die Verwendung der Risikokonzentration mit der Zuordnung eines Exzess-Risikos, wobei ausdrücklich auf die Definition (expliziter Ausweis der Randbedingungen des berechneten Risikos und der Unsicherheit) und die Abgrenzung gegenüber einem tatsächlich beim Menschen beobachtbaren Risiko verwiesen wird.

Der Begriff Lebenszeitrisiko soll deutlich machen, dass die gesamte Zeitspanne bis ins hohe Alter betrachtet wird, wobei eine Verteilung der Lebenszeiten wie in einer Allgemeinbevölkerung oder in der Kontrollgruppe eines Kanzerogenitätsversuchs zugrunde gelegt wird (Becher und Steindorf, 1993). In der Praxis der quantitativen Risikoabschätzung bezieht sich die Ableitung des Risikos aber in der Regel auf ein ganz bestimmtes Alter, in Tierversuchen auf ungefähr zwei bis 2,5 Jahre, bei epidemiologischen Daten auf 70 bis 90 Jahre (z. B. 89 J.: Goldbohm et al. (2006); 85 J.: Attfield und Costello (2004); Rice et al. (2001); SCOEL (2003); Sorahan et al. (1998); Stayner et al. (1998; 2000); 80 J.: HEI-AR (1991); 75 J.: Stayner et al. (1995); Steenland et al. (2001)). Die statistische Lebenserwartung der heute 20jährigen Männer liegt bei 77 Jahren und die der Frauen entsprechend bei 82 Jahren (RKI, 2011). Nach der Sterbetafelmethode sollte das Krebsrisiko daher mindestens bis zum Alter von 80 Jahren berechnet werden.

Das Risikomanagement kann sich, zusätzlich zu den Risikokonzentrationen, auch auf das ALARA-Prinzip stützen (ALARA: „as low as reasonably achievable“). Das ALARA-Prinzip alleine wird als unzureichend eingeschätzt, um regulatorische Prioritäten zum Umgang mit krebserzeugenden Stoffen differenziert zu erarbeiten. Grundsätzlich kann das ALARA-Prinzip parallel verfolgt werden. Die Spezifizierung dieses Risikomanagement-Instruments ist aber nicht Gegenstand dieses Leitfadens.

- (2) Statt durch Angabe einer „margin of exposure“ (MoE; vgl. z. B. (ECHA, 2012b) werden im vorliegenden Konzept die in (1) definierten Risikokonzentrationen mit zugeordnetem Exzess-Risiko ausgewiesen; dies**

ermöglicht die Quantifizierung des nominellen Risikos für einen breiten Bereich einer Expositions-Risiko-Beziehung.

Das Vorgehen, statt einem MoE ein quantifiziertes Risiko auszuweisen, resultiert auch aus dem Wunsch, als Maßnahmenbasis und zum Vergleich mit einem AGW (nichtkanzerogene Effekte) regelmäßig ein (angenommen) gleiches nominelles Risiko als definiertes Schutzniveau zu Grunde legen zu wollen. Hierfür ist eine MoE nicht ausreichend.

In der Chemikalienbewertung mit MoE wird im abschließenden Schritt der Risikocharakterisierung eine Quantifizierung vorgenommen (es wird der Abstand zwischen einer Prävalenz – z. B. als Benchmarkdosis bei 10 % – und der Expositionshöhe berechnet) und bewertet, also als „ausreichend“ oder „nicht ausreichend“ interpretiert. Bisher fehlen Regeln, wie sich eine über das Wirkprinzip (der „mode of action“) anzunehmende Nichtlinearität der Dosis-Risikobeziehung in dieser Risikocharakterisierung über das Abstandsmaß niederschlagen soll.

- (3) Die Risikokonzentration als Bewertungskriterium unterscheidet sich im Verständnis von dem Konzept der „European Food Safety Authority“ (EFSA). Nach dem EFSA-Konzept ergibt sich eine Punktschätzung (Angabe einer ausreichend sicheren Dosis oder Konzentration), während im vorliegenden Konzept die Expositions-Risiko-Beziehung mit Gültigkeit über einen Expositionsbereich definiert wird.**

Während sich die Risikokonzentration am durchschnittlichen Risiko orientiert (empfindliche Personen sind implizit, jedoch bei abweichendem individuellen verbleibenden Risiko, geschützt, wenn das Risiko für durchschnittlich empfindliche Personen ausreichend gering ist), wird beim Konzept der EFSA versucht, den Schutz von empfindlichen Personengruppen durch Sicherheitsfaktoren explizit zu berücksichtigen. Bei ausreichender Höhe der Sicherheitsfaktoren wird - ähnlich dem Verständnis bei Annahme einer Wirkschwelle – kein noch verbleibendes Risiko ausgewiesen (vgl. EFSA, 2005), obwohl dieses noch vorliegen kann.

Bei den Leitfäden für die Erstellung eines „Stoffsicherheitsberichts“ (CSR) im Rahmen der Chemikalienpolitik (REACH) wird bei der Ausweisung eines DMEL („derived minimal effect level“) entweder eine Risikokonzentration genannt (hier vorgesehene Verfahren) oder alternativ die Herangehensweise nach EFSA (modifiziert) angewandt. Das EFSA-Verfahren ist ursprünglich für die Beschreibung eines erforderlichen Abstandes zwischen Prävalenz im experimentellen Szenario und Expositionshöhe nach oraler Aufnahme vorgesehen und nicht für den Arbeitsplatz bestimmt (andere Sicherheitsfaktoren), kann jedoch entsprechend angepasst werden. Für die Höhe der im modifizierten EFSA-Verfahren herangezogenen Sicherheitsfaktoren (Interspeziesvariabilität, Intraspeziesvariabilität, weitergehende individuelle Unterschiede in Krebsabwehrmechanismen) fehlen derzeit unterstützende statistische Daten oder Regeln. Verwendete Konventionen (z. B. 1 % Risiko für empfindliche Personen avisiert) wären gesellschaftlich zu konsentieren. Es wäre auch erforderlich, Maßstäbe zu erarbeiten, wie substanzspezifisch vom Default-Vorgehen abgewichen werden kann, wenn qualifiziertere Angaben vorliegen (Differenzierung im Vorgehen für verschiedene „modes of action“). Der nach dem modifizierten EFSA-Verfahren standardmäßig berechnete Wert (DMEL)

kann jedoch mit einem Ergebnis identisch sein, das nach dem ERB-Konzept berechnet wurde. Für die Anwendung der Risikokonzentration und die Transformation in einen DMEL im Rahmen von REACH und/oder den ECHA-Leitlinien zu REACH fehlt derzeit der gesellschaftliche Konsens zu einer tolerablen und/oder akzeptablen (nominellen) Risikohöhe. Zur kritischen Bewertung des EFSA-Konzepts und der Maßstäbe für die DMEL-Ableitung vergleiche auch Püringer (2010; 2011).

1.5 Datenbasis

- (1) Sofern Humandaten zur Risikoquantifizierung vorliegen, sind diese prioritär auf ihre Eignung zur Risikoquantifizierung zu prüfen und ggf. heranzuziehen, jedoch ist die Datenqualität (Erkrankungsdaten, Expositionsverlauf) zu berücksichtigen. Risikoquantifizierungen auf epidemiologischer Basis und auf tierexperimenteller Basis sind vergleichend gegenüber zu stellen (Plausibilitätskontrolle).**
- (2) Die Vorgehensweise nach diesem Leitfaden berücksichtigt, dass in der Mehrzahl der Fälle nur tierexperimentelle Daten als Basis der Risikoquantifizierung herangezogen werden können; entsprechend gelten die Festlegungen in diesem Leitfaden für tierexperimentelle Daten, jedoch werden Humandaten methodisch gleichbehandelt, wenn keine anderslautende Vorgehensweise beim jeweiligen Quantifizierungsschritt angegeben ist.**
- (3) Nicht positive epidemiologische Studienergebnisse stellen in der Regel keinen Nachweis der Abwesenheit eines möglichen Risikos dar. Sie sind diesbezüglich mit der gebotenen Zurückhaltung und unter Berücksichtigung ihrer Eignung für die gegebene Fragestellung (statistische Power, Höhe der Exposition, Qualität der Expositionseinstufung) zu interpretieren.**

Literatur: (Ahlbom et al., 1990; Wald und Doll, 1985)

Negative epidemiologische Daten können nur im Ausnahmefall zur Plausibilitätskontrolle eines positiven tierexperimentellen Befundes herangezogen werden, nämlich dann, wenn bei einer sehr umfangreichen Anzahl hochexponierter Personen die Abwesenheit entsprechender Tumoren dokumentiert ist. Zur Einordnung der Relevanz von Humandaten im Vergleich zum Tierexperiment vgl. auch Lavelle et al., (2012) und Goldbohm et al. (2006).

1.6 Datenqualität

- (1) Bei gewährleisteter Mindestqualität (vgl. Abschnitt 8) können in der Regel Risikoquantifizierungen vorgenommen werden. Qualitätsmängel und die daraus resultierende Unsicherheit sind jedoch beim jeweiligen Schritt der Risikoquantifizierung zu dokumentieren.**

Es können nicht immer Studien mit heute möglicher oder wünschenswerter Qualität als Grundlage für die Risikoquantifizierung vorausgesetzt werden. Zu Bewertungsunsicherheiten wegen solcher Qualitätsmängel der Datenbasis kommen durch das im Einzelfall vorhandene Evidenzniveau (das Zahl und Weite der Extrapolationsschritte bestimmt) bedingte Unsicherheiten hinzu, die inhärent im Prozess der Risikoquantifizierung bei unvollständigem Wissen enthalten sind. Datenabhängig ist der Grad der sich daraus ergebenden

Gesamtunsicherheit fließend. Daher muss ein Kriterium dafür definiert werden, ab wann die Gesamtunsicherheit so groß ist, dass die resultierende Aussage als spekulativ und damit nicht mehr verwendbar anzusehen ist (vgl. Abschnitt 8). Der Umgang mit Unsicherheiten ist – darüber hinaus – bei dem jeweiligen Einzelschritt der Risikoquantifizierung und in Abschnitt 1.3 des Leitfadens festgelegt.

2 Diskussion des vorherrschenden Wirkprinzips

2.1 Wirkprinzip als Leitidee zur Risikoquantifizierung

- (1) Erkenntnisse zu dem vorherrschenden Wirkprinzip („mode of action“) oder den vorherrschenden Wirkprinzipien bei der beobachteten krebs-erzeugenden Wirkung einer Substanz sind sowohl für die Ermittlung des „point of departure“ (Abschnitt 3) wie für die Durchführung der Extrapolation in den Bereich niedriger Risiken (Abschnitt 5) hilfreich. Entsprechend sind vor allem zu charakterisieren: a) die Art einer ggf. vorliegenden gentoxischen Wirkung, b) die Art nichtgentoxischer Ereignisse als Einflussgrößen auf den multifaktoriellen Prozess der Kanzerogenese, c) die jeweilige Bedeutung dieser Faktoren für das Wirkprinzip der Kanzerogenese und die Unsicherheit der entsprechenden Schlussfolgerung. Die Ergebnisse sind in geeigneter Weise zu dokumentieren (Abschnitt 9).**

2.2 Mutagenität und Gentoxizität

Vorbemerkungen: Die Begriffe Mutagenität und Gentoxizität werden für Schädwirkungen am Erbgut der Zellen verwendet, sind aber nicht synonym: Mutagenität bezieht sich auf permanente vererbare Veränderungen (Mutationen) in Nachkommen oder in Menge und Struktur der DNA von Zellen. Der breitere Begriff Gentoxizität umfasst auch Schäden, die selbst noch keine Mutationen darstellen, aber bei weiterer Prozessierung ein Potential zu deren Bildung haben. Definitionen (Mutagenität, Klastogenität, Aneugenität und Gentoxizität) vgl. auch Glossar (Abschnitt 10.1).

Im regulatorischen Kontext werden Befunde aus genetischen Toxizitätstests als Indiz für mögliche Kanzerogenität für die Einstufung genutzt, wenn (noch) keine Tierversuchsdaten zur Kanzerogenität vorliegen. Bei Vorliegen positiver Kanzerogenitätsstudien spielen sie zudem eine wichtige Rolle bei der Evaluierung des Wirkprinzips (MoA; „Mode of Action“) in Hinblick auf die Extrapolation von Dosis-Wirkungs-Zusammenhängen für Tumor-Risiken.

Regulatorische Leitfäden („Guidance Documents“, u. a. (ECHA, 2012a; EFSA, 2005; SCHER/SCCP/SCENIHR, 2009)) betonen die Bedeutung mechanistischer Informationen im „cancer risk assessment“. Für nicht-gentoxisch wirkende Krebsrisikofaktoren („Tumorpromotoren“) wird davon ausgegangen, dass es Wirkschwellen gibt, unterhalb derer sie keine (adversen) Effekte auslösen. Für nicht-gentoxische Kanzerogene sowie bei Formen der Gentoxizität, die über proteinvermittelte Mechanismen induziert werden (z. B. einige Ursachen der Aneuploidie) kann – gestützt durch entsprechende MoA-Evidenz – von einer linearen Extrapolation in den Niedrigdosisbereich abgewichen werden (ECHA, 2012a; EFSA, 2005).

Frühere Bewertungskonzepte gingen davon aus, dass jede von DNA-reaktiven Substanzen bzw. Metaboliten ausgelöste Mutation das Risiko der Krebsentstehung erhöht und daher eine lineare Extrapolation in den Niedrig-Dosis-Bereich begründet sei. Inzwischen wird aber von ECHA (2012a) und SCHER/SCCP/SCENIHR (2009) auch diskutiert, ob einzelne DNA-Veränderungen gänzlich ohne Konsequenz bleiben könnten, wenn ihre Häufigkeit geringer ist als die, mit der dieselben Veränderungen auch als Hintergrundschäden auftreten, oder wenn Reparatursysteme die

zusätzlichen Schäden eliminieren können und hierfür „eine Vollständigkeit angenommen werden kann“. Auch in diesen Fällen könnte, soweit sie durch experimentelle Befunde gestützt werden, von einer linearen Extrapolation in den Niedrigdosisbereich abgewichen werden (ECHA, 2012a; EFSA, 2005).

Ein solches Abweichen von einer linearen Extrapolation ist nur dann gerechtfertigt, wenn konkrete (z. B. experimentelle) Daten vorliegen, die eine solche Abweichung auch quantitativ stützen (zur Vorgehensweise vgl. Abschnitt 5).

Für die Annahme einer Nichtlinearität oder einer Schwelle bei mutagenen Substanzen reicht in der Regel eine phänomenologische Begründung allein nicht aus (etwa: „keine Mutagenität bei niedrigen Konzentrationen gesehen“; „sublinearer Verlauf bei Mutationen durch Modellierung der Daten bestätigt“). In diesem Fall sind umfassendere Analysen zur Plausibilität vollständiger Reparaturen oder zur konsequenzlosen DNA-Veränderung im Rahmen der Begründung darzulegen. Dies dürfte jedoch nur im Ausnahmefall möglich sein, so dass eine Nichtlinearität (Sublinearität) eher als Dosis-Wirkungsmodell zugrunde zu legen ist als eine Wirkschwelle.

Ferner ist zu bedenken, dass Wirkschwellen nicht notwendigerweise im Hochdosisbereich liegen, sondern sich bereits in so niedriger Dosis befinden können, dass für den relevanten Extrapolationsbereich die Linearitätsannahme noch immer angemessen sein kann.

Schließlich ist der häufige Fall hervorzuheben, dass mehrere Wirkprinzipien gleichzeitig und in Kombination auftreten können (zur Vorgehensweise vgl. Abschnitt 5).

Beispiele

Für Arsen ist zwar aufgrund des beobachteten Wirkprinzips eine Wirkschwelle anzunehmen⁷. Da eine solche angenommene Wirkschwelle derzeit aber nicht quantifiziert werden kann und da diese bei sehr niedrigen Expositionshöhen zu liegen scheint, erfolgte eine lineare Extrapolation der ERB für kanzerogene Effekte.

Eine Nichtlinearität der Dosis-Wirkungs-Beziehung im niedrigen Konzentrationsbereich (in vitro) bei Mutationen durch alkylierende Substanzen wurde z. B. von Doak et al. (2007) gefunden. In der Studie handelt es sich um Substanzen, die sehr gut untersucht wurden. Bei einigen dieser Substanzen wurde jedoch auch die Linearitätsannahme bestätigt. Die Autoren nehmen eine Homöostase aufgrund von DNA-Reparaturen bei niedriger Exposition an, die unterschiedlich effektiv sein könne.

Auch bei Ethylmethansulfonat (Verunreinigung in einem AIDS-Medikament) wurde eine Nichtlinearität für mutagene Effekte beschrieben (Gocke und Müller, 2009; Gocke und Wall, 2009; Müller und Gocke, 2009).

Für weitere Hinweise vgl. z. B. Greim und Albertini (2012).

(1) Es ist zu prüfen, ob eine wirkmechanistisch direkte (primäre) Interaktion der Substanz mit dem Erbgut belegt oder aufgrund anderer Informatio-

⁷ Es liegt eine ERB-Begründung als Entwurfsfassung vor, in der das Wirkprinzip erläutert wird. Das Dokument war bei Verabschiedung dieses Leitfadens noch nicht durch den AGS verabschiedet.

nen anzunehmen ist. Wirkmechanistisch indirekte (sekundäre) Gentoxizität (z. B. über oxidativen Stress, Interferenz mit dem mitotischen Prozess, Inhibition der Topoisomerase, Inhibition der DNA-Reparaturenzyme usw.) ist von der primären Gentoxizität (direkte DNA-Interaktion wie Interkalation oder Adduktbildung und Mutationen durch Muttersubstanz bzw. Metaboliten) zu unterscheiden. Bei indirekter (sekundärer) Gentoxizität kann mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Nichtlinearität der Expositions-Risiko-Beziehung begründet werden.

Bei primär gentoxischen Substanzen wird auch zwischen solchen, die direkt DNA-reaktiv sind und solchen, die es erst nach Bioaktivierung sind, differenziert. Gemäß neuem internationalem Sprachgebrauch wird der Begriff „indirekt“ hier aber nicht in Bezug auf eine Bioaktivierung verwendet, sondern synonym für sekundäre Gentoxizität. Diese Unterscheidung in primäre und sekundäre Mechanismen der Gentoxizität ist auch in der Fachliteratur gebräuchlich. Es werden Substanzen mit „direct DNA reactive versus non-direct DNA reactive mechanisms“ differenziert (Dearfield et al., 2011; ECHA, 2012a), also Substanzen mit der DNA selbst als Target oder mit Nicht-DNA-Zielmolekülen.

Beispiele

- für primär (direkt) gentoxische Stoffe sind Aflatoxine, Alkylantien, Nitrosamine und PAKs, die entweder selbst oder nach Bioaktivierung die DNA modifizieren und mutagen wirken.

- für sekundär (indirekt) gentoxische Stoffe sind (Hydro-)Chinone und Redox-aktive Metalle, die oxidativen Stress auslösen, Spindelgifte (Vincristin) oder Topoisomerase-Hemmer (Doxorubicin, Etoposid) und Inhibitoren von DNA-Reparaturenzymen (u. a. Arsen, Cytosinarabinsid).

Die Qualität und die Absicherung der Einschätzung gentoxischer Eigenschaften ist zu charakterisieren (Differenzierung nach In vivo-, In vitro-Befunden, Kompatibilität der vorliegenden Studienergebnisse, Einfluss des Dosisbereichs im vorliegenden Tests, Information über Lücken).

In-vivo- und in-vitro-Tests mit mehreren Dosen sind in der Regel nicht dazu ausgelegt, „no effect levels“ abzuleiten, sondern dienen der Identifizierung eines gentoxischen Potentials („hazard“). Doch die Größenordnung, bei der gerade noch messbare Effekte auftreten, kann in Einzelfällen eine hilfreiche Information für eine Risikoableitung sein, u. a. bei der Frage, inwieweit im Niedrigdosisbereich noch Gentoxizität erwartet wird (oder nicht), und ggf. die Art der Extrapolation stützen. Bei manchen Formen der Gentoxizität (z.B. Aneuploidien) können Mindestschadstoffkonzentrationen angenommen werden, die erforderlich sind, um Krebs zu erzeugen. Befunde aus validen In-vivo-Gentoxizitätstests sind für Rückschlüsse auf das Wirkprinzip besonders wertvoll.

- (2) Informationen zur Gentoxizität (Art der Gentoxizität, Qualität und Absicherung der Erkenntnisse) können im Hinblick auf eine Spezifität am Zielorgan, in dem Tumorigenität beobachtet wurde, wesentlich sein.**

Bei der Bewertung von Gentoxizitätstests ist zu bedenken, dass bis zu 80 % der Stoffe, die negativ in Kanzerogenitätstests an Nagern sind, in einem oder mehreren In-

vitro-Tests positiv sind (Kirkland et al., 2005; Matthews et al., 2006). Vor allem zytogenetische Tests mit Säugerzellen (Chromosomen-aberrationstests, Mikrokerntests und Maus-Lymphom-Tests) zeigen eine hohe Sensitivität, aber nur eine geringe Spezifität (irrelevant positiv), und haben daher nur begrenzte Aussagekraft in Hinblick auf die Übertragbarkeit der Befunde auf die zu bewertende In-vivo-Situation. Hierfür gibt es in Abhängigkeit vom verwendeten In-vitro-Testsystem und von der Substanzklasse verschiedene Gründe, die in Übersichtsarbeiten dargelegt sind (Dearfield et al., 2011; Kirkland und Müller, 2000). Eine deutlich bessere Spezifität für Nagerkanzerogene zeigen Mutagenitätstests in Bakterien (Ames-Test) und Säugerzellen (HPRT-Test).

- (3) Die Relevanz der Ergebnisse von In-vitro-Gentoxizitätstests ist anhand der in den Tests verwendeten Bedingungen (z. B. Vergleich der Dosis-Wirkungs-Beziehungen von Gentoxizität und Zytotoxizität, Hochdosis-effekte) und der Struktur des untersuchten Stoffs zu prüfen. Gegebenenfalls sollten Struktur-Wirkungs-Beziehungen miteinbezogen werden. Bei systemisch wirkenden Kanzerogenen geben im Zweifelsfall die Ergebnisse von validen In-vivo-Tests den Ausschlag. Bei lokal wirkenden Kanzerogenen sind negative In-vivo-Tests nur dann aussagekräftig, wenn gezeigt wird, dass das Zielorgan erreicht werden kann.**

2.3 Bedeutung von Keimzellmutagenität

- (1) Das Thema „Keimzellmutagenität“ selbst ist nicht Gegenstand des Leitfadens. Doch kann bei Vorliegen von Keimzellmutagenität auch Soma-zellmutagenität vorausgesetzt werden.**

Alle bislang bekannten Keimzellmutagene sind auch in somatischen Zellen in vivo mutagen wirksam. Substanzen, die in somatischen Zellen mutagen sind, können vererbare Schäden auslösen, wenn sie selbst oder ihre aktiven Metabolite das Erbgut in Keimzellen erreichen. Umgekehrt darf gefolgert werden, dass Substanzen, die in somatischen Zellen in vivo keine Mutationen auslösen, auch keine Keimzellmutagene sind.

Eine Nichteinstufung nach Muta 1A,1B oder 2 (gemäß CLP-Verordnung (EG) Nr. 1272/2008) hat für die Frage des Wirkprinzips bei der Kanzerogenität keine Relevanz.

2.4 Nichtgentoxische Ereignisse

- (1) Informationen zu nichtgentoxischen Effekten mit möglicherweise ursächlichem Einfluss auf den Prozess der Kanzerogenese sind zu erfassen und zu beschreiben sowie der ermittelte Dosisbereich mit den krebsauslösenden Dosierungen zu vergleichen. Zu nennen sind insbesondere Zytotoxizität (z. B. Reizung, Entzündung, Nekrose), induzierte Zellproliferation, rezeptorvermittelte Prozesse, Proteinbindung, direkte hormonelle Wirkung, indirekter Einfluss auf Hormonregelkreise, Organspezifität und Geschlechtsspezifität. Auch toxikokinetische Informationen (z. B. Enzyminduktion, Sättigung bzw. neue Metaboliten spezifisch bei hoher Dosis) sind in diesem Sinne für den Prozess der Kanzerogenese relevant.**

- (2) Die Qualität und die Absicherung der Einschätzung nichtgentoxischer Eigenschaften ist zu charakterisieren (Differenzierung nach *In-vivo*-, *In-vitro*-Befunden, Kompatibilität der vorliegenden Studienergebnisse, Einfluss des Dosisbereichs im vorliegenden Tests, Information über Lücken).
- (3) Informationen zu nichtgentoxischen Ereignissen (Art des Effekts, Qualität und Absicherung der Erkenntnisse) sind insbesondere in Bezug auf die Relevanz im Zielorgan, in dem Tumorigenität beobachtet wurde, zu bewerten.
- (4) Die Überlegung, ob die Gentoxizität bei einem kanzerogenen Prozess „keine“ oder „eine untergeordnete“ Rolle spielt, beinhaltet eine nicht eindeutig abgrenzbare Abwägung. Als qualitative Kriterien, zumindest *eine untergeordnete* Gentoxizität anzunehmen, gelten:

- Es liegen positive Befunde zu primärer Gentoxizität *in vivo* vor,
- es liegt sekundäre (oder auch primäre) Gentoxizität bei niedrigen Konzentrationen *in vitro* vor (im Vergleich zur Zytotoxizität; mikromolarer und evtl. nanomolarer Bereich),
- die vorliegenden Daten mit negativem Befund zur Gentoxizität besitzen keine hohe Qualität (als Defaultannahme, weil dann Relevanz der positiven Hinweise nicht auszuschließen ist).

Andererseits kann eher *keine* Gentoxizität (statt *untergeordnete* Gentoxizität) angenommen werden oder ein gentoxischer Einfluss bei dem kanzerogenen Prozess als „*nicht hinreichend wahrscheinlich*“ angesehen werden, wenn

- die Gentoxizität nur *in vitro* und nicht in geeigneten *In-vivo*-Studien gefunden wurde (negative *In-vivo*-Studien),
- keine *in vitro* Daten mit (primären oder sekundären) gentoxischen Effekten aus qualifiziert durchgeführten Studien in sehr niedrigen Dosierungen vorliegen,
- nur sekundäre Gentoxizität nur in höheren Konzentrationen/Dosierungen *in vivo* beobachtet wurde,
- die Annahme einer fehlenden Gentoxizität zu den Erkenntnissen zum Wirkprinzip passt,
- die Datenlage gut ist und nicht für einen Mechanismus spricht, der durch Gentoxizität beeinflusst ist.

Dieser Abwägungsprozess kann im Zweifelsfall bei Verdachtstoffen (Kanz. Kat. 2 gemäß CLP-Verordnung (EG) Nr. 1272/2008) eher in Richtung „keine“ Gentoxizität entschieden werden, während bei eindeutigen Kanzerogenen (Kanz. Kat. 1A oder 1B gemäß CLP-Verordnung) das Bewertungsergebnis: „keine Gentoxizität“ durch eine unzweifelhafte Datenlage gestützt sein sollte.

Hintergrund für diese Entscheidungshilfe ist der Hinweis in der Begründung der MAK-Werte für Kanzerogene der Gruppe III, 4, nach der dort Kanzerogene zusammengefasst sind, bei denen „gentoxische Effekte ... keine oder nur eine untergeordnete Rolle spielen“ (DFG, 2012). Abweichend von DFG differenziert dieser Leitfaden das weitere Vorgehen (z. B. mögliche Schwelle bei „keine Rolle“ oder Knickfunktion bei „untergeordnete Rolle“).

2.5 Bedeutung einzelner Einflüsse im multifaktoriellen Geschehen

- (1)** Im Sinne eines „weight of evidence“ sind die Bedeutung der primären und/oder sekundären Gentoxität (siehe 2.2) und nichtgentoxischer Ereignisse (siehe 2.4) auf den Prozess der Kanzerogenese abzuschätzen. Der oder die zentralen Einflussfaktoren auf das Krebsgeschehen sind darzustellen und deren vermutete Bedeutung für den Menschen zu begründen.
- (2)** Ergebnis kann auch eine, je nach Tumorlokalisation und/oder Dosisbereich differenzierte, Unterscheidung der anzunehmenden Wirkprinzipien sein. Das Vorliegen mehrerer (möglicher) Wirkmechanismen ist kenntlich zu machen.
- (3)** Das Vorliegen prämaligener Effekte (wie die Bildung von Foci in der Leber) ist zu prüfen und deren Dosis-Wirkungs-Beziehung nach Möglichkeit zu beschreiben.
- (4)** Hintergrundraten und das Auftreten spontaner Tumoren in der Kontrollgruppe sind bei der Diskussion des Wirkprinzips einzuordnen.

2.6 Zielgerichtete Schlussfolgerung

- (1)** Die Erfassung des Informationsstands mündet in folgenden Aussagen:
 - postuliertes Wirkprinzip
 - Schlüsselereignisse (beobachtete, Übereinstimmung mit Wirkprinzip)
 - Dosis-Wirkungs-Zusammenhang
 - zeitliche Assoziation
 - Stärke des Zusammenhangs, Konsistenz der Daten für diese Schlussfolgerung, Spezifität der Assoziation
 - biologische Plausibilität
 - andere mögliche Wirkprinzipien
 - Vertrauen in die Einschätzung
 - Datenlücken, Unsicherheiten
- (2)** Es ist insbesondere zu beantworten:
 - Ist die Beweiskraft ausreichend, um im Tierexperiment ein Wirkprinzip zu benennen?
 - Sofern von einer grundsätzlichen Annahme der Übertragbarkeit der Versuchstierbefunde auf den Menschen abgewichen werden soll: Kann die Humanrelevanz des Wirkprinzips auf Basis grundsätzlicher qualitativer Unterschiede in den Schlüsselereignissen zwischen Tier und Mensch mit hinreichender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden?
 - Und: Kann die Humanrelevanz des Wirkprinzips mit hinreichender Wahrscheinlichkeit auf Basis quantitativer toxikokinetischer und/oder toxikodynamischer Unterschiede zwischen Tier und Mensch ausgeschlossen werden?

- **Wie groß ist das Vertrauen in die abgegebene Einschätzung zum Wirkprinzip (Unsicherheiten sind zu benennen)?**

Auch bei gentoxischen Ereignissen kann eine Sublinearität oder (in Ausnahmefällen) eine Wirkschwelle auftreten. Gentoxische Ereignisse sind unter diesem Blickwinkel zu differenzieren (vgl. TGD, Risk Characterisation, Abschnitt 4.14.3.4; Butterworth (2006)).

Auch nicht gentoxische Ereignisse können nicht immer mit einer Wirkschwelle verknüpft werden, z. B. ist bei einigen Rezeptor-vermittelten Prozessen die Angabe eines Wertes für eine solche Wirkschwelle nicht immer möglich (vgl. TGD, Risk Characterisation, Abschnitt 4.14.3.3; Butterworth (2006)).

Soweit für die Ermittlung der Bedeutung der verschiedenen Aussagen Angaben zur Expositions-Risiko-Beziehung im experimentellen Bereich erforderlich sind, besteht eine Sachinterdependenz zwischen Aufgaben nach Abschnitt 3 (Risikoquantifizierung) und Aufgaben nach Abschnitt 2 dieses Leitfadens (insbesondere 2.5 und 2.6: Expositions-Risiko-Beziehung). Entsprechend können die Positionen dieses Leitfadens nicht in strenger zeitlicher Abfolge bearbeitet werden.

Die angesprochenen Punkte unter 2.6 basieren auf Überlegungen der WHO (International Program on Chemical Safety, IPCS) und sind im Detail in Boobis et al. (2006) erläutert. Beispiele für die Vorgehensweise bei der Diskussion des Wirkprinzips finden sich z. B. in Kirman et al. (2004), Cohen et al. (2003), Preston and Williams (2005). Die grundsätzliche methodische Vorgehensweise, um den „mode of action“ zu erfassen, ist in Meek et al. (2003) und Seed et al. (2005) erläutert.

In verschiedenen Veröffentlichungen (z. B. Streffer et al., (2004), Hengstler et al., (2006), Bolt und Huici-Montagud, (2008), Foth et al., (2005) wurden ähnliche Differenzierungen des Wirkprinzips wie in der hier zugrunde gelegten Vorgehensweise gefordert. Sie werden in Abschnitt 5.1 dieses Leitfadens näher ausgeführt.

Neumann (2006a; b; c) begründet die Unmöglichkeit, bei krebserzeugender Wirkung eine eindeutige Schwelle zu finden und schlägt vor, den Begriff gänzlich zu vermeiden. Wegen der nicht vorliegenden besser kommunizierbaren Alternativen (Dieter und Konietzka, 2006) wird jedoch im vorliegenden Rahmen und mit den oben ausgeführten Einschränkungen im Verständnis der Begriff weiter geführt.

3 Risikoquantifizierung im Bereich beobachteter Krebsinzidenzen

3.1 Auswahl von Tierspezies, Geschlecht und Tumorlokalisation(en)

- (1) Liegen Tumordaten zu mehreren der üblicherweise eingesetzten Tierarten vor, so ist die Tierspezies bevorzugt heranzuziehen, die am empfindlichsten reagiert.**
- (2) Bei der Auswahl der Tierspezies und der dort beobachteten Tumortypen und -lokalisationen ist jedoch abzuwägen, inwieweit eine quantitative Übertragbarkeit auf den Menschen angenommen werden kann. Eine Übertragbarkeit ist insbesondere dann anzunehmen, wenn die Tumorlokalisation im Speziesvergleich identisch ist und/oder Erkenntnisse zum „mode of action“ das Auftreten eines bestimmten Tumortyps (oder einer bestimmten Tumorlokalisation) stützen.**

Tierexperimentelle Studien werden vor dem Hintergrund durchgeführt, dass qualitative und quantitative Übertragungen auf dem Menschen (ggf. unter Berücksichtigung von Extrapolations- und/oder Korrekturfaktoren) prinzipiell möglich sind. Insofern ist grundsätzlich das tierexperimentelle Modell mit der größten Verwandtschaft zum Menschen zu bevorzugen. Im Falle des Nichtwissens darüber, welches Tiermodell im speziellen Fall dem Menschen am nächsten steht, ist ein konservatives Herangehen zu wählen. Dieses gilt grundsätzlich, auch wenn im Einzelfall Widersprüche aufgezeigt wurden: Bei 1,3-Butadien scheint der menschliche Metabolismus dem der weniger empfindlichen Ratte ähnlicher zu sein, als dem der empfindlicheren Maus. Werden jedoch epidemiologische und tierexperimentelle Risikoquantifizierungen gegenübergestellt, ist bei 1,3-Butadien eine größere Übereinstimmung des Krebsrisikos für Maus und Mensch zu beobachten (Roller et al., 2006). Dieser mögliche Widerspruch im Falle von 1,3-Butadien bedeutet, dass a) den Humandaten besonderes Gewicht zuzumessen ist (vgl. Abschnitt 1.5(1)), dass b) konservative Extrapolationsschritte wie die Annahme von Linearität im Niedrigrisikobereich nicht vorschnell wegen vermeintlicher mechanistischer Hinweise aufgegeben werden sollten, und dass c) die relative Empfindlichkeit von Versuchstieren gegenüber dem Menschen weitergehender Überprüfung bedarf.

- (3) Eine im Tierexperiment beobachtete Tumorlokalisation, die von den Beobachtungen aus epidemiologischen Studien beim Menschen abweicht, spricht in der Regel nicht gegen deren Humanrelevanz (vgl. aber Hinweise unter 3.1 (6)). Die resultierende Risikoquantifizierung ist jedoch als unsicherer zu betrachten.**
- (4) Liegen erhöhte Tumorzinzenzen in beiden Geschlechtern vor, so sind in der Regel die Daten zu der Geschlechtergruppe mit der höheren Tumorraten heranzuziehen. Liegen die Tumorraten in beiden Geschlechtern etwa in gleicher Höhe, so ist zur Erhöhung der statistischen Absicherung eine Addition der Daten zu beiden Geschlechtern zulässig.**
- (5) Liegen Tumore in mehreren Organen vor, so sind die Daten zu allen Organen heranzuziehen, bei denen eine statistisch und/oder biologisch erhöhte Tumorzahl in einer Dosierung beobachtet wird, und/ oder eine statistisch signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung (ggf. auch nur als Trend) erkennbar ist.**

Ausgewählt wird in der Regel die Tumorlokalisation, die zur niedrigsten Expositions-Risiko-Beziehung führt (vorsichtigste Risikokonzentrationen). Davon kann im Einzelfall begründet abgewichen werden (vgl. 3.1 (6)).

Es gibt eine Reihe typischer Tumorformen, die in bestimmten Nagerstämmen mit hoher, teilweise auch stark variabler Spontaninzidenz auftreten und deren Relevanz für den Menschen nicht feststeht (vgl. 3.1 (6)). Wenn deren Häufigkeit dosisabhängig gegenüber der aktuellen und der mittleren historischen Kontrolle erhöht ist, kann in der Regel von einem expositionsbedingten Effekt ausgegangen werden.

- (6) Die Berücksichtigung oder Nichtberücksichtigung bestimmter Tumorlokalisationen (ggf. mit Einschränkung auf bestimmte Tierspezies oder -stämme) ist im Einzelfall abzuwägen. Die Nichtberücksichtigung bedarf einer Begründung. Als Hinweise für die Frage der (qualitativen und/oder quantitativen) Übertragbarkeit auf den Menschen gelten:**
- **Eine (auch quantitative) Übertragbarkeit ist in der Regel gegeben, wenn es sich zugleich um eine gentoxische Substanz handelt und ein gentoxisches Wirkprinzip bei der Kanzerogenese als relevant eingeschätzt wird.**
 - **Eine Übertragbarkeit auf den Menschen wird gestützt, wenn die Bioverfügbarkeit der Substanz oder ihres Metaboliten im Zielorgan angenommen oder gezeigt werden kann. Bei der Abwägung, ob eine quantitative Übertragbarkeit angenommen wird, ist demnach die (beobachtete oder zu unterstellende) Konzentration der Substanz am Zielorgan einzubeziehen.**
 - **Bei fehlender oder eingeschränkter Bedeutung der Gentoxizität können mechanistische Erkenntnisse zum Wirkprofil im Speziesvergleich (z. B. Zytotoxizität, endokrine Aktivität) für die Einschätzung der Übertragbarkeit herangezogen werden.**
 - **Bei α_{2U} -globulinbedingten Nierentumoren der männlichen Ratte ist keine (qualitative oder quantitative) Übertragbarkeit anzunehmen.**
 - **Eine Einzelfallabwägung ist insbesondere bei folgenden Tumorlokalisationen erforderlich, wenn die Gentoxizität beim Wirkprinzip keine dominierende Rolle spielt:**
 - **Lebertumoren nach PPAR α -Stimulation („Peroxisomenproliferation“)**
 - **Leukämien der Fischer-Ratte**
 - **Phäochromocytoeme der Fischer-344-Ratte**
 - **Schilddrüsentumoren bei der Ratte**
 - **Leydigzelltumoren**
 - **Lebertumoren der B6C3F₁-Maus**
 - **Vormagentumoren**
 - **Mesotheliome der Tunica albuginea bzw. Tunica vaginalis (männliche Ratten)**

- **Harder'sche Drüse (Nickhautdrüse im Augenwinkel) und Zymbaldrüse (Ohrtalgdrüse)**
- **Zur näheren Diskussion der Relevanz dieser Tumorlokalisationen und zur Einzelfallabwägung vgl. Abschnitt 8.3.**

Der rein qualitative Speziesvergleich ist für Einstufungen relevant, jedoch nicht für die hier betrachtete Ermittlung einer Expositions-Risiko-Beziehung und einer Risikokonzentration.

- **Auch ohne Gentoxizität sind alle anderen Lokalisationen und Tumorarten, Tumoren bei anderen als den genannten Tierspezies oder –stämmen in der Regel quantitativ übertragbar, teilweise jedoch mit erheblichen Unsicherheiten.**
- **Liegen sowohl Tumorinzidenzen an a) Lokalisationen mit fraglicher Humanrelevanz und/oder fraglicher quantitativer Übertragbarkeit vor und an b) Lokalisationen mit eindeutigerer quantitativer Übertragbarkeit, so ist letzteren in der Regel der Vorzug bei der Risikoquantifizierung zu geben.**

Es ist zu prüfen, ob nicht auch andere Tumorformen aufgetreten sind, die nicht der Spontanpathologie zugeordnet werden können und deren Relevanz für den Menschen nicht oder weniger in Frage steht. Diese sind in der Regel bei der Risikoquantifizierung den Daten für unsichere Lokalisationen vorzuziehen, selbst wenn sie nicht in der vergleichsweise niedrigeren Konzentration zu beobachten sind.

Eine ausführlichere Diskussion zu dieser Differenzierung befindet sich in Abschnitt 8.3.

- (7) Die Tumorinzidenzen in den verschiedenen unter (5) und (6) genannten Organen sind in der Regel getrennt zu quantifizieren und vergleichend gegenüberzustellen. Der Risikoquantifizierung wird im Standardfall die Tumorlokalisation mit der niedrigsten T25 zugrunde gelegt (Dosis oder Konzentration, bei der in zusätzlichen 25 % der Tiere Krebs auftritt). Dabei wird die unterschiedliche Hintergrundrate bei der T25-Berechnung berücksichtigt. In Einzelfällen ist es jedoch geboten, auch verschiedene Tumorlokalisationen zusammenzufassen (Beispiel: Asbest – Mesotheliome und Lungentumoren). In solchen Fällen ist die Maßgeblichkeit der Gesamtinzidenz für die Risikoquantifizierung zu begründen.**

Mit dem T25-Verfahren wird ausgehend von einer Konzentration mit signifikant erhöhter Tumorinzidenz durch lineare Interpolation (i) unter Berücksichtigung der Hintergrundinzidenz, (ii) gegebenenfalls unter Korrektur einer nicht lebenslangen Versuchsdauer, und (iii) unter Annahme einer vollständigen Resorption eine Dosis ermittelt, bei der die Inzidenz für diesen Tumor im Tierversuch 25 % bei lebenslanger Exposition beträgt (vgl. auch Glossar).

Mit der Berechnung von T25 oder BMD für mehrere Tumorlokalisationen, Geschlechter sowie mit und ohne gutartige Tumoren soll ermöglicht werden, in späteren Schritten parallel von mehreren POD aus und verknüpft mit einer differenzierten mechanistischen Diskussion in den Niedrigrisikobereich zu extrapolieren. Aggregationen (Zusammenfassungen von Befunden) sind insbesondere dann sinnvoll, wenn die Frage der Differenzierung verschiedener

Dosis-Wirkungsbeziehungen (z. B. wegen der Homogenität der beobachteten Reaktionen) nicht im Vordergrund steht. So kann es sinnvoll sein, die Befunde bei einer einheitlichen Wirkungsweise eines Kanzerogens in verschiedenen Organen auch über verschiedene Tumorlokalisationen zu aggregieren. Im TGD der EU wird ausgeführt: „For a substance inducing more than one type of tumours, the determination of a dose-descriptor value is from each relevant tumour type rather than from the number of tumour bearing animals. If several relevant data sets on tumour-incidences are available, dose descriptors values should be derived for all these.“ (Abschnitt 4.14.2.3; EC, Technical Guidance Document, 2005). Verschiedene Hintergrundraten von Tumoren in verschiedenen Organen sprechen gegen eine Aggregation mehrerer Tumorlokalisationen.

Für eine differenziertere Betrachtung der Möglichkeiten zur Zusammenordnung von Tumoren für die Krebsrisikoberechnung argumentieren McConnell et al. (1986). U.S.EPA interpretiert diese Auswertung: „The incidence of benign and malignant lesions of the same cell type, usually within a single tissue or organ, are considered separately and are combined when scientifically defensible“ (Eine konkrete Auflistung, wann Zusammenordnungen vorgenommen werden können, wird in McConnell et al. (1986) gegeben).

Es wird also nicht das Prinzip vertreten, die Gesamtzahl der tumortragenden Tiere, gleich welcher Tumorlokalisation, aufzuaddieren.

Manche ältere Studien waren auch so angelegt, dass nur verdächtige Zielorgane ausgewertet wurden. Entsprechend selektive Studien können dennoch für die Risikoquantifizierung herangezogen werden, wenn sie kanzerogene Wirkungen erkennen lassen. Mehrfach-Tumoren (Multiplizität) werden in solchen Studien üblicherweise zusätzlich berichtet, wenn sie beobachtet wurden.

- (8) Liegen in einem Organ/Gewebe mehrere Tumortypen vor, so ist in der Regel eine gemeinsame Betrachtung zu wählen. In begründeten Einzelfällen (z. B. Humanrelevanz nur eines Tumortyps) ist jedoch eine getrennte Betrachtung angezeigt.
- (9) Liegen in einem Organ gutartige und bösartige Tumoren vor, so wird deren Inzidenz in der Regel addiert. Eine Addition verschiedener Tumortypen in einem Tier erfolgt jedoch nicht, da sonst eine Überschreitung der Gesamtinzidenz (bezogen auf das Organ > 100 %) eintreten kann. Liegen Hinweise darauf vor, dass z. B. eine Malignisierung eines gutartigen Tumors beim Menschen unwahrscheinlich ist, kann begründet auf eine entsprechende Addition verzichtet werden.

3.2 Auswahl eines „point of departure“

- (1) Der „point of departure“ (POD: Ausgangspunkt für weitere Schritte der Risikoabschätzung) ist eine definierte Expositionshöhe mit Risikoordnung auf der Konzentrations-Risiko-Funktion für eine Substanz. Der POD liegt auf oder nahe bei der Expositionshöhe (Konzentrationsbereich), zu der aus epidemiologischen oder aus tierexperimentellen Beobachtungen Daten über das Auftreten von Krebshäufigkeiten vorliegen. Für den POD wird das Risiko als Krebsinzidenz in Prozent der zugehörigen Konzentration (mg/m³) gegenübergestellt. Der POD ist ein

normalisierter Wert. Unter „Normalisierung“ ist die Umrechnung auf Lebens(arbeits-)zeitexposition (vgl. Abschnitt 4.4), ggfs. die Pfad-zu-Pfad-Extrapolation auf den Inhalationspfad (vgl. Abschnitt 4.2) und die Berücksichtigung der Hintergrundinzidenz (vgl. Abschnitte 3.35 (3); 3.36) in der vorgegebenen Weise zu verstehen. Der POD dient als Startpunkt für eine Extrapolation oder zu Vergleichszwecken; somit ist die T25 je nach Vergleichsebene bereits als Humanäquivalent anzugeben (hT25) oder auf der Ebene des Tierexperiments zu nutzen. Die Randbedingungen der Anwendung einer T25 sind jeweils präzise auszuweisen.

- (2) Bei hinreichender Qualität der Beobachtungsdaten ist der POD als „Benchmarkkonzentration“ bzw. Benchmarkdosis auszuweisen. Dabei ist der zentrale Schätzwert (BMD) und nicht der 95-Prozent-Vertrauensbereich (BMDL)⁸ heranzuziehen.⁹ Der POD dient als Startpunkt für eine Extrapolation oder zu Vergleichszwecken; somit ist die Benchmarkdosis je nach Vergleichsebene bereits als Humanäquivalent anzugeben (hBMD)¹⁰ oder auf der Ebene des Tierexperiments zu nutzen. Die Randbedingungen der Anwendung einer Benchmarkdosis sind jeweils präzise auszuweisen.**

Die Kriterien für eine ausreichende Qualität der Daten zur Modellierung nach dem Benchmark-Verfahren sind gesondert festzulegen (vgl. Abschnitt 3.4). Der Faktor zwischen BMD und BMDL gibt auch eine Aussage zur Qualität der vorgenommenen Modellierung (Anpassungsgüte der Modellfunktion an die vorliegenden experimentellen Daten). Insofern kann bei Berechnung der BMDL dieser Faktor auch (neben anderen Kriterien) für die Beurteilung der Frage herangezogen werden, ob das Benchmark-Verfahren im konkreten Fall überhaupt zur Anwendung kommen sollte.

Die Auswahl des BMD statt des BMDL beinhaltet möglicherweise einen gewissen Fehler (da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Expositions-Risiko-Beziehung durch den BMDL korrekter beschrieben wird). Die Wahl des BMD erscheint jedoch begründet: 1) wegen der Analogie zur T25 bei schlechterer Datenlage (T25 ist ebenfalls ein zentraler Schätzwert ohne Vertrauensbereich), 2) wegen des – nach der Extrapolation in den interessierenden Konzentrationsbereich – nur geringen möglichen Fehlers (bei großer Abweichung zwischen BMD und BMDL würde dies gegen die Anwendung des Benchmarkverfahrens sprechen), 3) da durch die Linearisierung im Bereich unterhalb der BMD als POD in den meisten Fällen ohnehin ein konservatives Extrapolationsverfahren gewählt wird.

Zur Umrechnung einer Benchmarkdosis auf eine äquivalente Humanexposition vgl. Abschnitt 4.

- (3) Die „Benchmark-Response“ (BMR¹¹) beim POD ist aus Gründen der**

⁸ Begrifflichkeit zum Benchmarkverfahren vgl. Glossar und EPA, 2000

⁹ Im Folgenden wird übergreifend von BMD („Benchmarkdosis“) oder BMDL gesprochen, auch wenn es sich in diesem Falle um Luftkonzentrationen (BMC, BMCL) handelt

¹⁰ Zur Bedeutung des Terminus Humanäquivalent und zur Umrechnung vgl. Abschnitt 4

¹¹ Abkürzungen beim Benchmarkverfahren: vgl. Glossar

Vergleichbarkeit in der Regel auf 10 % zu setzen. Abweichend kann (nur) dann eine BMD₅ als POD herangezogen werden, wenn die BMD₁₀ noch im beobachteten Bereich liegt. Eine BMD₁ kann nur dann als POD herangezogen werden, wenn die BMD₅ noch im beobachteten Bereich liegt.

In vielen Fällen gibt es keine starken Abweichungen im angenommenen Risiko, wenn der T25 mit der BMD₁₀ unter Korrektur (lineare Umrechnung) des Risikoniveaus verglichen wird (vgl. Anhang zu EC, Technical Guidance Document, 2005). Je nach Verlauf der Konzentrations-Risikobeziehung sind jedoch Abweichungen möglich. Deshalb und wegen der kompletteren Beschreibung des abgeleiteten Verlaufs der Konzentrations-Risikobeziehung im experimentellen Bereich wird der Anwendung des Benchmark-Verfahrens der Vorzug gegeben. Zu Beispielen vgl. Abschnitt 5.2.

Eine Fortführung der Modellierung zwischen BMD₁₀ und BMD_{0,1} (Response von 10 % oder 1 Promille) wird im vorliegenden Leitfaden für den Fall einer mechanistisch begründeten Nichtlinearität bei guter Datenlage eingesetzt (vgl. Abschnitt 5.2). Liegen keine hinreichenden Gründe für Nichtlinearität vor, so wird die Modellierung mit der Benchmarkmethode nur für den experimentellen Bereich bis zu einer BMD₁₀ als POD vorgenommen. In der früheren Vorgehensweise der U.S.EPA wurde das linearisierte Multistage (LMS) - Modell herangezogen. Dieses Verfahren ist praktisch identisch mit einer Modellierung mit dem Multistage-Modell im experimentellen Bereich und der Fortführung der modellierten Funktion in den Niedrigrisikobereich (z. B. bei BMR 1:1.000). Beim EPA-Konzept wird jedoch der 95-Prozent Vertrauensbereich einbezogen.

- (4) Ist die Ausweisung einer hinreichend qualifizierten Benchmarkkonzentration nicht möglich, ist die T25 in der Berechnung nach dem Verfahren von Sanner et al. (2001)/ Dybing et al. (1997) als POD heranzuziehen.**

Die Berechnungsformel zur T25 findet sich im Glossar.

Der T25 wird gegenüber ähnlichen anderen Werten als POD der Vorzug gegeben, wenn das Benchmarkverfahren nicht eingesetzt werden kann, weil

- dies dem Verfahren der Risikoquantifizierung in verschiedenen Festlegungen zum Risk Assessment der EU entspricht,
- die in Deutschland früher diskutierte „Steinhoff“-Methode mit der T25 als POD kompatibel ist,
- sie jedoch nicht auf einen normierten Prozentsatz (25 %) bezogen ist,
- die LED(10) der U.S.EPA (2005a) wiederum die Anwendung des Benchmark-Verfahrens voraussetzt, was nicht immer hinreichend qualifiziert ist.

Das ED(10)-Verfahren der U.S.EPA basiert ebenfalls auf der Benchmark-Modellierung (ohne Berücksichtigung des Vertrauensbereichs) und ist methodisch identisch zur Ableitung der BMD₁₀. Für die Berechnung eines Referenz-MoE nach EU/TGD wird in der Regel der Unterschied zwischen T25 und ED₁₀ linear berücksichtigt, so dass in dem EU-MoE-Ansatz auch die ED₁₀ als POD herangezogen werden kann.

- (5) Für Extrapolationen in den regulatorisch interessierenden Bereich unterhalb der beobachteten Inzidenzen, bei denen die Fortsetzung der im Beobachtungsbereich bereits vorliegenden Konzentrations-Wirkungs-Beziehung (stetige Funktion; vgl. Abschnitt 5.2) angenommen wird, ist die Angabe eines POD formal nicht erforderlich. Dieser sollte aber dennoch zu Vergleichszwecken ausgewiesen werden.
- (6) BMD₁₀ bzw. T25 sind für alle humanrelevanten Tumorlokalisationen zu errechnen (zur Auswahl der Tumorlokalisationen und Spezies vgl. Abschnitt 3.1)
- (7) Bei Benchmarkmodellierungen mit qualitativ schwachen Daten (vgl. Abschnitt 3.3) ist es sinnvoll, sowohl die Berechnung des T25 wie auch der BMD₁₀ vorzunehmen, um die Auswirkungen der Unsicherheit der jeweiligen Entscheidung zu erkennen: ggf. liegen die nach den jeweiligen Verfahren ermittelten POD nahe beieinander oder zeigen deutliche Diskrepanzen. Die entsprechende Information ist zu dokumentieren.

Für Beispiele vgl. Abschnitt 5.2 (Fall B)

3.3 Anwendung des Benchmarkverfahrens

- (1) Die für die Kurvenanpassung auszuwählenden Modelle sollten den mechanistischen Vorstellungen zur Kanzerogenese nicht widersprechen. Deshalb wird oft das „Multistage-Model“ (oder - Funktion) herangezogen, das dem Mehrstufenmodell der Krebsentstehung entspricht. Die Gamma-Funktion passt jedoch ebenfalls zu diesem mechanistischen Verständnis. Multistage- oder Gamma-Funktion sind demnach bevorzugt zur Modellierung mit dem Benchmarkverfahren im experimentellen Bereich heranzuziehen. Andere Modelle sollten jedoch nicht ausgeschlossen werden, wenn sie eine deutlich bessere Anpassung an die Daten ermöglichen. Das „quantal lineare“ Modell der BMDS sollte jedoch bei quantalen Daten (bei Fallzahlen zur Kanzerogenität zutreffend) nach einer Empfehlung der EFSA nicht gewählt werden¹².

Es stehen unterschiedliche Software-Produkte für Modellierungen der Benchmark zur Verfügung. Insbesondere ist die BMDS der U.S.EPA¹³ zu nennen. Stattdessen ist auch die Verwendung von PROAST des Niederländischen „National Institute for Public Health and the Environment“¹⁴ möglich. Die Abschneidekriterien und Anwendungsregeln werden im Folgenden jedoch nur auf BMDS bezogen. Sollte PROAST für die Modellierung herangezogen werden, sind die hierbei herangezogenen Parameter und Abschneidekriterien zu dokumentieren.

Bei der BMDS liegt ein entscheidendes Kriterium bei der Auswahl des besten Modells in dem niedrigsten AIC-Wert (AIC: Akaike's Information Criterion für die Bewertung der Regressionsanpassung).

Bei erheblichen Diskrepanzen zwischen zulässigen Ergebnissen ist ein Durchschnitt dieser Werte (BMD bzw. BMDL) zu bilden (insbesondere bei

¹² <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/1150.pdf>

¹³ <http://www.epa.gov/ncea/bmds/>

¹⁴ <http://www.rivm.nl/en/Library/Scientific/Models/PROAST>

PROAST relevant). Diese Durchschnittsbildung erfolgt zunächst ungewichtet, bis zusätzliche Maßstäbe für eine Gewichtung etabliert sind (Davis et al., 2011; EFSA, 2009).

- (2) **Wird das Benchmarkverfahren für die Quantifizierung von Effektschwellen bei nichtkanzerogenen Effekten genutzt, ist in der Regel die BMDL¹⁵ statt der BMD für die Bewertung heranzuziehen. Die Entscheidung bei der Modellauswahl verläuft analog dem Vorgehen bei kanzerogenen Effekten (vgl. (1)).**

3.4 Mindestanforderungen an die Datenqualität für Anwendung des Benchmarkverfahrens

- (1) **Zur Durchführung des Benchmarkverfahrens sollten in der Regel mindestens die Daten zur Kontrollgruppe und zwei Dosisgruppen vorliegen.**

In Annex XI zum TGD der EU wird anhand einiger Beispiele eine Abwägung zwischen T25 und BMD₀₅ vorgenommen. Dabei wurden drei Dosisgruppen gefordert. Dieses Kriterium ist jedoch nicht erforderlich, da eine unzureichende Datenlage über andere Kriterien ausreichend erfasst ist. Eine schlechte Modellierung mit zulässigen Modellen führt aufgrund der zu erwartenden ungenügenden Qualität der statistischen Auswertung indirekt zur Entscheidung gegen das Benchmarkverfahren.

- (2) **Unterscheidet sich die Tumorfrequenz in allen Dosisgruppen nicht oder nur unwesentlich (Plateau-effekt), ist die Anwendung des Benchmarkverfahrens nicht sinnvoll.**

Auch der Plateau-effekt wird üblicherweise durch den schlechten Modellfit bereits berücksichtigt und ist daher kein notwendigerweise explizites Kriterium, ist jedoch eine hilfreiche Information, da so auf Basis der optischen Bewertung bereits ein Ausschluss erfolgen kann.

- (3) **Gibt es nur eine Dosisgruppe außer der Kontrolle, bei der die Effektstärke deutlich über dem BMR liegt, ist das Benchmarkverfahren nicht sinnvoll anwendbar.**

In diesem Fall liegen nur zwei Punkte vor, so dass eine lineare Verknüpfung erfolgt (T25-Verfahren). Liegt die Dosisgruppe nahe beim gesuchten BMR und ist das Ergebnis signifikant, kann der entsprechende Punkt statt des T25-response direkt als POD herangezogen werden. Dies schließt nicht aus, dass für die Extrapolation – ausgehend von diesem POD – schließlich bei qualifizierten Hinweisen auf eine Sublinearität eine Knickfunktion herangezogen wird (vgl. Abschnitt 5.2).

- (4) **Solche Benchmarkmodelle sind zu verwerfen, die einen zu kleinen p-Wert ($p < 0,05$) erbringen. Ebenfalls sind Modelle zu verwerfen, bei denen $BMD/BMDL > 10$ ist (hohe Unsicherheit der BMD). Modelle deren „scaled residuals“ im Bereich der BMR außerhalb -2 bis $+2$ liegen, sind ungeeignet. Verbleiben mehrere zulässige Benchmarkkalkulationen, so sind diese nur geeignet, wenn die Spanne der**

¹⁵ Abkürzungen beim Benchmarkverfahren: vgl. Glossar

ausgewählten BMDL ≤ 10 ist (ähnlich qualifizierte Modelle ergeben große Spanne möglicher Antworten und erlauben deshalb keine eindeutige Aussage).

Dieses letztere Kriterium ist nicht statistisch begründet entspricht aber dem Vorgehen der EFSA.

Bei der Benchmarkmodellierung nach BMDS erfolgt ein „Goodness of fit“-Test. Dabei werden die „log-likelihood-Werte“ verglichen:

A) von „reduced“ vs. „full model“. Dieser Test prüft, ob überhaupt eine Dosis-Wirkungsbeziehung vorliegt. Ein p-Wert von $\leq 0,05$ gilt als Akzeptanzkriterium.

B) von „fitted model“ vs. „full model“. Dieser Test prüft, ob das Modell den Kurvenverlauf hinreichend gut schätzt. Ein p-Wert von $> 0,05$ wird entsprechend dem Vorgehen der EFSA als Akzeptanzkriterium für das „fitted model“ gesetzt.

- (5) Unter den nach Prüfung der Auswahlkriterien gemäß (4) verbleibenden geeigneten Benchmarkmodellierungen wird abgewogen: bei Verwendung von BMDS wird das Modell mit der minimalen BMDL demjenigen mit dem niedrigsten AIC-Wert gegenübergestellt, zusätzlich geprüft, ob ein Multistage- oder Gamma-Modell eine geeignete Modellierung ergibt und zugleich geprüft, ob die optische Anpassung zu einem plausiblen Ergebnis führt; es erfolgt dann eine Abwägung und Begründung der Auswahl.**

Die Protokolle der BMDS-Berechnung sind, wenn Unsicherheiten in der Auswahl bestehen, detailliert zu prüfen, ob durch die Parameterfixierung künstliche Einschränkungen eingetreten sind (z. B. keine ausgewiesenen p-Werte), die die Bewertung des Ergebnisses erschweren.

- (6) In Zweifelsfällen mit begrenzter Datenqualität ist nach Abschnitt 3.2 (7) vorzugehen. D. h., es ist zwischen T25 und dem Benchmarkverfahren abzuwägen. Die Begründung für die letztlich gewählte Verfahrensweise ist zu dokumentieren.**

Für ein Beispiel vgl. Abschnitt 5.2 (Fall B)

- (7) Für die Modellierung dürfen nur dann Dosierungen weggelassen werden, wenn mehrere Dosierungen einen Plateaueffekt charakterisieren oder im Hochdosisbereich sogar abfallende Inzidenzen beobachtet werden oder der Verlauf durch eine nahezu 100%ige Inzidenz begründet ist.**

Ein Plateaueffekt, spezifische Veränderungen bei Dosierungen nahe der maximal tolerierbaren Dosis oder eine ca. 100%ige Inzidenz lassen keine Differenzierung mehr zu, so dass diese Information auch die Expositions-Risiko-Beziehung verzerren kann. In diesem Fall kann die Information zu dieser Gruppe (Hochdosisbereich) vernachlässigt werden. Das Weglassen von Dosisgruppen führt jedoch zu einer Verminderung der Freiheitsgrade bei der Modellierung.

- (8) Es werden keine BMD-Kalkulationen weiter genutzt, in denen der p-Wert nicht quantifiziert wurde.**

Ein nicht quantifizierter p-Wert ist durch einen Hinweis im Protokoll bei BMDS

erkennlich: „p= not applicable“

3.5 **Vorgehen im Falle von Humandaten**

Die Einordnung der Rolle epidemiologischer Beobachtungsstudien im Vergleich zum Tierexperiment bei der Quantifizierung von Krebsrisiken am Arbeitsplatz erfolgte bereits in Abschnitt 1.1 und bei der Erläuterung der zu Grunde zu legenden Datenbasis (Abschnitt 1.5 (1)). Zum hier verwendeten Risikobegriff wird auf Abschnitt 1.4 verwiesen.

Die folgenden Hinweise zum Vorgehen setzen eine adäquate epidemiologische Datenlage voraus (für Mindestkriterien vgl. Abschnitt 8.6 dieses Leitfadens).

(1) Bei der Auswahl epidemiologischer Studien ist wie folgt vorzugehen:

- **Die vorhandene epidemiologische Evidenz sollte mittels einer strukturierten, systematischen Literatursuche identifiziert und auf ihre Qualität und Eignung für die Risikobewertung geprüft werden. Prinzipien, die für die Auswahl von arbeitsepidemiologischen Studien zur Durchführung einer Meta-Analyse aufgestellt wurden, sollten hier berücksichtigt werden. Es ist im Einzelfall zu entscheiden, ob mehrere Studien für die Bewertung in einer Meta-Analyse zu einem gepoolten Schätzer zusammengefasst werden können oder ob einzelne Studien separat bewertet werden, um eine Spanne für mögliche Risikoszenarien angegeben zu können.**

Literatur: Blair et al. (1995); Roller et al. (2006), Kap. 5.2; vgl. auch die Diskussion zur Metaanalyse bei granulären biopersistenten Stäuben (Gebel, 2012; 2013; Morfeld, 2013).

- **Generell sind analytische Studiendesigns mit individueller Expositionseinschätzung zur Risikobewertung auszuwählen. Sowohl Kohorten- als auch Fall-Kontroll-Studien können dabei zur Risikobewertung herangezogen werden.**

Die in der Arbeitsepidemiologie verwendeten beobachtenden Studiendesigns lassen sich nach absteigendem Evidenzgrad wie folgt ordnen: (1) Kohortenstudie (KS); (2) Fall-Kontroll-Studie (FKS); (3) Querschnittstudie (QS); (4) Ökologische oder Korrelationsstudie.

Quantitative Expositionsdaten stehen häufiger aus KS zur Verfügung, während FKS in der Regel eine bessere Berücksichtigung von Störeinflüssen („confounding factors“) gewährleisten (weitere Details zu den besonderen Stärken und Schwächen der Studiendesigns siehe Ahrens et al., 2008). In begründeten Ausnahmefällen, z. B. einer in eine Kohorte eingebetteten FKS mit spezifischeren oder genaueren Informationen zu Exposition und/oder Wirkungsendpunkt, kann eine FKS besser für eine Risikoabschätzung geeignet sein als die zugrundeliegende KS.

(2) Zielparameter werden wie folgt berücksichtigt:

- **Generell sind Maße mit Bezug zur Krebsinzidenz denen zur Krebsmortalität vorzuziehen, es sei denn, Inzidenz und Mortalität können auf-**

grund einer hohen Letalität der Erkrankung (wie z. B. beim Lungenkarzinom) als nahezu identisch angesehen werden.

- Je feiner die betrachteten Wirkungsendpunkte aufgegliedert werden, umso geringer ist die zahlenmäßige Besetzung der Strata. Es ist also im Einzelfall abzuwägen, ob sich verschiedene Wirkungsendpunkte sinnvoll zusammenfassen lassen, um die statistische Power zu erhöhen (d. h. Zusammenfassung verschiedener verwandter Tumorentitäten zu einer Gruppe), auch wenn sich kausale Faktoren im Einzelnen unterscheiden können, z. B. bei Kopf-Hals-Tumoren oder myeloproliferativen Erkrankungen.
- Es ist im Einzelfall zu entscheiden, ob „vorgezogene“ Wirkungsendpunkte (z. B. biologische Marker), die als notwendige Frühstadien der Kausalkette zur untersuchten Zielerkrankung zugerechnet werden können, in die Bewertung der Studienlage einbezogen werden können. Dies ist besonders dann sinnvoll, wenn derartige frühe klinische Effekte als Warnsignale anzusehen sind.

Die Berücksichtigung bei der Bewertung erfolgt in der Regel subsidiär, d.h. zur Stützung bei der Auswahl eines POD bei „weight of evidence“-Bewertungen oder bei der Selektion einer Extrapolationsmethode. Warnsignale können die Einführung von Schutzmaßnahmen rechtfertigen.

(3) Bei der Berechnung der Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen kann folgendermaßen vorgegangen werden:

- Generell wird für die Berechnung der risikobezogenen Konzentrationen ein kumulatives Expositionsmaß verwendet (40 Jahre Arbeitsleben mit durchschnittlicher Exposition). Nur wenn es durch das Wirkprinzip zu begründen ist, kann auf andere Expositionsmaße ausgewichen werden.
- Ein Punktschätzer für jede Expositions-kategorie (z. B. Median, geometrisches Mittel) ist die bevorzugt zu verwendende Angabe.

Ist lediglich ein Expositionsbereich berichtet worden (z.B. 1-9 ppm-Jahre), so kann für die Berechnung die Bereichsmittle (im Beispiel 5 ppm-Jahre) zugrunde gelegt werden. Konzentrationsangaben in mg/m³ sollten stoffspezifisch auch in ppm umgerechnet werden. Für die Berechnungen der Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen werden 240 Arbeitstage/Jahr und ein Atemvolumen von 10 m³ pro Arbeitstag herangezogen, für den 8h angenommen werden (das Atemvolumen ist abhängig von der Arbeitsbelastung, 10 m³ betrifft eine leichte bis moderate Anstrengung).

(vgl. Abschnitt 4.6 und van Wijngaarden und Hertz-Picciotto (2004)).

- Die kumulierten Konzentrationsangaben in ppm-Jahren sind danach auf den Langzeit-Mittelwert über 40 Jahre umzurechnen.
- Je nach Datenlage sind unmittelbar absolute Risikomaße (z. B. kumulatives Risiko) oder – wenn diese nicht berichtet wurden – Maße des relativen Risikos zur Exposition in Beziehung zu setzen. In der Regel werden Maße wie SMR, SIR, RR oder OR vorliegen. Zur Berechnung des Lebenszeitrisikos der Exponierten können diese relativen Risikoerhöhungen mit einem Schätzwert für das Lebenszeitrisiko der Vergleichsgruppe, z. B. der Allgemeinbevölkerung, multipliziert werden, sofern

nicht die ausführliche Sterbetafelmethode angewendet wird.

Eine geeignete Quelle zur einheitlichen Auswahl des Hintergrundrisikos beim Bezugs Kollektiv ist z. B. RKI (2011).

- **Das für die Expositionsspannweite berichtete Risikomaß (RR/SIR etc.) kann mit dem kumulierten Expositionswert in einer Regressionsanalyse korreliert werden, was eine Extrapolation in den Hoch- bzw. Niedrigrisikobereich und Aussagen zum Risiko pro Unit-Anstieg (1 ppm) der Exposition ermöglicht. Somit kann das Lebenszeitrisko in Abhängigkeit von einer gegebenen Expositionshöhe bzw. einem angenommenen Arbeitsplatzgrenzwert geschätzt werden.**
- **Nach Subtraktion des Risikos der Nicht-Exponierten (z. B. Allgemeinbevölkerung) wird ein Schätzwert des expositionsbezogenen Exzess-Risikos erhalten.**
- **Einschränkungen der Aussagekraft der Ergebnisse sind zu diskutieren**

Es wird somit ein Vorgehen analog zu Roller et al. (2006) und Goldbohm et al. (2006) vorgeschlagen.

Einschränkungen der Aussagekraft der Ergebnisse sind z. B. Bias, mögliches residuelles „Confounding“, Missklassifikation usw. Die Verwendung von Risikoschätzern, die für „Confounder“-Effekte adjustiert wurden, ist anzustreben. Wegen der Modellabhängigkeit der Adjustierung und zur Abschätzung der Stärke eines möglichen „Confounding“, sollten möglichst Berechnungen adjustierter den nicht adjustierten Risiken einander gegenübergestellt werden.

Inkonsistente oder nicht vorhandene Dosis-Effekt-Beziehungen können in epidemiologischen Studien häufig beobachtet werden. Aber auch in den Fällen, in denen Studienergebnisse lediglich das Vorhandensein eines Ursache-Effekt-Zusammenhangs andeuten, können die Daten berücksichtigt werden. Abweichungen von einer erwarteten Dosis-Effekt-Beziehung und ihre möglichen Ursachen und Konsequenzen für die Risikoextrapolation sind zu diskutieren.

Es ist zu bedenken, dass das vorgestellte Vorgehen Variationen des Risikos zwischen Individuen aufgrund unterschiedlicher Suszeptibilität ignoriert. Auch ist zu vermuten, dass sich die Zusammensetzung der untersuchten Kohorten hinsichtlich ihrer Morbidität und begleitender Expositionen von der Allgemeinbevölkerung unterscheidet (Healthy Worker Effect), so dass die Ergebnisse nicht repräsentativ für andere Bevölkerungen sein müssen. Vor dem Hintergrund einer Bewertung des Risikos von Arbeitsstoffen und der Festlegung von Grenzwerten zur Verbesserung des Arbeitsschutzes sind diese Überlegungen jedoch von untergeordneter Bedeutung.

Bei semiquantitativen Expositionsangaben und sonst fehlenden epidemiologischen Daten kann versucht werden, ggf. durch Rückfrage bei den Autoren der Originalpublikationen Einstufungskriterien für Expositionsstufen zu ermitteln und damit eine quantitative Expositionsbewertung vornehmen zu können.

- (4) Anpassung der Atemrate und des Atemvolumens/Tag von Umwelt auf Arbeitsplatz: Wird von einer Studie mit Umweltexposition des Men-**

schen ausgegangen (mit 20 m³ Atemvolumen/Tag), muss eine Umrechnung auf 8 h Expositionsdauer pro Tag am Arbeitsplatz vorgenommen werden. Für diesen verkürzten Zeitraum wird dann ein Atemvolumen von 10 m³ unterstellt (Umrechnung über Faktor 2).

(→ Verweis auf identisches Atemvolumen/d bei Umrechnung aus Tierversuch vgl. Abschnitt 4.2)

(5) Abweichungen vom Default sind in folgenden Fällen möglich:

- Um die Konsistenz der Ergebnisse unter verschiedenen Voraussetzungen prüfen zu können, können von der kumulativen Exposition abweichende Expositionsmaße (Intensität, Dauer, Expositionsspitzen, Wirkschwelle) je nach Wirkprinzip ebenfalls Berücksichtigung finden, falls entsprechende Schätzer in den bewerteten Artikeln dokumentiert wurden.
- Querschnittstudien und ökologische Studien sollten in aller Regel bestenfalls als Ergänzung zu qualifizierteren epidemiologischen Daten und/oder zu tierexperimentellen Daten herangezogen werden („weight of evidence“-Betrachtung) und erlauben als eigenständige Basis in der Regel keine hinreichend qualifizierte Risikoquantifizierung.

(6) Für die Extrapolation in den Niedrigrisikobereich wird auf das Vorgehen bei tierexperimentell-toxikologischen Daten verwiesen (vgl. Abschnitt 5). Humandaten sollten nach Möglichkeit zur Überprüfung der Plausibilität der Extrapolationsfaktoren bei der Übertragung von Tierexperimenten auf den Menschen herangezogen werden.

3.6 Umgang mit der Hintergrundinzidenz

(1) Entsprechend dem Standardvorgehen beim T25- und beim Benchmark-Verfahren (nach der Software der U.S.EPA oder der PROAST-Software) ist in der Regel die „extra risk“-Kalkulation heranzuziehen.

Die Konvention, das „extra risk“ zu wählen, ist aus toxikologischer Sicht nicht gut begründet, wird jedoch als Standardvorgehen akzeptiert, da (i) in der Regel die Abweichungen bei niedriger Hintergrundrate gering ausfallen, (ii) eine Übereinstimmung mit vielen älteren Unit-Risk-Berechnungen besteht, (iii) so eine Übereinstimmung mit dem T25-Verfahren und (iv) ebenfalls mit der traditionellen Vorgehensweise beim Multistage-Verfahren gewährleistet ist.

3.7 Risikoquantifizierung durch Ausweisung der T25

- (1) Die Festlegung eines POD durch die Ausweisung des T25-Wertes nach dem Verfahren von Sanner et al. (2001) und Dybing et al. (1997) erfordert keine Modellierung der Dosis-Wirkungs-Beziehung im experimentellen Bereich. Die T25 wird durch lineare Interpolation bestimmt. Dieses Verfahren ist regelmäßig heranzuziehen, wenn eine qualifizierte Benchmarkberechnung nicht möglich ist.

Zur näheren Definition der T25 vgl. Glossar.

- (2) Wenn ausschließlich der Inhalationspfad relevant ist (für Arbeitsplatzgrenzwerte der Fall), wird der T25-Wert als Luftkonzentration (mg/m³ bzw. ppm) ausgedrückt.

Zur weiteren Normierung der T25 auf das Expositionsmuster am Arbeitsplatz vgl. Abschnitt 4.2.

- (3) Details zur Vorgehensweise bei diesem T25-Verfahren sind der zitierten Literatur (ECHA, 2012b) zu entnehmen. Die wichtigsten Punkte sind:

- Als Ausgangspunkt wird die niedrigste Dosisgruppe gewählt, die eine signifikant erhöhte Tumorzinzidenz aufweist

Das Kriterium der Signifikanz ist entweder auf statistischer („Fisher Exact Test“ zum Vergleich der Dosis- mit der Kontrollgruppe) oder auf biologischer Basis festzulegen. Analog FDA (2001) wird die Verwendung eines Signifikanzniveaus von $p < 0,05$ für seltene Tumore bzw. Tumore mit einer Spontaninzidenz $\leq 10\%$ oder $p < 0,01$ für Tumore mit höherer Spontaninzidenz als 10% vorgesehen. Ggf. sind neben der experimentellen Kontrollgruppe auch die Daten der historischen Kontrolle vergleichend heranzuziehen (vgl. zu historischen Kontrollinzidenzen z. B. Derelanko and Hollinger (2002)).

- Von der Tumorzinzidenz in der behandelten Gruppe wird die Spontaninzidenz in der Kontrollgruppe abgezogen

Eine Korrektur für aufgetretene Mortalität wird im Allgemeinen nicht vorgenommen, so dass bei hoher Mortalität in der betrachteten Dosisgruppe die damit verbundene erhöhte Unsicherheit des T25-Wertes zu diskutieren oder die nächst niedrigere Dosisgruppe zu wählen ist. Hohe Mortalität kann auch bedeuten, dass die Studie nicht mehr für eine Risikoquantifizierung herangezogen werden kann (vgl. Abschnitt 8, Minimalkriterien)

- T25-Werte werden in der Regel getrennt für Spezies, Geschlecht und Organ/Tumortyp berechnet (vgl. Abschnitt 3.1 (6)).

Eine Zusammenfassung von Tumortypen/Organen/Geschlechtern kann mit Begründung erfolgen (vgl. Abschnitt 3.1(6)).

- Eine gegenüber der Standard-Lebensspanne der Versuchsspezies verkürzte Expositionsdauer und verkürzte Beobachtungszeit wird korrigiert.

Die gegenüber der Standard-Lebensspanne (w in Wochen) der Versuchsspezies verkürzte Expositionsdauer (w_1 in Wochen) und verkürzte Beobachtungszeit (w_2 in Wochen) wird durch Multiplikation mit dem Faktor $(w_1 / w) \times (w_2 / w)$ korrigiert (vgl. Abschnitt 4.5);

- **Gegenüber den gewählten Standardwerten abweichende Expositionsschemata werden berücksichtigt.**

Dies erfolgt durch lineare Umrechnung etwa bei Dosierungen/Tag, Expositionstage/Woche, sowie Expositionsdauer/Tag bei Inhalation

- **Für die Risikoquantifizierung wird der niedrigste, als humanrelevant (in Bezug auf Spezies/Organ/Tumortyp) erachtete T25-Wert verwendet (vgl. auch Abschnitt 3.1).**

Diese Ausführungen sind nicht in voller Übereinstimmung mit der üblichen Vorgehensweise nach EU: Der T25-Wert wurde ursprünglich als körpergewichtsbezogene Stoffdosis konzipiert und somit in mg pro kg Körpergewicht und Tag ($\text{mg/kg} \times \text{d}$) angegeben. Liegen mehrere Studien vor, die nicht alle Schlundsonden benutzten, sondern Tiere z. B. über Trinkwasser, Futter oder Atemluft exponierten, wird die Umrechnung der Exposition auf die körpergewichtsbezogene Dosis als gemeinsame Vergleichsbasis vorgeschlagen (EC, 1999). Im vorliegenden Fall ist jedoch die Ausweisung einer Konzentrationsangabe, z. B. in mg/m^3 , erforderlich.

Wenn keine Pfad-zu-Pfad-Übertragung zulässig ist (vgl. Abschnitt 4.4), dann kann der entsprechende (orale oder dermale) Ausgangswert für eine inhalative T25 nicht verwendet werden.

- (4) Die T25 wird mit den Faktoren, wie in Abschnitt 4 spezifiziert, in ein Humanäquivalent umgerechnet (hT25).

4 Übertragung tierexperimenteller Daten auf den Menschen

4.1 Berücksichtigung von Speziesdifferenzen

- (1) **Für das Auftreten kanzerogener Wirkung wird bei der Ableitung von Risikokonzentrationen nach diesem Leitfaden in der Regel von gleicher Empfindlichkeit des Versuchstiers mit dem Menschen bei inhalativer Exposition ausgegangen. Diese Annahme ist nicht gut abgesichert; sie hat demnach bei nur beschränkter wissenschaftlicher Validierung Konventionscharakter.**

Roller et al. (2006) zeigten für eine Reihe von Kanzerogenen bei Inhalationsstudien eine eher höhere Empfindlichkeit des Menschen im Vergleich zum Versuchstier. Die Autoren kamen damit zur Schlussfolgerung: „Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Speziesextrapolation anhand der äquivalenten Exposition ohne besondere Berücksichtigung toxikokinetischer und toxikodynamischer Speziesunterschiede in der Regel nicht zu einer Überschätzung des Risikos des Menschen führt.“ Mit diesem Befund lässt sich die Aussage in Abschnitt 4.1 (1) stützen. Roller et al. (2006) gehen jedoch weiter und schlagen auf Basis ihrer Befunde vor, auch dann gleiche Empfindlichkeit anzunehmen, „wenn sich - zum Beispiel aufgrund mechanistischer Daten – eine geringere Empfindlichkeit des Menschen vermuten lässt.“

- (2) **Stoffspezifische Angaben, die ein deutliches Abweichen vom Durchschnitt zeigen (z. B. aus pharmakokinetischen Modellen) können für die Risikoquantifizierung Abweichungen vom Default begründen.**

Dieses Vorgehen ermöglicht bei „deutlichem Abweichen vom Durchschnitt“ ein Abweichen vom Default. Welches Gewicht der mechanistischen oder kinetischen Erkenntnisse eine geringere Empfindlichkeit des Menschen mit hinreichender Wahrscheinlichkeit vermuten lässt, ist eine Einzelfallabwägung („expert judgement“).

4.2 Vorgehen bei Vorliegen einer tierexperimentellen Inhalationsstudie

- (1) **Tierexperimentell in einer Inhalationsstudie getestete Substanzen werden dort in der Regel über 6h/Tag exponiert. Unter Berücksichtigung der erhöhten körperlichen Aktivität des Menschen (Annahme Atemvolumen 10 m³ über 8h Arbeitszeit/Tag) ist in der Regel ein Umrechnungsfaktor von Zwei (Ratte → Mensch; Maus → Mensch) zu wählen, um die humanäquivalente Expositionshöhe zu berechnen. Dieser Faktor gilt für systemische Effekte.**

Mit dieser Annahme wurde einer Konvention entsprochen, wie sie im entsprechenden REACH-Guidance-Dokument gewählt wurde. Das Vorgehen weicht (Stand: 2012) von der Methodik nach BekGS 901 ab (AGS, 2010).

Für systemische Effekte wird angenommen (REACH-Guidance-Dokument R.8), dass auch das Atemminutenvolumen im Verhältnis zum Körpergewicht mit den Scalingfaktoren zwischen den Spezies übertragen werden kann (Mensch: 0,2 l/kg Körpergewicht x min. in Ruhe; Ratte: Atemminutenvolumen 0,2 l/min, 250 g, folglich: 0,8 l/kg x min. Bei Scalingfaktor 4: 0,2 l/kg x min.: identisch zu Mensch in Ruhe; Maus: Atemminutenvolumen 0,042 l/min, 30 g, folglich: 1,4 l/kg x min. Bei Scalingfaktor 7: 0,2 l/kg x min.: identisch zu Mensch in Ruhe).

Differenzierungen nach Wasserlöslichkeit (> 1g/l, gut wasserlösliche Substanzen) erfolgen hierbei nicht (in Abweichung von der älteren Fassung dieses Leitfadens).

Danach entspricht z. B. eine T25 (Ratte) bei 6h Exposition/d von 10 mg/m³ einer hT25 (Mensch, 8h/Tag) von 5 mg/m³. Diese Anpassung erfolgt auch bei anderen Versuchstierspezies.

Das Vorgehen nach Abschnitt 4.2 (1) stellt eine vorläufige Festlegung dar (Stand Oktober, 2013). Ergänzende Überprüfungen wurden veranlasst und können ggfs. nach deren Abschluss zu späterem Zeitpunkt (mit zitierfähiger Begründung) für eine abweichende Extrapolation herangezogen werden.

- (2) **Der Faktor von Zwei ist auch zu nutzen, um Interspezies-Unterschiede im pulmonalen oder alveolären Atemminutenvolumen bei lokalen Effekten (im oberen oder unteren Respirationstrakt) bei 6h/Tag aus dem Tierexperiment und 8h/Tag beim Menschen mit erhöhter körperlicher Aktivität zu berücksichtigen und wenn keine formale HEC-Berechnung erfolgt. Bei der HEC-Berechnung werden diese Speziesdifferenzen bereits hinreichend berücksichtigt (vgl. Abschnitt 4.3).**

Mit dieser Annahme wird eine Konvention aus dem entsprechenden REACH-Guidance-Dokument übernommen. Das Vorgehen weicht (Stand: 2012) von der Methodik nach BekGS 901 ab (AGS, 2010).

$$\begin{aligned} \text{corrected N(L)OAEC} &= \text{inhalatory N(L)OAEC} = \frac{\text{exp.cond}_{\text{rat}}}{\text{exp.cond}_{\text{human}}} \\ &= \text{inhalatory N(L)OAEC} = \frac{6\text{h/d}}{8\text{h/d}} * \frac{6,7 \text{ m}^3 (8\text{h})}{10 \text{ m}^3 (8\text{h})} \quad (\text{for workers, in case of 8 h exposition}) \end{aligned}$$

Abbildung 1: Umrechnung von 6h auf 8 Stunden Expositionsdauer und von Atemvolumen bei Ruhe (6,7 m³/ 8h) auf erhöhte Aktivität 10m³/ 8h) nach ECHA, (2012b), figure R 8-2

Das Vorgehen nach Abschnitt 4.2 (2) stellt eine vorläufige Festlegung dar (Stand Oktober, 2013). Ergänzende Überprüfungen wurden veranlasst und können ggfls. nach deren Abschluss zu späterem Zeitpunkt (mit zitierfähiger Begründung) für eine abweichende Extrapolation herangezogen werden.

- (3) Im Falle von Speziesunterschieden in der Resorption sind diese bei der Interspeziesextrapolation für die Quantifizierung der Dosis bei systemischen Effekten zu berücksichtigen.

4.3 Interspeziesextrapolation bei lokal wirkenden Partikeln und Aerosolen

- (1) Bei Partikeln oder Aerosolen wird die abgeschätzte humanäquivalente Konzentration („human equivalent concentration“, HEC) auf Basis der Daten des Tierexperiments (Rattenexperiment) berechnet. Der Kehrwert des Faktors HEC/C_T entspricht dem Interspezies-Extrapolationsfaktor und C_T ist die Expositionskonzentration im Tierexperiment, für die eine entsprechende Transformation gewünscht wird. Allgemein wird HEC/C_T über die Formel berechnet:

$$\text{HEC/C}_T = (\text{AgV}_T/\text{AgV}_H) \times (\text{ELR}_H/\text{ELR}_T) \times (\text{NF}_H/\text{NF}_T) \times (\text{DF}_T/\text{DF}_H) \quad (1)$$

C_T Expositionskonzentration; Angabe als Massenkonzentration [mg/m³]

AgV gewichtetes tägliches Atemvolumen

ELR durchschnittliche Eliminationsrate (abhängig von der Clearancerate)

NF Normalisierungsfaktor (Bezugsgewebe)

DF Depositionsfraktion (Prozent/100)

T Tier (Ratte)

H Mensch

Eine ausführliche Beschreibung des HEC-Modells sowie über die Kriterien zur Auswahl der Rahmenbedingungen bei der Verwendung des HEC-Modells und bei der Berechnung der deponierten Dosis mit Hilfe der MPPD-Software sind in dem „Gutachten zur biologischen Plausibilität von HEC und MPPD“, Juli 2011¹⁶ zu finden (FoBiG, 2011).

- **AgV_T/AgV_H**

Das Verhältnis AgV_T/AgV_H erhält im Standardfall den Wert von 0,008. Die Berücksichtigung der unterschiedlichen Expositionsdauer/Tag nach Abschnitt 4.2 entfällt, da im Faktor AgV_T/AgV_H bereits die unterschiedlichen Atemminutenvolumina und die unterschiedlichen Expositionszeiten (8h beim Menschen; 6h bei der Ratte im Standardfall) berücksichtigt sind.

Für die Berechnung wurde eine Expositionsdauer von 6h/d (Ratte) bzw. 8h/d (Mensch) und ein Atemvolumen von 0,077 m³/d (Ratte) bzw. 10 m³/d (Mensch) zugrunde gelegt. Bei der Ratte wurde der gemittelte Wert über den Faktor 5/7 (Wochenexpositionstage) korrigiert, beim Menschen über den Wert 240/365 d/Jahr (Hartwig, 2012). Es ergeben sich AgV_H = 6,57 m³/d und AgV_T = 0,055 m³/d. Es folgt AgV_T/AgV_H = 0,00837 (gerundet auf 0,008). Sofern qualifizierte Daten zu den Ratten im Tierexperiment der Schlüsselstudie vorliegen, können hier die studienspezifischen Angaben eingesetzt werden.

- **NF_H/NF_T**

Das Verhältnis der Normalisierungsfaktoren wird im Standardfall mit NF_H/NF_T = 150 festgelegt. Damit erfolgt eine Normalisierung der deponierten Dosis auf die Oberfläche des Respirationstrakts (Alveolar- plus Tracheobronchialbereich), falls nicht im Einzelfall bessere Normalisierungsmaße begründet herangezogen werden können.

Für die Berechnung wurden für die Lunge der Ratte Oberflächenmaße von 4090 cm² (Alveolarbereich) und 35 cm² (Tracheobronchialbereich) und für die Lunge des Menschen 627000 cm² (Alveolarbereich) bzw. 3200 cm² (Tracheobronchialbereich) herangezogen (Oberdörster, 2010) und der resultierende Wert gerundet. Wegen der ungenauen Zuordnung der Wirkung zu (nur) Alveolarbereich oder (nur) Tracheobronchialbereich erscheint die (quantitativ wenig relevante) Gesamtfläche als ein gutes Maß für die Charakterisierung der Speziesverhältnisse. Dies bedeutet nicht, dass nicht durch andere Kriterien (z. B. regionale Oberflächen von Teilbereichen der Lunge, Makrophagenanzahl, Makrophagenvolumen, oder Lungengewicht) im Einzelfall bessere Normalisierungsmaße dargestellt werden können. Diese führen jedoch meist zu einer Interspeziesdifferenz in ähnlicher Größenordnung. Differenzierungen nach Rattenstämmen sind in der Regel im Rahmen der Gesamtgenauigkeit nicht erforderlich.

¹⁶ verfügbar über www.baua.de mit diesem Titel

- **DF_T/DF_H**

Das Verhältnis der Depositionsfraktionen (DF_T/ DF_H) sollte jeweils mittels einer Modellierung mit dem „Multiple-Path Particle Dosimetry Model“ (MPPD-Modell, hier: Stand: 2011, Version 2.11) berechnet werden. Die Ergebnisse werden wesentlich von der Partikelgrößenverteilung bestimmt.

Für die Wahl der Einstellungen im Programm des MPPD-Modells 2.11 ist im Anhang 10.3 eine erläuternde Tabelle beigelegt. Es sollten die dort empfohlenen Standardeinstellungen zur Ratte und beim Menschen übernommen werden. Beim Menschen werden für Expositionsbedingungen Daten empfohlen, die der Charakterisierung „leichte Aktivität“ sowie gemischte Mund- und Nasenatmung entsprechen. Hintergrundinformationen für die gewählte Vorgehensweise findet sich auch in der Hilfefunktion der frei verfügbaren Modellierungssoftware (MPPD, 2011). In der Regel sollte nicht von den in der Tabelle empfohlenen Standardeinstellungen abgewichen werden, da

- *die Modellvalidierung bei einigen Änderungen nicht abgesichert ist,*
- *für die ERB-Berechnungen nur eine grobe Orientierung an der Vielzahl differenzierter Übertragungsmöglichkeiten gerechtfertigt ist,*
- *z. B. andere Dosismaße bei mehreren parallel wirkenden Mechanismen nicht eindeutig allein eine verbesserte Berechnung der Depositionsfraktion ergeben und*
- *andere Dosismaße (z. B. Partikelanzahl) nicht notwendigerweise zu anderen und besser abgesicherten Interpolations- und Extrapolationen führen.*

Die deponierten Fraktionen im gesamten Tracheobronchial- und Alveolar-Bereich können aus dem Protokoll der Berechnung (MPPD) abgelesen und ins Verhältnis gesetzt werden (DF_T/DF_H).

- **Dabei wird als Dosismaß die Partikelmasse unter Berücksichtigung der Stoffdichte aus dem Tierexperiment eingesetzt. Partikelgrößenverteilung und Dosismaß werden für den Menschen übernommen.**

Eine Auswahl verschiedener Partikelgrößenverteilungen bei Tier und Mensch ist im Rahmen einer ERB-Ableitung nicht vorgesehen. Auch wenn andere Situationen an verschiedenen Arbeitsplätzen möglich erscheinen, sind die besten verfügbaren Informationen zu Effekten in Bezug auf definierte Partikelgrößenverteilungen aus dem Tierexperiment heranzuziehen.

Sofern Agglomerate vorliegen, wird teilweise vorgeschlagen, abweichend die „Agglomeratdichte“ statt der Stoffdichte zu berücksichtigen: Da die Agglomeratdichte in nur wenigen Fällen bekannt ist, sollte im Allgemeinen - um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der einzelnen Betrachtungen zu gewährleisten -, die Stoffdichte verwendet werden.

Unabhängig hiervon sei darauf hingewiesen, dass die Agglomeratdichte im Vergleich zur Stoffdichte max. bis zu 25 % geringer sein kann. Der Einfluss dieses Unterschiedes auf die Ergebnisse der Berechnung der deponierten

Dosis mit Hilfe der MPPD-Software ist sehr klein.

- **ELR_H/ELR_T**

Das Verhältnis der Eliminationsraten ELR_H/ELR_T für schwer lösliche Stäube wird mit dem Faktor 0,15 erfasst. Bei Partikeln mit mittlerer Löslichkeit verdoppelt sich dieser Faktor auf 0,3, bei noch höherer Löslichkeit wird das Verhältnis der Eliminationsraten nicht berücksichtigt (ELR_H/ELR_T = 1)

Der Faktor für schwer lösliche Substanzen ergibt sich aus der Eliminationshalbwertszeit für granuläre biobeständige Stäube (GBS) im Alveolarbereich von 60 d (Ratte) und 400 d (Mensch). Es lässt sich eine Eliminationsrate (= $\ln 2$ /Eliminationshalbwertszeit) von 0,0116/d für die Ratte und 0,00173/d für den Menschen errechnen (Hartwig, 2012). Diese Berechnungsmethode enthält Ungenauigkeiten, insbesondere bei Stoffen, die nicht den GBS zuzuordnen sind, kann jedoch als konservativer orientierender Maßstab herangezogen werden und scheint besser geeignet zu sein als eine abweichende Berechnung über MPPD.

Bei besser löslichen Stäuben ist neben der mechanischen Ausscheidung mit einer „Clearance“ über Löslichkeit (z. B. auch im sauren Milieu der Lysosomen nach Endozytose) zu berücksichtigen. Allerdings gibt es auch Anhaltspunkte für eine längere Retention von löslichen (Metall-)Partikeln im Alveolarbereich (z. B. bei Proteinbindung). Sofern eine entsprechende Makrophagenclearance erfolgt, kann dies teilweise zu Speziesdifferenzen führen. Aus diesem Grunde wird der Einfluss der unterschiedlichen Eliminationsraten bei höherer Löslichkeit mit geringerem Gewicht (0,3 statt 0,15) berücksichtigt. Bei sehr starker Löslichkeit wird im Standardfall kein Unterschied der Eliminationsraten angenommen.

Eine Angabe, was unter guter oder mittlerer Löslichkeit im Zielgewebe zu verstehen ist, ist derzeit jedoch nicht (etwa anhand von Wasserlöslichkeitsdefinitionen nach ECHA-Guidance) generalisierbar. Zur Festlegung ist die Informationsbasis im Einzelfall einzubeziehen und die Entscheidung ist zu erläutern. So wird zum Beispiel Zinkoxid (relativ niedrige Wasserlöslichkeit von 1,6 mg/l) sehr schnell aus der Lunge eliminiert (Pauluhn et al., 2003), so dass Speziesunterschiede in der Clearance vernachlässigbar werden. Die Halbwertszeiten von Natriumpertechetat (gut wasserlöslich) und Tetraphenylarsoniumpertechetat (mittlere Wasserlöslichkeit) in der Lunge von Freiwilligen unterscheiden sich nicht (Kopunec et al., 1996; Walker et al., 2001).

Aus den oben genannten Faktoren wird ein Faktor HEC/C_T berechnet:

$$HEC/C_T = (AgV_T/AgV_H) \times (NF_H/NF_T) \times (ELR_H/ELR_T) \times (DF_T/DF_H). \quad (1)$$

Daraus folgt für schwer lösliche Stäube:

$$HEC/C_T = 0,008 \times 150 \times 0,15 \times (DF_T/DF_H) = 0,18 \times (DF_T/DF_H), \quad (2)$$

für mittellösliche Stäube:

$$HEC/C_T = 0,008 \times 150 \times 0,3 \times (DF_T/DF_H) = 0,36 \times (DF_T/DF_H) \quad (3)$$

für sehr gut lösliche Stäube:

$$HEC/C_T = 0,008 \times 150 \times (DF_T/DF_H) = 1,2 \times (DF_T/DF_H). \quad (4)$$

(2) Die Anwendung des Interspezies-Extrapolationsfaktors HEC/C_T hat keine Auswirkungen auf die Höhe des Variabilitätsfaktors (Intraspezies- und Interspeziesvariabilität), der (nur) bei nichtkanzerogenen Effekten berücksichtigt wird (siehe auch Abschnitt 6.2).

(3) Das Dosimetriemodell MPPD 2.11 und die Berechnung HEC/C_T ist in folgenden Fällen im Standard nicht anwendbar:

- Bei Partikelgrößen $> 3 \mu m$ sind die Ungenauigkeiten der Modellierung nach praktischen Erfahrungen zu groß, so dass die vorliegende Version des MPPD (2.11) für sie nicht herangezogen werden sollte.

Es liegen Erfahrungswerte für Partikelgrößen $> 3 \mu m$ vor, die sich besser mit früheren MPPD-Versionen (insbesondere MPPD 2.01) decken.

- Wenn tierexperimentelle Daten nicht auf Rattenstudien basieren (sondern z. B. auf Mäuse- oder Hundestudien).

In diesem Fall kann für die Maus das RDDR-Modell der U.S.EPA (1994) herangezogen werden, das (weniger abgesicherte) Depositionen berechnet. Humandaten können weiterhin mit der MPPD- Software berechnet werden.

Für andere Spezies liegen keine geeigneten Dosimetriemodelle vor, die im Standard-falle angewendet werden könnten.

- Wenn deutliche „Overload“-Phänomene für die beobachteten Effekte maßgeblich sind.

In diesem Fall kann zwar der Interspeziesfaktor wie ohne „Overload“ verwendet werden, wenn die Effekte zumindest teilweise auf die spezifische Toxizität der Substanz zurückgeführt werden. Der resultierende Wert enthält jedoch zusätzliche Unsicherheiten. Bei reinen Partikeleffekten (vgl. GBS, granuläre biobeständige Stäube ohne bekannte stoffspezifische Toxizität) sollte keine ERB-Modellierung mit dem MPPD-Modell im „Overload“-Bereich herangezogen werden.

- Wenn beobachtete Effekte eindeutig nicht mit der deponierten oder retinierten Dosis korrelieren.

Treten zum Beispiel Effekte durch Partikel eindeutig nur im tracheobronchialen Bereich der Versuchstiere auf und nicht im Alveolarbereich, obwohl relevante oder gar hohe Deposition auch im Alveolarbereich stattfindet, dann ist die hier gewählte Standardnormalisierung und die gewählte Depositionsfraktion im gesamten unteren Respirationstrakt unangemessen. Für diesen Fall kann in diesem Leitfaden kein Standardverfahren angegeben werden (Vorgehensweise ist im Einzelfall zu begründen).

- Wenn die formale Berechnung mit dem Modell zu einem Gesamtfaktor HEC/C_T von unter 0,05 (Interspezies-Extrapolationsfaktor > 20) führt.

Das hier vorgesehene Abbruchkriterium ist nicht gut durch Daten gestützt. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die einzelnen Annahmen im dosimetrischen Modell, insbesondere in der Normalisierung und im Dosismaß mit erheblichen Unsicherheiten verknüpft sind. Vor diesem Hintergrund wurde eine vorsichtige Herangehensweise gewählt, die sich deutlich anlehnt an

- a) bestehende Extrapolationspraxis bei schwer löslichen Partikeln, und
 b) an der übergreifenden Erkenntnis, dass Tier und Mensch auch bei krebserzeugender Wirkung auch unter Berücksichtigung toxikokinetischer Differenzen vermutlich etwa gleich empfindlich sind.

Für diesen Fall kann in diesem Leitfaden kein Standardverfahren angegeben werden (Vorgehensweise ist im Einzelfall zu begründen).

4.4 Vorgehen bei Vorliegen einer tierexperimentellen Studie mit oraler Applikation

- (1) Wenn keine studienspezifischen Informationen zu einer relevanten körpertgewichtsbezogenen Dosis vorliegen, sondern nur Konzentrationen im Futter oder Wasser berichtet sind, können folgende Standardwerte zur Umrechnung verwendet werden (ECHA, 2012b).

Tabelle 1: Standardwerte für Nahrungsmittel-, Trinkwasserverbrauch und Körpergewicht verschiedener Versuchstierspezies nach EFSA (2010)

Default values for body weights, food and water intake for the calculation of doses in lifetime studies				
Experimental animal	Sex	Body weight (kg)	Food consumption per day ^a (g)	Water consumption per day ^a (ml)
Mouse	Male	0.03	3.6 (120)	5 (167)
	Female	0.025	3.25 (130)	5 (200)
Rat	Male	0.5	20 (40)	25 (50)
	Female	0.35	17.5 (50)	20 (57)
Hamster	Male	0.125	11.5 (92)	15 (120)
	Female	0.110	11.5 (105)	15 (136)

a) In brackets the daily food or water consumption is given in g or ml per kg body weight per day, as appropriate.

- (2) Eine im Tierexperiment applizierte Dosis (Einheit: mg pro kg Körpergewicht und Tag; mg/kg x d) wird in eine humanäquivalente Dosis durch Berücksichtigung eines allometrischen Scalingfaktors transformiert. Im Default wird hierzu die Umrechnung über das allometrische Scaling nach Grundumsatz vorgenommen $[(\text{Körpergewicht}_{\text{Mensch}} / \text{Körpergewicht}_{\text{Tier}})^{0.25}]$. Es ergeben sich gerundet Faktoren von

- Hund, Affe 2
- Ratte 4
- Maus 7

Die Berücksichtigung eines Scalingfaktors bei zugrunde liegender Oralstudie ist kein konservativer Extrapolationsschritt, sondern stellt im Standardfall eine biologisch begründete Datenanpassung dar (vgl. TGD, Abschnitt 4.14.2.4, auch Tabelle 11 (Scalingfaktoren bei Standardgewichten); EPA, (2005a); Kalberlah und Schneider (1998).

(3) Die humanäquivalente Dosis ist im Folgeschritt in eine Luftkonzentration umzurechnen. Differierende pfad-spezifische Resorptionsquoten sind bei einer Pfad-zu-Pfad-Extrapolation zu korrigieren. Allerdings können bestimmte Gründe gegen eine „Pfad-zu-Pfad-Extrapolation“ sprechen, insbesondere:

- ausgeprägter First-Pass-Effekt,
- es sind bei inhalativer Exposition lokale Tumoren im Respirationstrakt zu erwarten (besonders bei lokal wirksamen aber auch persistenten Stoffen sowie Metallverbindungen relevant),
- lokale Tumoren nach oraler Applikation spielen eine bewertungsrelevante Rolle (z. B. Vormagentumoren im Nager),
- es sind deutlich abweichende Organkonzentrationen im kritischen Zielorgan bei Inhalation zu erwarten und bewertungsrelevant (z. B. bei Studien mit Schlundsondenapplikation oft maßgeblich).

Die Grenzen der Pfad-zu-Pfad-Extrapolation wurden z. B. bei der Erarbeitung des ARW-Konzepts im Ausschuss für Gefahrstoffe ausgewiesen (AGS, 2006; 2010).

(4) Ist bei einer Studie mit oraler Applikation keine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation möglich und liegen keine Inhalationsstudien oder Erkenntnisse mit inhalativer Aufnahme des Kanzerogens beim Menschen vor, ist in der Regel keine Risikoquantifizierung möglich (vgl. Abschnitt 8).

4.5 Vorgehen bei Studien mit verkürzter Expositions- und/oder Beobachtungsdauer

(1) Wurde die Exposition vor Experimentende gestoppt (längere Beobachtungszeit nach der Expositionszeit), so ist eine Korrekturrechnung vorzunehmen. Bei einer angenommenen experimentellen Spanne von 100 Wochen bedeutet das zum Beispiel:

tatsächliche Exposition: 70 Wochen lang 50 ppm im Futter, 30 Wochen Nachbeobachtung:

kalkulierte Exposition: $50 \text{ ppm} \times 70 / (30 + 70) = 35 \text{ ppm}$ für die gesamte experimentelle Spanne.

Wenn alle Tiere einer Dosisgruppe vorzeitig sterben, wird die Expositions- und Lebenszeit des langlebigsten Tiers für die Umrechnung zugrunde gelegt.

Quelle: (Gold et al., 2005)

Wenn eine Expositionsdauer von ca. 100 Wochen im Tierversuch in ein Humanäquivalent umgerechnet wird, übersteigt dieses Äquivalent die anteilige Lebensarbeitszeit von ca. 40 Jahren. Auch wenn in weiteren Schritten von Lebenszeitexposition auf Exposition über Lebensarbeitsdauer rückgerechnet wird, stellt es also einen konservativen Ansatz dar, die Beobachtungen nach dieser längeren Expositionsspanne für die Quantifizierungen zu Grunde zu legen.

- (2) Ist die Experimentspanne kleiner als die Lebensspanne, erfolgt in der Regel eine weitere Korrektur von Experimentspanne auf Lebensspanne mit Korrekturfaktor f_2 , mit $f = \text{Experimentspanne} / \text{Standard-Lebensspanne}$ (Bsp. Experiment nach 100 w beendet, Standard-Lebensspanne 104 w: Korrekturfaktor = $(100/104)^2 = 0,92$). Als Standard-Lebensspannen werden angenommen: Maus, Ratte, Hamster: zwei Jahre, Hund: elf Jahre, Affe (Macaca): 20 Jahre

Auch Dybing et al. (1997) wählen bei ihrem T25-Konzept einen entsprechenden Ansatz (siehe auch Abschnitt 0 (3)):

Verkürzte Exposition (w_1) gegenüber der Gesamtversuchsdauer (w_2 Wochen):

Korrekturfaktor $f = w_1/w_2$

Verkürztes Experiment (w_1) gegenüber Gesamtlebensspanne (w_2 Wochen):
Korrekturfaktor $f = (w_1/w_2)^2$

Bei dieser „Standard-Lebensspanne“ handelt es sich um eine wenig konservative Konvention. Abweichend von diesem Standard kann es insbesondere bei Ratten mit Lungentumoren erforderlich sein, eine verlängerte Lebensdauer anzunehmen. Bei der Ratte treten expositionsbedingte Lungentumoren vor allem im Alter von mehr als zwei Jahren auf. Die Spontanrate für Lungentumoren ist bei Ratten niedrig, nach 2,5 Jahren um 1 bis 2 % stammesabhängig etwas höher oder noch niedriger. Die Beobachtungszeit sollte für die quantitative Risikoabschätzung dort unbedingt mehr als zwei Jahre betragen. So heißt es bei McConnell und Swenberg (1994): „Following the 24-mo exposure period, the animals were held for lifetime observation (until ~20 % survived)“. Dies impliziert, dass 24 Monate keine Lebenszeit-Beobachtung sind, dass aber aus pragmatischen Gründen ein bestimmtes Kriterium (hier 20 % Überlebensquote) zur Definition der „Lebenszeit“ (länger als 24 Monate) verwendet werden kann.

- (3) Im Falle einer Absenkung der Expositionskonzentration während des Versuchs wird in der Regel das zeitgewichtete Mittel für die Expositionshöhe herangezogen.

Der einfache Ansatz eines kumulativen Dosismaßes über die gesamte Lebenszeitspanne (nach Druckrey, siehe unten) berücksichtigt nicht, dass ein krebserzeugender Stoff spezifisch eine oder mehrere Stufen der Kanzerogenese auszulösen vermag. Wenn ein frühes Stadium der Kanzerogenese be-

troffen ist, sind Expositionen am Anfang des Lebens besonders kritisch. Persistierende Substanzen können auch nach einem frühen Abbruch der Behandlung eine anhaltende innere Belastung aufrechterhalten.

Die "Guidelines for Carcinogen Risk Assessment" (2005) der U.S.EPA geben zu bedenken¹⁷: „For chronic exposure studies, the cumulative exposure or dose administered often is expressed as an average over the duration of the study, as one consistent dose metric. This approach implies that a higher dose administered over a short duration is equivalent to a commensurately lower dose administered over a longer duration. Uncertainty usually increases as the duration becomes shorter relative to the averaging duration or the intermittent doses become more intense than the averaged dose. Moreover, doses during any specific susceptible or refractory period would not be equivalent to doses at other times. For these reasons, cumulative exposure or potential dose may be replaced by more appropriate dose metric when indicated by the data.“

Zum Multistage- und Moolgavkar-Modell gibt es beispielsweise mathematische Anpassungsvorschläge für intermittierende und Kurzzeit-Expositionen in beliebigen Lebensabschnitten (Chen et al., 1988; Crump und Howe, 1984; Yamasaki, 1988). Diese erscheinen aber zu komplex für die routinemäßige Anwendung.

Nach der Druckrey'schen Regel ist die Tumorgenität das Ergebnis einer im Laufe des Lebens einwirkenden Gesamtdosis ($d \times t = \text{const.}$). Diese Beschreibung hat für viele gentoxische Stoffe Gültigkeit. Sie berücksichtigt allerdings keine Depoteffekte, d. h. konstante Einwirkungen schwerlöslicher oder anderweitig biopersistenter Stoffe nach Inhalation oder Injektion (wie z. B. Metallverbindungen, Asbest, Holzstaub). Die Druckrey'sche Regel kann auch die Spätfolgen kurzfristig einwirkender hoher, gewebsschädigender Dosen unterschätzen, etwa weil gesteigerte Zellproliferationsraten die Empfindlichkeit der Zielgewebe erhöhen, gentoxische Läsionen fixiert und Einwanderung von Stammzellen in Zielgewebe begünstigt werden. Die Druckrey'sche Regel ist jedoch die Grundlage der linearen Dosisextrapolation und auch der üblichen Zeitextrapolation.

Literatur: Chen et al. (1988); Yamasaki (1988); Crump und Howe (1984); Dybing et al. (1997)

- (4) Experimente, bei denen die Expositionszeit weniger als die Hälfte der Standard-Lebensspanne dauern, sind für eine Risikoquantifizierung nicht geeignet. Die Beobachtungsdauer in einem Versuch mit Mäusen sollte in der Regel nicht unter 18 Monaten liegen, in einem Versuch mit Ratten nicht unter zwei Jahren.**

In grober Annäherung entspricht die Hälfte der Standard-Lebensspanne etwa dem Verhältnis zwischen Lebensdauer und Lebensarbeitszeit beim Menschen. Damit ist z. B. eine Expositionsdauer von 1 Jahr (Ratte) in der Regel ausreichend, um die entsprechenden Tumorbefunde quantitativ verwerten zu können. Ist jedoch die Nachbeobachtungszeit kurz, sind relevante Risikounterschätzungen zu befürchten.

¹⁷ (<http://www.epa.gov/IRIS/cancer032505.pdf>)

4.6 Normierung der täglichen Expositionsdauer

- (1) Für die Exposition am Arbeitsplatz gelten folgende Standardannahmen: Expositionsdauer während des Arbeitslebens: 40 Jahre, Dauer des Arbeitstags: acht Stunden, Wochenarbeitszeit: 5 d, Jahresarbeitszeit: 48 Wochen; Körpergewicht: 70 kg, Atemvolumen: 10 m³/Arbeitstag (8 h). Eine Umrechnung vorliegender abweichender Expositionsmuster auf diese Standardannahmen erfolgt in der Regel linear. Liegen Erkenntnisse aus der Allgemeinbevölkerung vor, so werden bei dieser, wenn im Einzelnen nicht anders angegeben, folgende Expositionsparameter unterstellt: Expositionsdauer: 75 Jahre, Körpergewicht: 70 kg, Nahrungsaufnahme/Tag: 1,4 kg, Wasseraufnahme/Tag: zwei Liter, Atemvolumen: 20 m³/Tag (24 h).

Zur Umrechnung auf Basis des Tierexperiments ist darauf zu achten, dass keine Doppelberechnung erfolgt: Nach Abschnitt 4.2 (1) erfolgt bereits eine Umrechnung von 6h/d (Ruhebedingungen, Tierexperiment) auf 8h/d (leichte Aktivität; Arbeitsplatz) über einen Faktor Zwei.

- (2) Bei Extrapolation vom Tierexperiment auf den Menschen ist in der Regel die experimentelle Expositionsdauer (pro Tag, pro Woche) angegeben und wird linear auf die oben genannte Zeitdauer (berufliche Exposition) umgerechnet.

Dieser Ansatz geht von der biologischen Modellannahme aus, dass die kumulative Dosis ($c \times t$) einer Einwirkung das Risiko bestimmende Dosismaß darstellt. Dieses Vorgehen wird (für den Standardfall) gewählt, obwohl bekannt ist, dass es sich hier meist um einen konservativen Vereinfachungsschritt handelt. Die Parameter wurden in ihrer Höhe vom Technical Guidance Document der EU übernommen (vgl. dort Abschnitt 4.14.2.5 und Tabelle 12).

5 Extrapolation auf niedrigere Risikohöhen

5.1 Festlegung des Vorgehens nach dem Wirkprinzip

- (1) Wurde nach den Erkenntnissen in Abschnitt 2 ein im Wesentlichen durch die direkte Gentoxizität determiniertes Wirkprinzip für die Kanzerogenese festgestellt, so erfolgt im Standardfall eine lineare Extrapolation.

Eine lineare Extrapolation ist im aktuellen Kontext nicht wissenschaftlich abzusichern und entspricht einer konservativen Konvention. Auch bei direkter Gentoxizität ist es bei einzelnen Stoffen möglich, dass sublineare Verläufe bei sehr niedrigen Expositionshöhen vorliegen, wobei in der Regel die Datenlage nicht ausreicht, um die Sublinearität näher zu beschreiben oder die Substanzen, bei denen eine solche Sublinearität bei gleichzeitiger Gentoxizität gerechtfertigt anzunehmen wäre, zu benennen. Deshalb erfolgt bei entsprechend limitierter Datenlage eine lineare Extrapolation.

- (2) Wurde nach den Erkenntnissen in Abschnitt 2 festgestellt, dass das Wirkprinzip alleine durch nichtgentoxische Ereignisse geprägt ist und kann für den oder die bestimmenden Parameter eine Dosis-Wirkungs-

beziehung mit einer Wirkschwelle ermittelt werden, so ist diese zur Ableitung heranzuziehen.

Zur Abgrenzung zwischen „keiner“ Gentoxizität und „nachgeordneter“ Gentoxizität vgl. Abschnitt 2.4.

- (3) Ist kein Wirkprinzip bekannt oder ausreichend gesichert, erfolgt im Standardfall eine lineare Extrapolation.**

In vielen Fällen dürften in der Realität sublineare Verläufe bei sehr niedrigen Expositionshöhen vorliegen, wobei jedoch oft nicht mit genügender Sicherheit angegeben werden kann, ab welcher Konzentration das Risiko überproportional ansteigt („Knickstelle“ in hier gewählter Approximationsmethode), so dass bei entsprechend limitierter Datenlage ebenfalls eine lineare Extrapolation erfolgt.

- (4) In Fällen, in denen das Wirkprinzip zwar im Wesentlichen bekannt ist, jedoch a) eine direkte Gentoxizität keine dominierende Bedeutung besitzt, b) keine eindeutige Wirkschwelle für die Kanzerogenität vorliegt oder c) eine Schwelle aufgrund der Datenlage nicht quantifiziert werden kann, wird in der Regel ein sublinearer Dosis-Wirkungs-Verlauf in den Niedrigrisikobereich unterstellt.**

Es wird jedoch linear extrapoliert, wenn keine Daten vorliegen, die es ermöglichen, die Sublinearität abzuschätzen (wenn also unklar ist, in welchem Konzentrationsbereich das Steigungsmaß für das Krebserrkrankungsrisiko zunimmt).

Zum Begriff der „Wirkschwelle“ sind die Ausführungen im Abschnitt 2.6 zu beachten. Grundsätzlich ist ein NOAEL für kanzerogene Effekte (keine beobachtete signifikant erhöhte Inzidenz gegenüber Hintergrund) quantitativ nicht mit einer Schwelle gleichzusetzen.

- (5) In Zweifelsfällen über die Zuordnung zu (1) bis (4) ist über parallele Risikoquantifizierungen nach verschiedenen Methoden (vgl. Abschnitt 5.2) zu prüfen, ob sich Unterschiede für die Ergebnisse ergeben und wie relevant die Festlegung auf ein Wirkprinzip tatsächlich ist. Ggf. ist bei nahe zusammenliegenden Dosis-Risikoverläufen eine Entscheidung für ein vorherrschendes Wirkprinzip nicht notwendig, um trotzdem eine Risikoquantifizierung ohne relevanten Fehler vorzunehmen. Die Unsicherheit in der Risikoquantifizierung ist zu dokumentieren. Für den Fall, dass die verschiedenen Risikoquantifizierungen zwar für Expositionen mit erhöhtem Risiko noch zu vergleichbaren Risikokonzentrationen führen (z. B. bei zusätzlichen Lebenszeitrissen bis in den Promillebereich), jedoch bei niedrigeren Risiken gravierende Abweichungen auftreten, ist der Gültigkeitsbereich entsprechender Expositions-Risikoverläufe abzugrenzen.**

- (6) Eine Risikoextrapolation in den Niedrigrisikobereich unter Verwendung derjenigen Modellfunktion, die für den experimentellen Bereich die beste Anpassung an die Daten gezeigt hat, ist in der Regel kein geeignetes Vorgehen. Es ist z. B. möglich, dass im experimentellen Bereich Supralinearität vorliegt, jedoch Sublinearität im Niedrigrisikobereich.**

Diese Aussage widerspricht der in Abschnitt 3.2 (3) und 5.2 (2) eingeführten Konvention, die Benchmarkmethode bei belegter Sublinearität als Ersatz für

das linearisierte Multistage-Modell als mechanistisch begründet für den experimentellen Bereich und den Niedrigrisikobereich zu verwenden. Diese Modellierung wird dort jedoch deshalb für die Extrapolation herangezogen, weil sie in einfacher Form eine Sublinearität beschreibt. Es ist jedoch nicht zu schlussfolgern, dass mit diesem Vorgehen die „richtige“ Steigung im Niedrigrisikobereich gefunden wird.

5.2 Extrapolation auf niedrigere Risikohöhen bei nichtlinearem Verlauf

- (1) Bei einer Informationslage entsprechend Abschnitt 5.1 (4), 1. Absatz, ist mit hinreichender Wahrscheinlichkeit ein nichtlinearer Expositions-Wirkungsverlauf anzunehmen. In diesem Fall wird eine plausible Festsetzung für diese nichtlineare Funktion vorgenommen.
- (2) Ist die Datenlage hinreichend qualifiziert, dass das Benchmarkverfahren eingesetzt werden kann, dann wird unterstellt, dass die Benchmarkmodellierung auch die Nichtlinearität in dem Risikobereich $\geq 1:1.000$ ausreichend genau abbildet. Dies auch dann, wenn der allgemeine methodische Gültigkeitsbereich nur den experimentellen Bereich der Risiken größer z. B. 1 % oder 5 % abdeckt. Zwischen der so ermittelten $BMD_{0,1}$ (1:1.000) und dem Ursprung oder Hintergrundniveau wird linear extrapoliert.

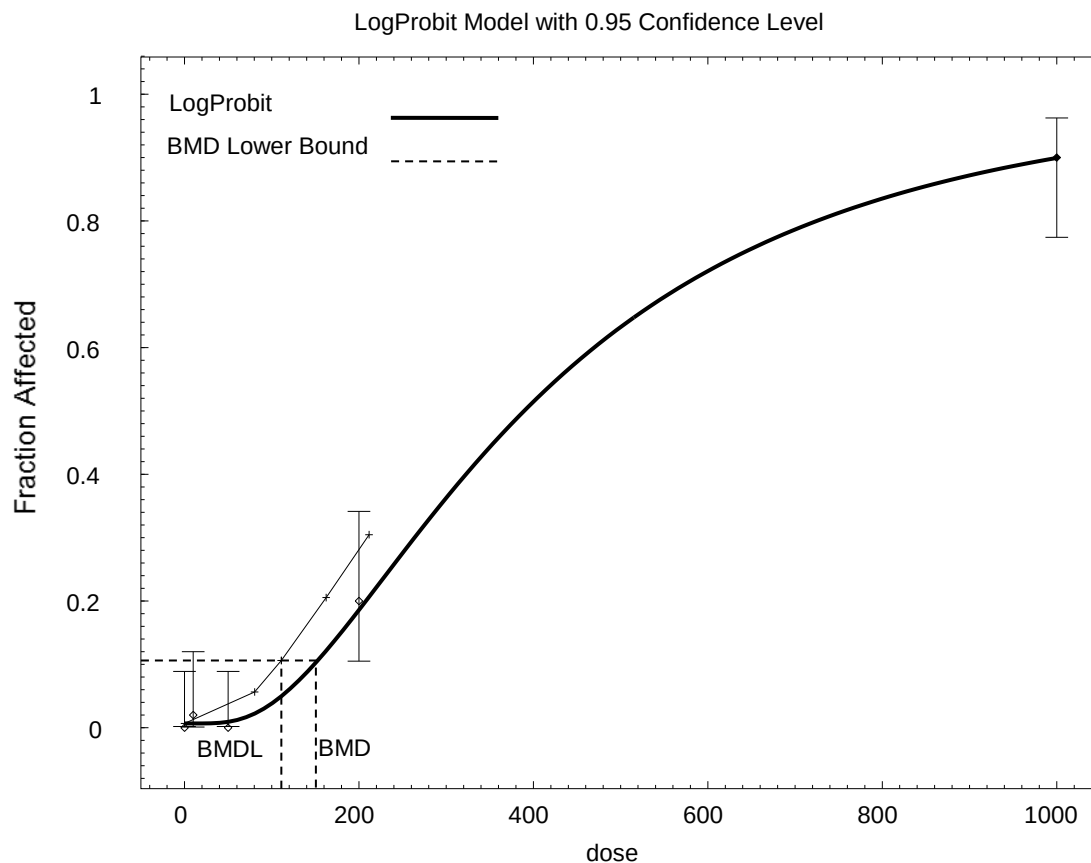
Der Bezug zur BMD statt zur BMDL ist deshalb gerechtfertigt, weil a) es sich bei der Orientierung an der BMD um die Schätzung mit der höchsten Wahrscheinlichkeit handelt (maximum likelihood), b) nach Abschnitt 5.1 (4) zusätzliche inhaltliche Gründe vorliegen müssen, die einen nichtlinearen Verlauf stützen, so dass Modellierungen, die über die BMDL mathematisch als möglich angesehen werden müssten, aus diesen inhaltlichen (z. B. mechanistischen) Gründen als unwahrscheinlich angesehen werden und c) aufgrund der Qualitätskriterien Benchmarkmodellierungen nur dann als adäquat angesehen werden, wenn die Unterschiede zwischen BMD und BMDL gering sind. Wird also eine BMD statt einer BMDL zugrunde gelegt, ist so nicht mit einer relevanten Risikounterschätzung zu rechnen (selbst wenn „in Wirklichkeit“ die BMDL das Risiko korrekter widerspiegeln sollte). Ferner ergibt dieses Vorgehen eine methodische Kontinuität zur T25, in die ebenfalls keinen Vertrauensbereich eingerechnet wird.

Die folgenden Beispiele (Fall A, B) zeigen eine Abgrenzung zwischen einem Fall mit Nichtlinearität (Fall A) und Linearität (Fall B). In Fall A wären zusätzliche mechanistische Hinweise erforderlich, die die Nichtlinearität stützen. Können diese nicht gegeben werden, stellt die BMD_{10} den POD dar, unterhalb dessen eine lineare Extrapolation erfolgen würde.

FALL A: Gute Datenlage verweist auf nichtlineare Verhältnisse

Konzentration (mg/m ³)	Anzahl Tiere	Anzahl Tumoren	Kommentar:
0	50	0	Verlauf spricht für eine deutliche Nichtlinearität; gute Datenlage; z. B. mechanistische Hinweise auf Nichtlinearität
10	50	1	
50	50	0	
200	50	10	
1000	50	45	

Ergebnis, graphisch:



09:06 02/21 2013

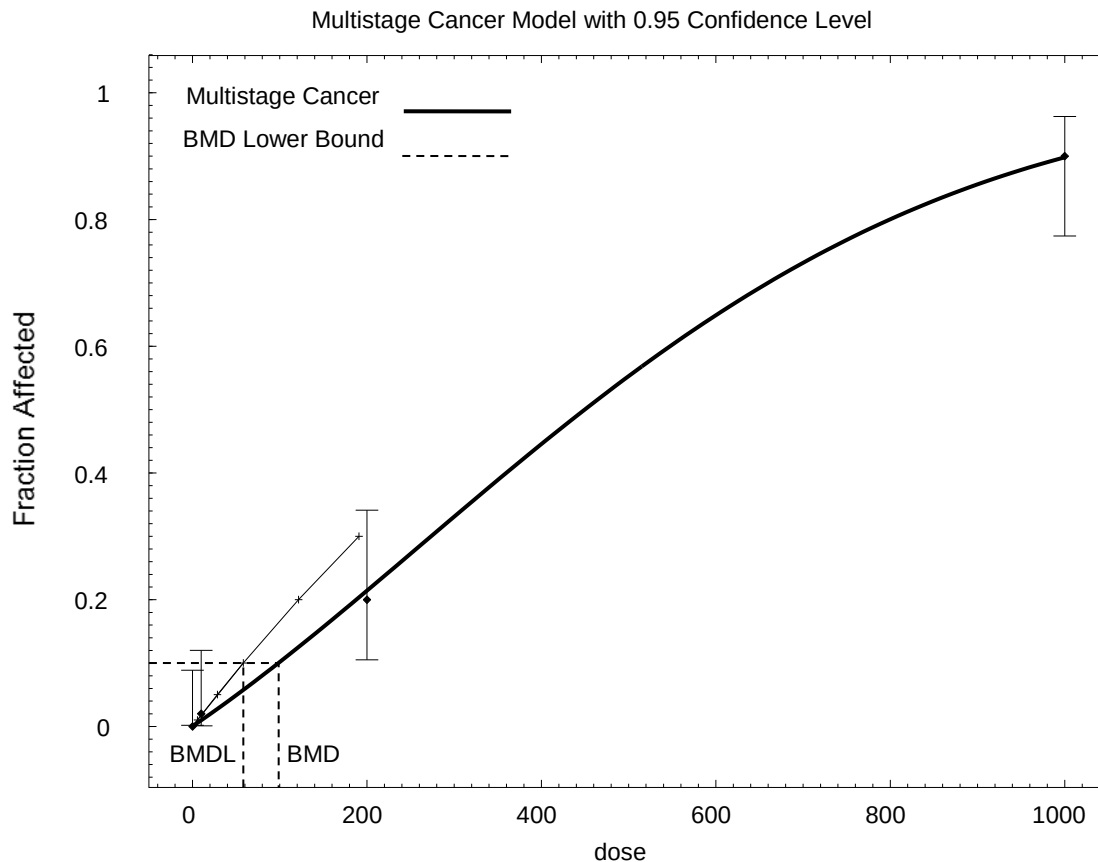
Ergebnis in Zahlen, Erläuterung:

Modell	BMD ₁₀	BMDL ₁₀	BMDL _{0,1} = 1 Promille	BMD _{0,1} = 1 Promille	T25	T25/250 = 1 Promille
	151	111	22	40	235	0,94
Kommentar 1:	Unterschied 40/0,94 zeigt, dass BMD (1 Promille) deutlich geringeres Risiko ausweist als der bei dieser Datenlage nicht geeignete T25-Ansatz			40	↔	0,94
Kommentar 2:	Der geringer Unterschied zwischen 151 und 111 (bzw. 40 und 22) zeigt, dass kein relevanter Unterschied zwischen BMD und BMDL bei guter Datenlage besteht					
Kommentar 3:	Es wurde mit log Probit modelliert. Aufgrund des niedrigsten AIC-Wertes (AIC=100,87) wurde dieses Modell ausgewählt.					

FALL B: Mittlere Datenlage lässt nichtlineare oder lineare Verhältnisse zu

Konzentration (mg/m ³)	Anzahl Tiere	Anzahl Tumoren	Kommentar:
0	50	0	Verlauf schließt Nicht-linearität nicht aus, doch auch Linearität möglich; mittlere Datenlage (Kriterien nach Leitfa- den 3.1 erfüllt)
10	50	1	
200	50	10	
1000	50	45	

Ergebnis, graphisch:



09:28 02/21 2013

Ergebnis in Zahlen, Erläuterung:

Modell	BMD ₁₀	BMDL ₁₀	BMDL _{0,1} = 1 Promille	BMD _{0,1} = 1 Promille	T25	<u>Linear:</u> T25/250= 1Promille
	99	58	0,56	1,1	231	0,92
Kommentar 1:	Unterschied 0,92/1,1 zeigt, dass BMDL (1 Promille) fast identisches Risiko ausweist wie T25-Ansatz, da Linearität möglich (siehe Graphik)			1,1	↔	0,92
Kommentar 2:	Der Unterschied zwischen BMD und BMDL ist nicht erheblich					
Kommentar 3:	Es wurde mit Multistage (2 Freiheitsgrade) modelliert. Aufgrund des niedrigsten AIC-Wertes (AIC=98,86) wurde dieses Modell ausgewählt. Hinweis: Aufgrund der Anmerkung in Abschnitt 3.3 (1), dass das „Quantal-linear“-Modell nicht verwendet werden soll, wurde dieses hier ausgeschlossen.					

(3) Wurde die T25 als POD für das Krebsgeschehen herangezogen, dann wird für den Fall begründeter Nichtlinearität vorausgesetzt, dass eine nichtkanzerogene Wirkung als Verstärkungsmechanismus (z. B. Reizung im Respirationstrakt, Zytotoxizität in der Niere) zum Krebsgeschehen in höherer Dosierung maßgeblich beiträgt und quantitativ beschrieben werden kann. Die Ermittlung des anzunehmenden Expositions-Risiko-Verlaufs erfolgt dann in vier Schritten.

- **Schritt 1:** Für die für sich nicht kanzerogene verstärkende Wirkung wird eine humanäquivalente Wirkschwelle (TC*; als Konzentration in der Luft) ermittelt, wobei die üblichen Extrapolationsfaktoren berücksichtigt werden.

Die Extrapolation nichtkanzerogener Wirkungsdaten werden nach dem AGW-Konzept durchgeführt (AGS, 2006; 2010).

- **Schritt 2:** Ausgehend von der normalisierten und als Humanäquivalent umgerechneten T25 (hT25) wird linear zum Ursprung oder Hintergrundniveau das Krebsrisiko 10^{-p} zur Konzentration TC* berechnet.
- **Schritt 3:** Der Konzentration TC* wird dann pragmatisch ein zehnfach geringeres Krebsrisiko (eine Größenordnung: $10^{-(p-1)}$) als nach linearer Extrapolation zugewiesen.
- **Schritt 4:** Schließlich wird von dem Punkt „TC* und $10^{-(p-1)}$ “ jeweils linear einerseits hoch zur hT25 und andererseits herunter zum Ursprung (oder zum Hintergrundniveau) extrapoliert. Anhand des so approximierten sublinearen Expositions-Risikoverlaufs kann das nominelle Risiko für jeden Punkt zwischen dem Ursprung (oder Hintergrundniveau) und der hT25 ermittelt werden, wobei die Knickstelle der Funktion bei der extrapolierten Wirkschwelle (TC*) für den Beginn des Verstärkungsmechanismus steht.

Mit dieser Vorgehensweise entsprechend einem „hockey-Stick“-Verlauf wird Nichtwissen überbrückt. Denn in der Regel ist zwar bekannt, wann ein nichtlinearer Verlauf für die Expositions-Risikobeziehung zu unterstellen ist, weitere Parameter, die die Nichtlinearität des Krebsgeschehens quantitativ beschreiben könnten, sind jedoch häufig nicht bekannt. Der unbekannte Grad des „Durchhängens“ der sublinearen Funktion wird durch einen Abschlagsfaktor an der extrapolierten Schwelle der Wirkungsverstärkung ersetzt.

Die folgende Abbildung 2 zeigt prinzipiell die oben genannten Schritte in dem Fall, dass für das Krebsgeschehen eine hT25 vorliegt, einschließlich genügender Daten, um für einen Verstärkermechanismus eine Wirkschwelle (TC) zu ermitteln (Erläuterung siehe Text):*

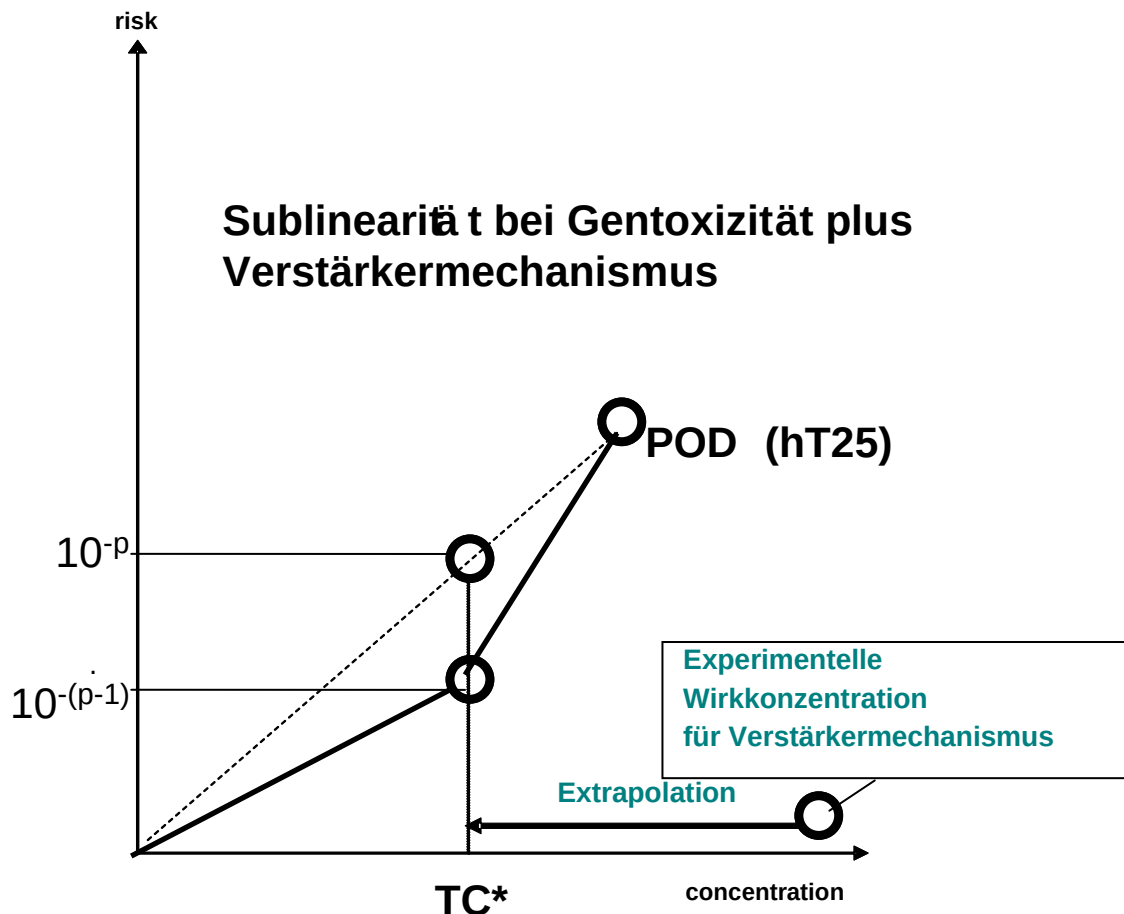


Abbildung 2: Prinzipielle Darstellung zur Approximation einer sublinearen Expositions-Risiko-Beziehung durch eine Knickfunktion (Erläuterungen siehe Text)

Für die Berechnung der T25 sind zuvor die in den Abschnitten 0, 4.2 und 4.5 beschriebenen erforderlichen Normierungen vorzunehmen.

Ein Beispiel zur Berechnung ist der Literatur zu entnehmen¹⁸.

5.3 Extrapolation bei angenommenem Schwellenphänomen

- (1) Wird eine Mindestdosis oder Wirkschwelle für die Kanzerogenese angenommen (Abschnitt 5.1 (2)), so ist die Schwellendosis auf Basis vorliegender experimenteller Daten unter Einschluss bestimmter Extrapolationsfaktoren zu quantifizieren. Es wird vorausgesetzt, dass in diesem Falle weder direkte Gentoxizität noch andere Wirkprinzipien ohne Schwelle eine Rolle spielen.

¹⁸ <http://www.baua.de/cae/servlet/contentblob/894336/publicationFile/56474/910-trichloethen.pdf>

- (2) Für die Festlegung der Schwellendosis sind besonders sorgfältig gerade auch frühe Anzeichen (Indikatoren) der entsprechenden relevanten kritischen Veränderung zu erfassen. Z. B. wären bei krebserrelevanter Nephrotoxizität auch erste Frühschäden in der Niere einzubeziehen, die z. B. durch entsprechende Eiweißausscheidungen angezeigt werden. Für diese selbst nicht krebserzeugende, jedoch für die Krebsentstehung als maßgeblich angesehene Wirkung sind Dosis-Wirkungsbeziehung, LOAEL und/oder NOAEL zu ermitteln.
- (3) Liegen keine differenzierten Studienbefunde zu frühen Schädigungen vor, die als maßgeblich für die krebserzeugende Wirkung angesehen werden, kann dies über konservative Extrapolationsfaktoren ausgeglichen werden. In diesem Sinne erfordert die Festlegung z. B. einer Reizschwelle für einen nicht krebserzeugenden Stoff niedrigere Extrapolationsfaktoren als die Festlegung einer Reizschwelle für einen Stoff, bei dem sie ein wichtiger Parameter für das Wirkprinzip des Krebses darstellt.
- (4) Aus diesem Grunde wird neben den üblichen Extrapolationsfaktoren ein zusätzlicher Faktor von in der Regel 10 berücksichtigt. Vor dem Hintergrund des möglichen Folgeeffekts Krebs soll die Wirkschwelle so besonders sicher angegeben oder unterschritten werden. Nach der Terminologie in Abschnitt 5.2 liegt damit diese konservative Wirkschwelle bei $TC^*/10$, wobei TC^* sich hier nicht auf krebserverstärkende sondern auf krebserauslösende Wirkungen bezieht.

Extrapolationen zur Berechnung von TC^ verlaufen entsprechend der AGW-Methodik (AGS, 2010).*

Versteht man den „üblichen“ NOAEL als einen Wert, der durchaus noch mit einem Effektniveau von 5 % verbunden sein kann (auch wenn im experimentellen System keine Wirkung mehr beobachtet wird), so wird über diesen Faktor 10 ein deutlich kleineres Effektniveau mit dem resultierenden NAEL zu verbinden sein (im Beispiel: Effektniveau 0,5 %).

Das Vorgehen deckt sich mit dem Verständnis der einzelnen Extrapolationsfaktoren als bestimmtes Perzentil einer Verteilung (z. B. 90-Perzentil beim Intraspeziesfaktor): die Wahl eines zusätzlichen Extrapolationsfaktors ist gleichbedeutend mit der Erhöhung z. B. des Intraspeziesfaktors zum Einschluss eines höheren Perzentils (z. B. 95-Perzentil) verschiedener Empfindlichkeiten, wird aber pauschal einbezogen (nicht auf einen Einzelfaktor wie Intraspeziesfaktor oder Interspeziesvariabilitätsfaktor oder Zeitfaktor bezogen, sondern auf Gesamtverteilung, i. e. multiplizierte Einzelfaktoren).

In einzelnen Fällen kann es sein, dass der Faktor 10 nicht oder nicht im vollem Umfang erforderlich ist, weil die betrachtete Expositionshöhe bei TC^ in Verbindung mit der dabei anzunehmenden Wirkstärke bereits eine hohe Sicherheit vor adversen Effekten bietet. In diesem Fall kann (mit ausdrücklicher Begründung) ein kleinerer Faktor zur Ermittlung der konservativen Wirkschwelle herangezogen oder sogar auf einen solchen zusätzlichen Faktor gänzlich verzichtet werden.*

- (5) Für die Extrapolation der anzunehmenden Wirkschwelle wird in Verbindung mit dem Benchmarkverfahren für Krebsrisiken der Risikoverlauf

entlang der modellierten Funktion (als BMD) bis zum Risiko 1 % (Benchmark-Response ein Prozent) berücksichtigt. Hierbei wird vorausgesetzt, dass die Qualitätsmaßstäbe zur Anwendung des Benchmarkverfahrens eingehalten sind (vgl. Abschnitt 3.3) und mechanistische Erkenntnisse dem modellierten Verlauf der Expositions-Risiko-Beziehung nicht widersprechen. Ein Risiko „Null“ wird dann pragmatisch bei einer $BMD_{01/10}$ (entsprechend einem Benchmark-Response von einer Promille) angenommen.

Für die Quantifizierung der Expositions-Risiko-Beziehung im Bereich oberhalb der angenommenen Wirkschwelle erfolgt demnach im vorliegenden Leitfaden nur dann eine Vorgabe, wenn eine Benchmarkmodellierung erfolgte. Liegt keine Benchmarkmodellierung vor, wird die Wirkschwelle nach Abschnitt 5.3 (4) berechnet, jedoch keine allgemeine Aussage zum Verlauf der Expositions-Risiko-Beziehung oberhalb dieser Wirkschwelle gemacht (ggf. ist eine Einzelfallbetrachtung erforderlich).

Für den Fall, dass das Krebsgeschehen qualifiziert in einer Benchmarkmodellierung abgebildet werden kann, ergibt sich folgende Darstellung für das Extrapolationsverfahren. Die errechnete Wirkschwelle ($BMD_{01/10}$) ist vor ihrer regulatorischen Anwendung auf ein Humanäquivalent (Arbeitsplatzszenario) umzurechnen.

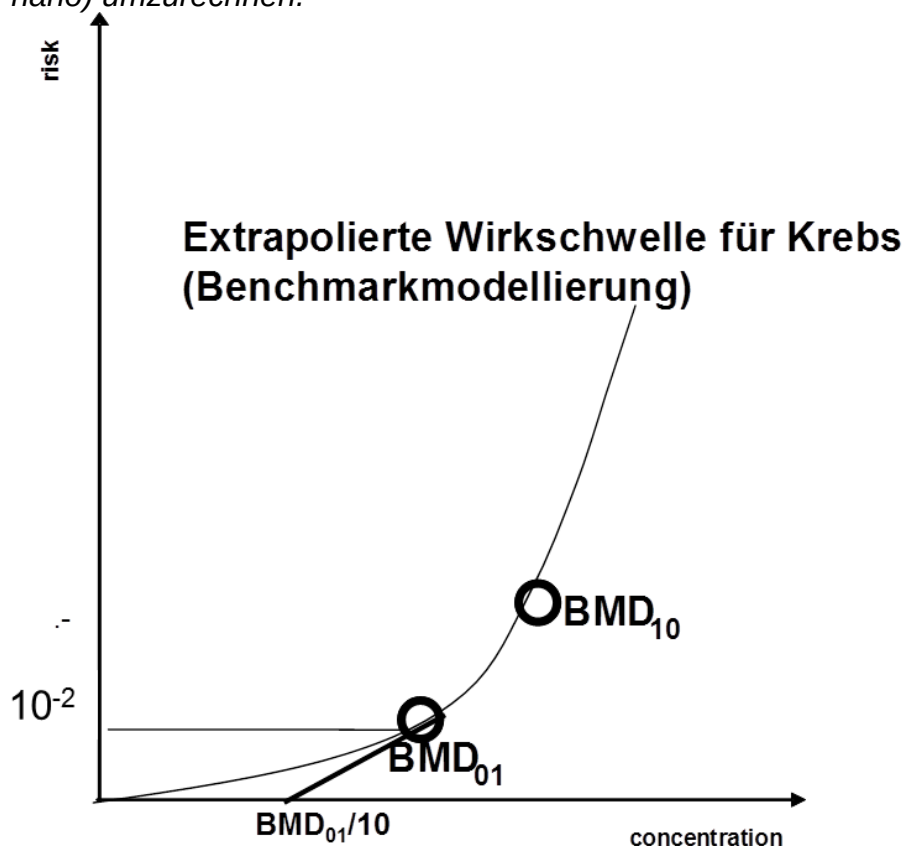


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Vorgehens bei Festlegung einer Wirk-

schwelle für Kanzerogene bei Vorliegen einer qualifizierten Benchmarkmodellierung mit gegebener BMD₀₁

6 Regulatorisch-toxikologische Relevanz

Die Festlegung von Zäsurpunkten (der Höhe des Toleranz- oder Akzeptanzrisikos) und der Maßnahmen bei deren Einhaltung oder Überschreitung sind Entscheidungen des Risikomanagements (vgl. Risikokonzept des AGS¹⁹). Diese sind in einem übergeordneten Zusammenhang (außerhalb dieses Leitfadens) zu treffen, müssen aber auch wissenschaftliche Erkenntnisse beachten. Die regulatorisch-toxikologischen Bezüge einzelner Elemente (i. W. bestehend aus dem vorliegenden Leitfaden und dem in der BekGS 901 dargestellten AGW-Konzept) des Gesamtkonzepts zueinander sowie einzelne relevante Punkte (z. B. endogene Belastungen, Expositionsspitzen) sind in diesem Abschnitt 6 dokumentiert.

6.1 Toleranz- und Akzeptanzkonzentrationen

- (1) Auf Basis der Expositions-Risiko-Beziehung werden in der Regel den Zäsurpunkten Toleranzrisiko (nominelles Risiko von 4:1.000) und Akzeptanzrisiko (4:10.000 bis 2013 und 4:100.000 ab 2013, spätestens jedoch ab 2018) korrespondierende Toleranz- und Akzeptanzkonzentrationen zugerechnet. In Sonderfällen können Toleranz- und/oder Akzeptanzkonzentration andere Risikohöhen zugeordnet sein:
- Sonderfall 1: Ein nach der Methodik der BekGS 901 abgeleiteter gesundheitsbasierter Grenzwert für einen nichtkanzerogenen Effekt eines krebserzeugenden Stoffes („AGW-analoger Wert“, vgl. 6.2 (1)) ist niedriger als die nach dem vorliegenden Leitfaden für den krebserzeugenden Effekt abgeleitete Toleranzkonzentration. In diesem Fall wird die Konzentration für den nichtkanzerogenen Effekt als Toleranzkonzentration ausgewiesen (vgl. Abschnitt 6.2).
 - Sonderfall 2: Handelt es sich um einen krebserzeugenden Stoff, der zugleich endogen gebildet wird, kann eine abweichende Akzeptanzkonzentration ermittelt werden, die mit einem anderen Risiko verbunden ist als das oben genannte Akzeptanzrisiko (vgl. Abschnitt 6.3).
 - Sonderfall 3: Sind die Mindestkriterien für die Krebsrisikoquantifizierung nicht erfüllt, können Punktschätzungen einen übermäßig spekulativen Charakter erhalten (vgl. Abschnitt 8.7).

6.2 Ableitung eines Vergleichswerts nach der Methodik der BekGS 901

- (1) Neben einer Risikoquantifizierung nach ERB-Konzept für krebserzeu-

¹⁹ http://www.baua.de/de/Publikationen/Broschueren/A82.html;jsessionid=1773F9392ED3CFCA0458EE7BD9259DB9.1_cid380

gende Wirkung erfolgt für Kanzerogene zu Vergleichszwecken regelmäßig auch die Ermittlung eines Wertes zum Schutz vor nichtkanzerogenen Wirkungen. Dieser Vergleichswert wird im ERB-Begründungstext als „AGW-analoger Wert“²⁰ bezeichnet, um auszudrücken, dass er für den kritischsten nicht krebserzeugenden toxikologischen Endpunkt nach der Methodik des entsprechenden AGW-Konzepts (AGS, 2010) für den o. g. Vergleichszweck ermittelt wurde. Handelt es sich um Partikel mit lokaler Wirkung auf den Atemtrakt, so wird das AGW-Konzept durch die Methodik zu „humanäquivalenten Konzentrationen“ (HEC) ergänzt.

Das HEC-Konzept wurde in Abschnitt 4.3 im Rahmen der Ableitung krebserzeugender Wirkungen dargestellt. Es ist auch für nichtkanzerogene Effekte im unteren Atemtrakt (Tracheobronchialbereich (TB) und pulmonaler Bereich (PU)) einsetzbar. Es gelten die gleichen Defaultannahmen wie für krebserzeugende Wirkung. Es ist jedoch zu erwarten, dass Abweichungen vom Default eher begründet und zu vertreten sind. Z. B. können Wirkungen leichter nur dem PU- oder nur dem TB-Bereich allein zugeordnet werden (besser begründete Abweichung in der Normalisierung) oder es kann klarer unterscheidbar sein, ob die deponierte oder die retinierte Konzentration wirkungsrelevant ist (z. B. ist es begründet, bei Effekten durch lösliche Substanzen, die bereits bei akuter Exposition wirksam sind, die deponierte statt der retinierten Dosis zugrunde zu legen).

- (2) Der AGW-analoge Wert wird zur (gesundheitsbasierten) Toleranzkonzentration, wenn er unterhalb des Wertes liegt, der nach dem ERB-Konzept für das Risiko 4:1.000 ermittelt wurde. In diesem Fall wird der dem Risiko von 4:1.000 entsprechende Wert nicht als Ergebnis der ERB-Ableitung ausgewiesen.**

Ein gesundheitsbasierter AGW-Wert (AGS, 2010) sollte nicht überschritten werden, auch dann nicht, wenn es sich um einen krebserzeugenden Stoff handelt, für den auf Basis des Risikos von 4:1.000 auch höhere Konzentrationen toleriert würden. Damit wird der in Anlage 1 definierte Bereich des „mittleren Risikos“ (vgl. auch Maßnahmenkonzept) kleiner. Dieser Wert ist dann gesundheitsbasiert durch nichtkanzerogene Effekte begründet. Die dem Krebsrisiko von 4:1.000 entsprechende Konzentration ist jedoch weiterhin im Begründungspapier zu berichten. Dies wäre auch dann der Fall, wenn der AGW-analoge Wert bei einem Risiko von z. B. 3:100.000 läge. In diesem Fall wäre zwar nach dem Maßstab der krebserzeugenden Wirkstärke bereits ein Akzeptanzniveau erreicht, jedoch nicht vor dem Hintergrund der nichtkanzerogenen Effekte. Es kommt somit zur Ausdehnung des Bereichs des hohen Risikos bis eventuell zum Bereich des niedrigen Risikos, das hieße, dass unterhalb der gesundheitsbasierten Toleranzkonzentration ein Krebsrisiko in bereits akzeptabler Höhe berechnet wurde.

Die nach dem jeweiligen Regelungsbereich etwas unterschiedlichen Konsequenzen bei Überschreitung eines nach AGW-Methodik bzw. nach ERB-Methodik berechneten Werts werden in Kauf genommen und der Begriff Toleranzkonzentration in jedem Fall für die Bezeichnung des Übergangs in den

²⁰ Der Terminus „AGW-analoger Wert“ ist nur für Begründungstexte (ERB) zu verwenden, jedoch nicht als isolierter Begriff in Listen mit regulatorischer Funktion (insbesondere nicht in TRGS 900) und nicht im Risikomanagement.

Bereich hoher Risiken herangezogen.

- (3) **Liegt der AGW-analoge Wert oberhalb des Toleranzniveaus von 4:1.000, so wird er zwar im Rahmen der Vergleiche dokumentiert, erhält jedoch keine regulatorische Bedeutung und wird im Ergebnis der ERB-Ableitung nicht ausgewiesen. Einschränkend ist zu beachten, dass auch nichtkanzerogene Effektkonzentrationen sich auf die Höhe des Überschreitungsfaktors (Abschnitt 6.4) bei Kurzzeitüberschreitungen der Toleranzkonzentration auswirken können.**

6.3 Endogen gebildete Kanzerogene

- (1) **Die Höchstkonzentration am Arbeitsplatz für auch endogen auftretende Stoffe oder ihre Metaboliten richtet sich nach der bereits endogen bestehenden Belastung. Dabei soll durch die zusätzliche Exposition am Arbeitsplatz im Mittel die Standardabweichung (SD) des Zeit-Konzentrations-Integrals ($c \times t$ -Produkt, die „Area under the Curve“, AUC) der mittleren endogenen Belastung in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung nicht überschritten werden. Ein entsprechender Wert stellt die Akzeptanzkonzentration dar, sofern die auf Basis der krebserzeugenden Wirkstärke nach formalem Schema extrapolierte Konzentration zur Ausweisung einer niedrigeren Konzentration führen würde.**

Expositionen gegenüber endogen gebildeten Kanzerogenen in Höhe der nach dem vorliegenden Leitfaden berechneten Akzeptanz- oder Toleranzkonzentrationen können zu Risiken führen, wie sie bereits durch die endogenen Belastungen der Stoffe vorliegen. Das Risiko durch die endogene Belastung kann sogar höher als etwa das so zugrundeliegende Akzeptanzrisiko sein. Die endogene Belastung ist daher bei der Vergleichsabschätzung zu beachten. In der Vergangenheit waren bereits für mehrere kanzerogene Stoffe endogene Belastungen ein Maßstab für eine entsprechende Bewertung von möglichen Arbeitsplatzexpositionen (Isopren, Ethanol und Acetaldehyd).

Es ist in diesem Leitfaden noch nicht abschließend festgelegt, ob der resultierende Wert entsprechend der endogenen Belastung auf Akzeptanzniveau als AGW gelten kann.

6.4 Risikokonzentration als Schichtmittelwert und Expositionsspitzen oder verkürzte Expositionsdauer

- (1) **Die aus der Expositions-Risiko-Beziehung (ERB) abgeleiteten Konzentrationen²¹ stellen Schichtmittelwerte dar (Einheit: mg/m^3 , oder ppm).**

²¹ TKC: Toleranzkonzentration (basiert auf Krebsrisikoberechnung); TNKC: Toleranzkonzentration, (basiert auf nichtkanzerogener Wirkung / AGW-analogem Wert); AKC: Akzeptanzkonzentration; ÜF_{kanz} Überschreitungsfaktor (englisch: EF_{carc}); KZC_{kanz} resultierende Kurzzeitkonzentration für krebserzeugende Wirkung (englisch: $\text{STEL}_{\text{carc}}$); ÜF_{nkanz} : Überschreitungsfaktor für nichtkanzerogene Effekte (englisch: $\text{EF}_{\text{noncarc}}$); $\text{KZC}_{\text{nkanz}}$ resultierende Kurzzeitkonzentration für nichtkrebserzeugende Wirkung (engl.: $\text{STEL}_{\text{noncarc}}$)

Diese dürfen für kurze Phasen innerhalb der Schicht überschritten werden (Kurzzeitwertphase), sofern der Schichtmittelwert eingehalten wird. Analog zu Stoffen mit nicht-kanzerogenen Wirkungen werden viermalig am Tag Überschreitungen des Schichtmittelwerts für jeweils bis zu 15 Minuten mit einem Überschreitungsfaktor vorgegeben. Der höchste Überschreitungsfaktor beträgt 8, da sonst das Produkt aus Schichtlänge und Grenzwert nicht mehr eingehalten werden kann.

- (2) Für gentoxische Kanzerogene ist im Prinzip das Dosis-Zeit-Produkt (die AUC) entscheidend, da die Wahrscheinlichkeit eines DNA-Schadens von der Summe der über die Zeit einwirkenden reaktiven Metaboliten abhängt. Dadurch dass einer Konzentrationsspitze ein Zeitraum mit entsprechend verringerter Konzentration gegenüberstehen muss, um den Schichtmittelwert einzuhalten, ist im Prinzip gewährleistet, dass die tägliche Gesamt-Belastung von der Konzentrationsspitze unabhängig ist. Dies ist aber nur dann der Fall, wenn die Konzentrationsspitze so hoch ist, dass die detoxifizierenden Metabolismuswege noch einer linearen Kinetik gehorchen. Es muss also sichergestellt sein, dass bei der dem Überschreitungsfaktor entsprechenden Konzentration eine lineare Kinetik vorliegt, was z. B. anhand der Dosis-Häufigkeits-Beziehung oder aus entsprechenden Toxikokinetikstudien abgeschätzt werden kann. In den meisten Fällen dürfte dies aufgrund der relativ niedrigen dem Toleranzrisiko entsprechenden Konzentrationen der Fall sein, so dass sich häufig als ÜF_{kanz} ein Wert von 8 ergibt.
- (3) Nur in Ausnahmefällen kann die kurzzeitige Spitzenkonzentration bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Stoffen über die Wirkstärke einer gentoxischen Wirkung nach kurzer Zeitdauer abgeleitet werden. Dies wäre ein möglicher Grund vom unter (2) formulierten Default abzuweichen und kann dann zu begründeten Abweichungen im ÜF_{kanz} führen. Ein weiterer Grund für die Abweichung vom Defaultfaktor 8 ist das Vorliegen eines Verstärkereffekts. Auch hierbei wäre zu klären, ob für diesen Effekt primär die Konzentration allein oder das Konzentrations-Zeitprodukt (die AUC) wesentlich ist. Falls die AUC entscheidend ist, ist die Konzentrationsspitze irrelevant, es sei denn, die Kinetik ist in diesem Bereich nicht mehr linear (siehe (2)). Falls nicht eindeutig zu klären ist, ob die AUC entscheidend ist, sollte als Defaultannahme eine Konzentrationsabhängigkeit unterstellt werden und die Berechnung des ÜF erfolgt wie für die nichtkanzerogenen Wirkungen (siehe (4)).
Da die Akzeptanzkonzentration selbst bei Kanzerogenen mit Verstärkereffekten im Normalfall weniger als 1/10 der TKC beträgt, der höchste ÜF aber nur 8 sein kann, ist die Ausweisung eines ÜF für die Akzeptanzkonzentration (2018) nicht erforderlich.
- (4) Überschreitungsfaktoren für nichtkanzerogene Wirkungen werden im Rahmen dieses Leitfadens nach der Methodik quantifiziert, wie sie von DFG für die Bestimmung von Kurzzeitwerten vorgesehen sind. Dabei wird zwischen lokal wirkenden (reizenden) und systemisch wirkenden Stoffen unterschieden.
- (5) Es werden folgende Fälle unterschieden und folgende Regeln für die Bestimmung des ÜF_{kanz} festgelegt:

Tabelle 2: Abfrage für die Auswahl eines Überschreitungsfaktors bei Kurzzeitexposition (Abweichung vom Tagesmittel) bei kanzerogenen Effekten in Verbindung mit möglichen nichtkanzerogenen Effekten

Wenn	und wenn	und wenn	dann
a. TNKC $\geq$ TKC ?	$KZC_{nkanz} \geq KZC_{kanz}$		→ $\ddot{U}F_{kanz}$ maßgeblich
b. (b1) TNKC $\geq$ TKC ?	$KZC_{nkanz} < KZC_{kanz}$	KZC_{nkanz} wegen Reizwirkung:	→ $\ddot{U}F = KZC_{nkanz}/TKC$
c. (c1) TNKC $>$ TKC ?	$KZC_{nkanz} < KZC_{kanz}$	KZC_{nkanz} wegen systemischer Wirkung und $KZC_{kanz}/KZC_{nkanz} \leq 2$:	→ $\ddot{U}F_{kanz}$ maßgeblich
c. (c2) TNKC $>$ TKC ?	$KZC_{nkanz} < KZC_{kanz}$	KZC_{nkanz} wegen systemischer Wirkung und $KZC_{kanz}/KZC_{nkanz} > 2$	→ $\ddot{U}F = KZC_{nkanz}/TKC$
d. TNKC = TKC ?	$KZC_{nkanz} < KZC_{kanz}$	KZC_{nkanz} wegen systemischer Wirkung:	→ $\ddot{U}F_{nkanz}$ maßgeblich
e. TNKC $<$ TKC ?			→ kein $\ddot{U}F_{kanz}$ auszuweisen; $\ddot{U}F_{nkanz}$ maßgeblich
f. kein TNKC festgelegt?			→ $\ddot{U}F_{kanz}$ maßgeblich

Beispiel zu a:

TNKC: 2 ppm $\ddot{U}F_{nkanz}$ 4 KZC_{nkanz} : 8 ppm

TKC: 1 ppm $\ddot{U}F_{kanz}$ 8 KZC_{kanz} : 8 ppm → maßgeblicher $\ddot{U}F = 8$

Beispiel zu b1:

TNKC: 2 ppm $\ddot{U}F_{nkanz}$ 1 KZC_{nkanz} 2 ppm

TKC: 1 ppm $\ddot{U}F_{kanz}$ 8 KZC_{kanz} 8 ppm → maßgeblicher $\ddot{U}F$ = 2

Beispiel zu c1:

TNKC: 2 ppm $\ddot{U}F_{nkanz}$ 2 KZC_{nkanz} 4 ppm

TKC: 1 ppm $\ddot{U}F_{kanz}$ 8 KZC_{kanz} 8 ppm → maßgeblicher $\ddot{U}F$ = 8

Im Beispiel c1 ist am Arbeitsplatz die TKC von 1 ppm einzuhalten. Der maßgebliche EF beträgt 8, weil dadurch auch die aus der KZC_{kanz} resultierende Konzentration im Blut für den nicht-kanzerogenen Effekt eingehalten ist: Bei einer Halbwertszeit von 1 Stunde (kürzestmögliche Halbwertszeit für $\ddot{U}F$ 2) ist die Konzentrationsspitze 20% höher als die Steady-State-Konzentration im Blut, bei einem $\ddot{U}F$ von 8 ist sie 140% höher als die Steady-State-Konzentration (DFG 2011²²). Die Steady-State-Konzentration bei Exposition gegen TKC ist aber nur halb so hoch wie bei Exposition gegen TNKC. C_{max} bei KZC_{kanz} = $(0,5 \times \text{steady-state TNKC}) \times 2,4 = 1,2 \times \text{steady-state TNKC}$, d.h. C_{max} ist bei beiden Szenarien gleich hoch. Bei noch längeren Halbwertszeiten ist der Einfluss der Spitzenkonzentration noch geringer.

Beispiel zu c2:

TNKC: 1,5 ppm $\ddot{U}F_{nkanz}$ 2 KZC_{nkanz} 3 ppm

TKC: 1 ppm $\ddot{U}F_{kanz}$ 8 KZC_{kanz} 8 ppm → maßgeblicher $\ddot{U}F$ = 3

Im Beispiel c2 ist das Verhältnis von KZC_{kanz} zu KZC_{nkanz} zu groß als dass $\ddot{U}F_{kanz}$ ausreicht. Mit den Zahlen aus (DFG 2011: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mbpeakexpd0051/pdf>) würde ein $\ddot{U}F$ 4 zur gleichen C_{max} führen. Der Einfachheit halber wird als $\ddot{U}F$ das Verhältnis KZC_{nkanz} / TKC als maßgeblicher $\ddot{U}F$ verwendet.

Beispiel zu d:

TNKC: 1 ppm $\ddot{U}F_{nkanz}$ 2 KZC_{nkanz} 2 ppm

TKC: 1 ppm $\ddot{U}F_{kanz}$ 8 KZC_{kanz} 8 ppm → maßgeblicher $\ddot{U}F$ = 2

Falls ein $\ddot{U}F$ von 8 angemessen ist, können stattdessen auch längere Überschreitungszeiträume als bis zu 15 Minuten mit dann entsprechend geringerem $\ddot{U}F$ toleriert werden (z. B. bei 30 Minuten: $\ddot{U}F$ 4 statt 8), solange das Produkt aus $\ddot{U}F$ und Überschreitungsdauer weiter eingehalten wird.

6.5 **Simultane Exposition gegenüber mehreren Kanzerogenen**

Zur Risikoquantifizierung bei kombinierter Einwirkung mehrerer krebserzeugender Stoffe am Arbeitsplatz liefert dieser Leitfaden derzeit keine Methodik.

²² <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mbpeakexpd0051/pdf>

7 Intraspeziesextrapolation

- (1) Es wird keine Intraspeziesextrapolation durchgeführt. Der Maßstab ist demnach das durchschnittliche individuelle zusätzliche Lebens(arbeits)zeitrisiko. Das Risikomanagement legt dabei ein niedriges durchschnittliches Risiko als Maßstab zugrunde, wodurch auch das Risiko für empfindliche Personengruppen niedriger wird und diese Gruppe so indirekt berücksichtigt ist. Während bei Nichtkanzerogenen der (weitgehende) Schutz der Empfindlichen vor Gesundheitseffekten durch einen Intraspeziesfaktor explizit (als Defaultfaktor für Variabilitäten) erfolgt, wird im Rahmen dieses Leitfadens also dieser Schutz bei Kanzerogenen durch die Auswahl eines entsprechend niedrigeren (als akzeptabel oder tolerabel erachteten) durchschnittlichen individuellen Risikos vorgesehen. Könnte man einen geeigneten Intraspeziesfaktor für krebserzeugende Wirkung beziffern, wäre eine direkte Umrechnung (auf das Risiko für empfindliche Personengruppen) möglich.

Die Nichtberücksichtigung des Intraspeziesfaktors bei Kanzerogenen entspricht einer häufiger angewandten Konvention (ECHA, 2012b). Es liegen nur unzureichende Daten vor, die die Spannweite der Empfindlichkeiten für das multifaktorielle Geschehen der Kanzerogenese hinreichend abbilden würden.

Es ist nicht erkennbar, dass für die Begründung eines wissenschaftlich gestützten Defaultwerts für diese Intraspeziesvariabilität hinreichende Daten aus dem Bereich krebserzeugender Wirkung in absehbarer Zeit vorliegen werden. Die Angabe der Höhe eines entsprechenden Faktors wäre aufgrund dieser ungenügenden Datenlage also äußerst unsicher. Eine vorläufige Auswertung tierexperimenteller Daten zeigte keine deutlich größere Variabilität von Auszuchtstämmen im Vergleich zu Inzuchtstämmen in Bezug auf das Krebsgeschehen. Eine einfache Verknüpfung von Enzymaktivitäten und deren Variabilität mit der Variabilität im Krebsgeschehen ist nicht möglich.

Einzelne Bewertungsmethoden (vgl. z. B. EFSA (2005), vgl. auch Abschnitt 1.4 (3)) weisen jedoch einen Intraspeziesfaktor von 10 auch für Kanzerogene aus, ohne dass sich dies bei diesem Vorschlag auf das Schutzniveau – Höhe des vorgesehenen Grenzwerts – auswirken würde. Bei EFSA (2005) wird unterstellt, dass die Intraspeziesvariabilität für krebserzeugende Effekte identisch mit derjenigen für andere Effekte sei.

Auch von der U.S.EPA (2005b) wird ein Intraspeziesfaktor für Krebs berücksichtigt, jedoch ausdrücklich nur für das Kleinkindalter, bei denen eine besondere Empfindlichkeit gezeigt ist, das in den tierexperimentellen Kanzerogenitätsstudien in der Regel aber nicht abgebildet wird. Das entsprechende Schutzgut kindliche Gesundheit ist in der vorliegenden Betrachtung nicht maßgeblich.

Für die Quantifizierung von nichtkanzerogenen Effekten, die als Auslöser oder Verstärker für Kanzerogenität berücksichtigt werden, werden jedoch empfindliche Personengruppen explizit berücksichtigt (vgl. Abschnitt 5.2 (2) und 5.3 (4)).

8 Mindestkriterien für eine Risikoquantifizierung

8.1 Einstufung der zu bewertenden Substanz

- (1) In der Regel sind quantitative Abschätzungen der Expositions-Risiko-

Beziehung für Kanzerogene vorzunehmen, die in die Kategorien 1A oder 1B für Kanzerogenität gemäß CLP-Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 eingestuft sind.

Ob auch krebserzeugende Substanzen ohne formale Einstufung (EU) nach ERB-Kriterien bewertet werden, wird im Einzelfall entschieden. Diese Überlegung ist z. B. für von IARC oder U.S.EPA oder nationalen Gremien eingestufte oder zur Einstufung empfohlene Stoffe relevant. Die Frage einer Überprüfung der Einstufungen ist nicht Gegenstand dieses Leitfadens. Für einen Stoff ohne Legaleinstufung (EU) kann eine ERB jedoch nur dann ausschlaggebend für die regulatorische Handhabung sein, wenn er zugleich als eindeutiges Kanzerogen in der TRGS 905 eingestuft ist. Anderenfalls dient die ERB-Betrachtung nur Vergleichszwecken, um das Krebsrisiko gegenüber nichtkanzerogenen Wirkungen einordnen zu können.

- (2) **Zusätzlich sind nach einer Einzelfallabwägung auch Substanzen bewertbar, die in die Kanzerogenitätskategorie 2 (Verordnung (EG) Nr. 1272/2008) eingestuft sind. Dies gilt insbesondere, wenn diese Einstufung nicht durch die (limitierte) Qualität der Studie oder deren (unzureichende) Berichterstattung und nicht durch die fragliche Humanrelevanz begründet wurde, sondern mechanistische Unsicherheiten im Vordergrund standen (z. B. möglicher Schwellenmechanismus, fragliche Gentoxizität bei sonst eindeutiger Befundlage zum kanzerogenen Geschehen).**

Für einen Krebsverdachtsstoff (Kategorie 2 nach CLP-Verordnung) kann eine ERB jedoch nur dann ausschlaggebend für die regulatorische Handhabung sein, wenn er zugleich als eindeutiges Kanzerogen in der TRGS 905 eingestuft ist. Anderenfalls dient die ERB-Betrachtung nur Vergleichszwecken, um das mögliche Krebsrisiko gegenüber nichtkanzerogenen Wirkungen einordnen zu können.

Ob auch „krebsverdächtige“ Substanzen ohne formale Einstufung (EU) zu Vergleichszwecken nach ERB-Kriterien bewertet werden, wird durch Einzelfallentscheidung festgelegt. Die Frage einer Überprüfung der Einstufungen ist nicht Gegenstand dieses Leitfadens.

- (3) **Kanzerogene, die nach dem nationalen Bewertungsvorschlag der MAK-Kommission in Kategorie 4 oder 5 eingestuft wurden (DFG, 2012), sind in der Regel einer quantitativen Risikoabschätzung zugänglich.**

Eine ERB kann jedoch auch hier nur dann ausschlaggebend für die regulatorische Handhabung sein, wenn der Stoff zugleich als eindeutiges Kanzerogen in der TRGS 905 eingestuft ist.

8.2 Information zur Kanzerogenität bei inhalativer Exposition

Tumorigenitätsdaten zum Inhalationspfad sind für eine Ableitung einer Expositions-Risiko-Beziehung am Arbeitsplatz erforderlich; dazu zählen auch Daten, die über Pfad-zu-Pfad-Extrapolationen abschätzbar sind (vgl. Abschnitt 4.4). Liegen Krebsinzidenzen z. B. nur nach oraler,

dermaler oder parenteraler Applikation vor, ohne dass eine qualifizierte Pfad-zu-Pfad-Extrapolation möglich wäre, kann keine entsprechende Quantifizierung vorgenommen werden.

8.3 ***Tumorlokalisationen ohne oder mit eingeschränkter quantitativer Übertragbarkeit***

Soweit bestimmte Tumorlokalisationen bei bestimmten Tierspezies auftreten (ggf. auch geschlechtsgebunden oder in Verbindung mit anderen Stoffeigenschaften) gelten diese Befunde als nicht oder nicht quantitativ übertragbar. Die entsprechenden Einschränkungen sind bei der Prüfung der Mindestkriterien zu beachten (vgl. Abschnitt 3.1(6)).

Folgende Tumorformen bei Nagetieren sind Beispiele für eine (häufig oder manchmal) fehlende oder eingeschränkte quantitative Übertragbarkeit auf den Menschen:

- **Nierentumoren nach α -2u-Globulin-induzierter Nephropathie der männlichen Ratte**

Nierentumoren nach α -2u-Globulin-induzierter Nephropathie der männlichen Ratte sind ein spezies- und geschlechtsspezifisches Phänomen und können durch eine Vielfalt nicht-gentoxischer, jedoch an dieses Protein bindende Chemikalien ausgelöst werden.

Dieser Effekt hat keine Relevanz für den Menschen (Capen et al., 1999).

- **Lebertumoren nach PPAR α -Stimulation („Peroxisomenproliferation“)**

Diese Tumoren sind in hohem Maße nagerspezifisch. Durch Stimulation des Peroxisomenproliferator-aktivierenden Rezeptors α (PPAR α) – überwiegend in den Leber-Peroxisomen lokalisiert – wird bei manchen Tierarten, insbesondere Ratte und Maus ein komplexes Enzymmuster induziert, welches als ein zweiter Pfad für Fettsäurekatabolismus wirkt. Die Folgen sind u. a. oxidativer Stress, starke Vermehrung der Peroxisomen, Organhyperplasie, gesteigerte, z. T. auch anhaltende Zellproliferation. Auch Lebertumoren können sich entwickeln. Die menschliche Leber bildet diesen Rezeptor nur in geringem Maße. Viele Tierarten, darunter auch Rezeptor-defiziente transgene Mäuse, zeigen nicht das Phänomen der Peroxisomenproliferation. Eine Relevanz für den Menschen ist in den meisten Fällen nicht gegeben (IARC, 2000)

- **Leukämien der Fischer-Ratte**

Mononukleäre (large granular lymphocyte; LGL) Leukämien sind sehr häufig in Fischer-Ratten. Ihre Entwicklungen beginnen in der Milz und zeigen stark schwankende Inzidenzen (ca. 15-25 %, in kleineren Kollektiven von 50 Tieren auch bis 50 %). In ihre Bewertung sind die historischen Kontrolldaten mit einzubeziehen. Das alleinige Auftreten dieses Tumors reicht in der Regel

nicht aus, um eine Testsubstanz als krebserzeugend zu bewerten. Bei einer gentoxischen Substanz kann allerdings eine Humanrelevanz nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden. In diesen Fällen wäre zu prüfen, ob Mononukleäre Leukämien die einzige vermehrte Tumorform war, mit der eine quantitative Risikoabschätzung durchgeführt werden kann.

- **Phäochromocytome der Fischer-Ratte**

Phäochromocytome sind benigne oder maligne Tumoren, die meist aus den chromaffinen Zellen des Nierenmarks entstehen, aber auch ektopisch vorkommen können (Paraganglien, entwicklungsgeschichtlich verstreute Epithelkeime?). Im Menschen, in dem diese Tumoren selten sind, kommt es leicht zur Freisetzung von Katecholaminen und damit zu Blutdruckkrisen und anderen metabolischen und kardiovaskulären Ereignissen. In der Ratte sind diese Tumoren, sowohl spontan als auch expositionsbedingt, relativ häufig. Bei einer quantitativen Risikoabschätzung sind mittlere historische Raten und Schwankungsbreiten einzubeziehen, auch ist diagnostisch abzugrenzen von (häufig altersbedingten) Hyperplasien. Männliche Ratten sind offenbar gegenüber diesem Tumor eher disponiert als weibliche Ratten. Nach einer Analyse von Greim et al. (2009) wirken metabolische Alterationen wie Hypoxie, Störungen der Sauerstoff-Utilisation, der Ca-Homöostase oder der hypothalamischen endokrinen Regulation auslösend oder verstärkend. Diese Zustände können im Tierexperiment durch die Testsubstanz bedingt sein, in den meisten Fällen sind es aber Hochdosisphänomene mit eingeschränkter Relevanz für Arbeitsplatzexpositionen. Dies gilt besonders bei nicht-gentoxischem Wirkmechanismus und ausschließlicher Betroffenheit des männlichen Geschlechtes.

- **Schilddrüsentumoren bei der Ratte**

Stoffe, welchen den Glucuronidierungspfad (Phase-II-Enzyme) in der Leber induzieren, können auch zu einer rascheren Elimination von Schilddrüsenhormonen aus dem Blut führen und in der Folge über den zentralen Regelkreis zu einer Stimulation des Schilddrüsenorgans (Goldstein und Taurog, 1968; Hill et al., 1989; McClain, 1989). Leberhypertrophie oder andere Anzeichen einer generellen Enzyminduktion sind dabei nicht immer zu beobachten. Dies zeigt das Beispiel tert-Butanol (NTP, 1995), welches bei Mäusen beiderlei Geschlechts zu Schilddrüsenhyperplasien führte und bei den weiblichen Tieren vermehrt zu Adenomen der Schilddrüse. Beim Kaninchen wurde eine partielle Glucuronidierung dieses Stoffes nachgewiesen (Kamil et al., 1953).

Beim Menschen wird in der Regel der Glucuronidierungspfad weniger in Anspruch genommen als bei der Ratte. Außerdem sind beim Menschen Triiodthyronin (T_3) und Thyroxin (Tetraiodthyronin; T_4) im Plasma hochaffin an ein Transport-Protein gebunden und haben wesentlich längere Halbwertszeiten als bei der Ratte (Döhler et al., 1979; Larsen, 1982; Oppenheimer, 1979). Somit fällt für den T_3/T_4 -Stoffwechsel des Menschen ein erhöhtes Angebot glucuronidierender Enzyme weniger ins Gewicht. Das Serum-TSH ist ferner bei der männlichen Ratte wesentlich höher konzentriert als bei der weiblichen

Ratte und um ein Vielfaches höher als beim Menschen, der im Übrigen auch nicht den Geschlechtsunterschied in den TSH-Spiegeln aufweist (Chen, 1984). Die männliche Ratte ist typischerweise für benigne und maligne Schilddrüsentumoren disponiert, während beim Menschen auch bei hoher TSH-Stimulation Schilddrüsenkarzinome nicht beobachtet werden (Refetoff et al., 1993). Aus all diesen Daten wird gefolgert, dass in der Ratte nicht-gentoxisch und über diesen Mechanismus induzierte Schilddrüsenkarzinome für den Menschen von eingeschränkter Relevanz sind (Capen et al., 1999).

- **Leydigzelltumoren**

Leydigzelltumoren sind bei Nagern sehr viel häufiger als beim Menschen. Das Adenom aus den Zellen des Interstitiums ist der häufigste Tumor bei der Ratte überhaupt; die Spontaninzidenz bei Fischer Ratten kann bis nahezu 100 % gehen; bei Long Evans Ratten ca. 1 - 2 % (McConnell et al., 1992). Die Relevanz dieser Tumoren für den Menschen ist gering, insbesondere, wenn ein Stoff nicht gentoxisch ist (Cook et al., 1999).

- **Lebertumoren der B6C3F₁-Maus**

Diese Tumoren haben eine hohe Hintergrundrate. Nach Maronpot (1999) treten Leberadenome bei ca. 30 % der ♂ Tiere und bei 15 % der ♀ Tiere auf; hepatozelluläre Karzinome bei 20 % der ♂ und bei 10 % der ♀ Tiere. Insbesondere wenn eine Substanz nicht gentoxisch ist und diese Tumorart als einzige vermehrt auftritt, bestehen Zweifel, ob die Kriterien erfüllt sind, um die Substanz als krebserzeugend für den Menschen zu bewerten (Gamer et al., 2002). Auch die absolute Höhe der Dosis und der Zufuhrmodus (Schlundsonde?) sind in die Überlegung der Relevanz der Lebertumoren der B6C3F₁-Maus für den Menschen mit einzubeziehen.

- **Vormagentumoren**

Bei diesen Tumoren ist die Relevanz für den Menschen wegen der anderen anatomischen Verhältnisse u. U. stark eingeschränkt, insbesondere wenn es sich um nicht-gentoxische Substanzen handelt. Bei gentoxischen Substanzen ist ihre Eignung als Grundlage einer quantitativen Risikoerrechnung von Fall zu Fall zu entscheiden und hängt auch davon ab, ob noch andere Gewebe betroffen sind. Auch das lokale Reizpotential und der Zufuhrmodus (Fütterung vs. Sondierung) sind bei der Bewertung einzubeziehen. Bei Inhalationsstudien ist zu prüfen, ob die Substanz nach Kondensation auf dem Fell der Tiere bei der Fellpflege (Einzeltierhaltung oder Gruppenexposition in Kammern?) auch oral aufgenommen werden konnte.

- **Mesotheliome der Tunica albuginea bzw. Tunica vaginalis (männliche Ratten)**

Es handelt sich um Tumoren, die in seltenen Fällen auch beim Menschen vorkommen. Bei Ratten besteht zeitlebens eine offene Verbindung zwischen Hodensack und Bauchhöhle, so dass der von der Tunica albuginea und dem Peritonealmesothel überzogene Hoden durch den mit Peritonealmesothel

ausgekleideten Leistenkanal in die Bauchhöhle hinein und wieder heraus migrieren kann. Bei manchen Rattenstämmen, besonders bei Fischer-Ratten (McConnell et al., 1992; Mitsumori und Elwell, 1988), treten hier relativ häufig Mesotheliome auf. Wenn eine Substanz gentoxisch ist, kann eine Humanrelevanz aber nicht grundsätzlich verneint werden, nur weil beim Menschen andere anatomische Verhältnisse herrschen.

Beispiele:

Ethylenoxid (EO) ist ein Mutagen und verteilt sich ziemlich gleichmäßig im Körper. EO hat zu Mesotheliomen der Tunica albuginea der männlichen Ratte geführt. Da aber zugleich (und mit ähnlicher Benchmarkdosis) auch andere Tumoren vermehrt auftraten, wurden diese zur Risikoquantifizierung herangezogen. Acrylamid (Trinkwasserstudie) ist ein weiteres Beispiel für diese Mesotheliome der Tunica albuginea (IARC, 1994).

- **Harder'sche Drüsen (Augenwinkel) und Zymbaldrüsen (Ohrtalgdrüse)**

Diese Drüsen kommen beim Menschen zwar nicht vor, eine expositionsbedingte Vermehrung von Tumoren in diesen Drüsen von Versuchstieren ist jedoch für eine quantitative Risikoabschätzung aufzugreifen, es sei denn, andere Tumoren sind besser geeignet.

Beispiel:

Dichlorbenzidin hat in zwei Untersuchungen zu Zymbaldrüsenkarzinomen geführt (Pliss, 1959; Stula et al., 1975). Auch andere Tumorarten wurden beobachtet, darunter Harnblasentumoren und Adenokarzinome der Mamma an männlichen Tieren. Die Inzidenz der Zymbaldrüsentumoren war jedoch am höchsten, so dass diese bei einer quantitativen Risikoabschätzung herangezogen werden könnten.

8.4 Fehlende Studien

Liegen keine tierexperimentellen Langzeitstudien und keine qualifizierten Humanstudien zu einer Substanz vor, ist in der Regel keine Quantifizierung des nominellen Krebsrisikos möglich. In Einzelfällen kann aufgrund von Analogiebetrachtungen und eingeschränkten substanzspezifischen Studien eine Quantifizierung gerechtfertigt sein. Dann gehören zu den für diese Abschätzung regelmäßig erforderlichen Studien auch Nachweise einer vergleichbaren Gentoxizität. Hierzu sind entsprechende Begründungen vorzulegen.

8.5 Qualität der tierexperimentellen Studie und der Berichterstattung

- (1) **Es wird in der Regel eine Veröffentlichung mit detaillierter Berichterstattung vorausgesetzt. Es sollten genannt sein: Spezies, Stamm und Geschlecht der exponierten Tiere und der Kontrolle, Anzahl der exponierten Tiere/Expositionsgruppe/Geschlecht inkl. Kontrolle, Dosierungen oder Luftkonzentration und analytische Nachweismethode für die Expositionsangabe, Gewicht der Tiere zu Beginn und am Ende der Exposition/Vergleich zwischen Expositionsgruppen und Kontrolle, Expositionsdauer und Nachbeobachtungsdauer, Tumorinzidenzen/Gruppe**

inkl. Kontrolle und ggf. historischen Kontrolldaten, Nachweismethode und Untersuchungsumfang zur Feststellung der Tumorinzidenzen, Mortalität während des Versuchs und bei Versuchsende, begleitende nicht-bösartige Effekte (Kontrolle, Dosisgruppen) inkl. der expositionsbedingten und nichtexpositionsbedingten Effekte, Veränderung der Organengewichte (relativ und absolut), Besonderheiten in der Nahrungszusammensetzung und in der Nahrungsaufnahme, Identität der Substanz inkl. Angabe zur Reinheit oder Angaben zu Verunreinigungen und Additiven.

Es sollte die Körpergewichtsentwicklung nicht um 10 % oder mehr reduziert sein und die Lebenserwartung der Tiere sollte nicht durch andere Ursachen als Tumorbildung deutlich verringert sein, d. h. die maximal tolerierbare Dosis (MTD) sollte nicht überschritten sein.

Werden diese Qualitätskriterien in einer Studie oder in der Berichterstattung zu einer Studie nicht erfüllt, so ist in der Regel keine quantitative Abschätzung des Lebenszeitriskos auf Basis der entsprechenden Einzelstudie möglich.

In Versuchsgruppen mit stark erhöhter Tumorfrequenz ist auch mit sonstiger Substanztoxizität zu rechnen. Diese stünde in der Regel einer Einbeziehung der Gruppe in die Analyse der Expositions-Risiko-Beziehung nicht entgegen.

Die hier beschriebenen Mindestkriterien betreffen Kriterien, die beim Tierexperiment mindestens für eine Risikoquantifizierung erfüllt sein sollten, betreffen jedoch nicht notwendigerweise Kriterien, die für eine Entscheidung bei der Einstufung erfüllt sein sollten.

- (1) Sind für eine tierexperimentelle Studie die Mindestkriterien nach 8.5 (1) nicht erfüllt, so ist ersatzweise zu prüfen, ob durch Zusammenschau mehrerer Studien eine „weight of evidence“-Betrachtung möglich ist (vgl. Abschnitt 8.7).

8.6 **Mindestkriterien zur Berücksichtigung von epidemiologischen Studien bei der Risikoableitung**

Mindestkriterien im vorliegenden Zusammenhang betreffen Kriterien, die mindestens für eine Risikoquantifizierung erfüllt sein sollten, nicht jedoch notwendigerweise Kriterien, die für eine Entscheidung bei der Einstufung erfüllt sein sollten.

- (1) **Zentrale Anforderungen an epidemiologischen Studien („Mindestkriterien“) sind:**
- vor Studienbeginn formulierte Studienhypothese/Fragestellung,
 - der Fragestellung/dem nachzuweisenden Risiko angemessener Studienumfang (statistische Power),
 - adäquate diagnostische Qualität und Dokumentation oder – bei Zugriff auf Krebsregister – adäquate Qualität des Registers und soweit mögliche Charakterisierung von Tumorlokalisierung und -typ (ICD),
 - Berücksichtigung von Störfaktoren (Confoundern),

- **Vermeidung von Selektionseffekten (Bias) und kritische Diskussion ihrer möglichen Auswirkungen auf die Studienergebnisse**
- **Informationen, die eine kritische Bewertung der Studienergebnisse erlauben, z. B. der Konsistenz von Dosis-Wirkungsbeziehungen oder der Robustheit der Ergebnisse (Sensitivitätsanalysen, z. B. durch Ausschluss bestimmter Subgruppen, stratifiziert nach Beschäftigungsdauer, Expositionsintensität etc.).**

Aufgrund der kollektiven Expositions Zuschreibung sollten Korrelationsstudien für eine Bewertung a priori nicht berücksichtigt werden. Auch Fallstudien ohne Vergleichsgruppe sind für eine Risikoableitung ungeeignet. Querschnittsstudien sind aufgrund des fehlenden Zeitbezugs nur zur Bewertung akuter Effekte geeignet (Monitoring-Studien mit individueller Expositionseinstufung); ohne Bezug auf einen relevanten Endpunkt sind sie für die Bewertung eines Krebsrisikos nicht geeignet.

Die Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie hat Leitlinien für Gute Epidemiologische Praxis (GEP) entwickelt, die einen Qualitätsstandard für die epidemiologische Forschung in Deutschland etablieren und helfen sollen, Unredlichkeit und wissenschaftliche Fälschung zu vermeiden und einen vertrauensvollen Umgang unter Wissenschaftlern zu gewährleisten (<http://www.dgepi.de/infoboard/stellungnahmen.htm>). Die genannten zentralen Anforderungen an epidemiologische Studien sind diesen Leitlinien entnommen.

(2) Die Expositionsabschätzung sollte Informationen für folgende Aspekte beinhalten:

- **Zu Methode und der Datenquellen der Expositionsabschätzung**
- **Zu den vorab formulierte Bewertungsregeln für die Expositionsermittlung**
- **Angaben zur kumulativen Exposition oder für ihre Berechnung, d. h. Angabe der Dauer und Intensität der Exposition**
- **Angaben zur Berücksichtigung von Ko-Expositionen: Im Unterschied zum Experiment treten oft Mischexpositionen auf, die die Zuordnung des Erkrankungsrisikos zu einem speziellen Agens erschweren. Daher müssen in Frage kommende Ko-Expositionen in Betracht gezogen werden.**
- **Berücksichtigung weiterer Expositionspfade, z. B. dermale Stoffaufnahme bei hautresorptiven Stoffen.**

Sofern diese Aspekte in einer Studie nicht hinreichend berücksichtigt sind, erfüllt sie nicht die erforderlichen Mindestkriterien für ihre Verwendung für die Risikoquantifizierung.

Literatur: Cordier und Stewart (2005); Ahrens und Stewart (2003); Kromhout (1994); Lavelle et al. (2012)

Humandaten, die den o. g. Anforderungen genügen, liegen nur für relativ we-

nige Substanzen vor. Deshalb sollte im Einzelfall geprüft werden, ob epidemiologische Studien schwächerer Qualität vorliegen, die zwar allein nicht ihre Verwendung für die Ableitung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen rechtfertigen, wohl aber bei Konsistenz mit anderen Daten – aus ebenfalls schwächeren Humanstudien oder aus Tierexperimenten – mit denen sich z. B. bei einer bestimmten Exposition Risiken in ähnlicher Größenordnung abschätzen lassen („Weight of Evidence“-Betrachtung, vgl. Abschnitt 8.7).

Die Ermittlung und Bewertung von beruflichen Expositionen („Exposure Assessment“) erfolgt insbesondere in der Krebsepidemiologie oftmals retrospektiv. Dies birgt die Gefahr einer Fehlklassifikation der Exposition. Verschiedene Methoden zum „Exposure Assessment“ wurden entwickelt, um eine möglichst valide Einschätzung der beruflichen Expositionen zu ermöglichen. Unabhängig von möglichen Kombinationen und weiteren Informationsquellen beruhen Expositionsermittlungen und –bewertungen im Rahmen arbeitsplatzepidemiologischer Studien auf Messdaten, Experteneinschätzungen, Expositionseinstufungen durch „Job-Exposure-Matrizen“ (JEM) oder Selbstangaben der Studienteilnehmer und Teilnehmerinnen. Alle Methoden des „Exposure Assessments“ weisen spezifische Stärken und Schwächen auf. Bei der Ableitung von Expositions-Risiko-Beziehungen können davon unabhängig grundsätzlich alle Methoden berücksichtigt werden, sofern sie die Einschätzung der kumulativen Exposition mit ausreichender Sicherheit erlauben.

Für weitere Details zu den besonderen Stärken und Schwächen der Studiendesigns siehe Ahrens et al. (2008).

8.7 „Weight-of-Evidence“-Betrachtung und deren Grenzen

- (1) In manchen Fällen kann bei fehlender Mindestqualität einer Einzelstudie diese durch eine „weight of evidence“-Betrachtung von mehreren Humanstudien, mehreren Versuchstierstudien oder ihrer Kombination ersetzt werden (auch wenn jede für sich die Mindestqualitätskriterien nicht erfüllt). Dabei könnten ggfs. auch In-vitro-Daten und Analogiebetrachtungen sowie mechanistische Studien einbezogen werden, sofern diese quantitative Schlussfolgerungen ermöglichen. Eine solche „weight of evidence“-Betrachtung ist anzustreben und einem Verzicht auf eine ERB-Ableitung vorzuziehen, sofern die Einzelfallabwägung hinreichend begründet ist. Zentrales Kriterium dabei ist, ob sich ein POD („point of departure“) mit hinreichender Sicherheit quantifizieren lässt.

Sofern auf Basis eines „weight-of-evidence“ eine Risikoquantifizierung erfolgt, ist zu erläutern:

- In welchen Aspekten die „Mindestkriterien“ bei den zentral berücksichtigten Studien nicht erfüllt sind;
- welche Unsicherheiten mit der Verwendung der aggregierten Daten auftreten;
- welche quantitative Spanne, sofern hinreichend eingrenzbar, sich aus den möglichen Risikoquantifizierungen (Spanne möglicher POD) ergeben;

- **welche stützenden, positiven Begründungen die „weight of evidence“-Betrachtung quantitativ möglich machten;**
- **was die Prinzipien der Zusammenführung der Daten zur Ausweisung eines POD (z. B. „geometrischer Mittelwert“, „gewichteter Mittelwert über Experteneinschätzung“, etc.) waren. Grundsätzlich soll die Aggregation der Daten einer Schätzung des „wahrscheinlichsten“ Wertes entsprechen („Maximum Likelihood“), nicht dem „reasonable worst case“ oder „worst case“.**

Wenn ein POD bestimmt werden kann, so ist in der Regel auch eine Extrapolation z. B. zum Akzeptanzrisiko möglich. Der Fall, dass die Mindestkriterien oder eine „weight of evidence“-Betrachtung zwar für die Ausweisung eines Toleranzrisikos ausreichen, jedoch nicht für die Ausweisung eines Akzeptanzrisikos, ist ausgeschlossen: die (lineare oder nichtlineare) Extrapolation in den Risikobereich $< 4:1.000$ (i.e.: $4:10.000$ bis $4:100.000$) ist bei allen Substanzen mit hohen Unsicherheiten verbunden und wurde als – die rein wissenschaftlichen Möglichkeiten überschreitende – Konvention unabhängig von der stoffspezifischen Datenlage konsentiert. Weitergehend wurde das oft konservativere Verfahren der linearen Extrapolation für Kanzerogene festgelegt, für die keine Informationen zum Wirkmechanismus vorliegen oder derartige Informationen nicht quantifizierbar sind; also für Stoffe mit besonders schlechter Datenlage. Es ist in der Regel davon auszugehen, dass im Extrapolationsbereich zwischen Toleranzkonzentration und Akzeptanzkonzentration keine (qualifizierten) Beobachtungsdaten vorliegen und somit regelmäßig Unsicherheit in der Extrapolation liegen. Mit dem o. g. Konventionscharakter betrifft die Frage der Mindestkriterien aber nur die Thematik eines quantitativen „point of departure“ (POD) und, ob er ohne übermäßig spekulativen Charakter ermittelt werden kann.

Bei einer „weight of evidence“-Betrachtung ist zu berücksichtigen, dass bei vielen Stoffen die Anzahl der vorliegenden experimentellen Studien, epidemiologischen Daten und In-vitro-Daten sowie mechanistischer Erkenntnisse so gering ist, dass kein Zweifel über die Datenqualität aufkommt und somit (gestützt durch eine vordergründige Homogenität der wenigen Daten) die Mindestqualität als gegeben angesehen wird, obwohl bei zusätzlichen Analysen ebenfalls mit Diskrepanzen und konkretisierten Unsicherheiten zu rechnen wäre. Diesem Bias ist Rechnung zu tragen. Insofern sollten konkretisierte begrenzte Widersprüche oder Schwachpunkte einer Studie nicht dazu führen, dass eine ERB-Ableitung unterbleibt, während sie bei nicht konkretisierten Widersprüchen (üblicher Fall) erfolgt. Resultierenden Unsicherheiten sind jedoch zu dokumentieren.

Ergibt sich aus einer Datenanalyse und -abwägung, dass die Mindestkriterien nicht erfüllt sind und auch eine „weight of evidence“-Betrachtung keine ERB-Quantifizierung zulässt, so folgt daraus bei Stoffen der Kategorie 1A und 1B gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 zwingend, dass insbesondere kein Schwellenwert für die Kanzerogenität (oder auch AGW) ermittelt werden kann, da die Ermittlung eines Schwellenwerts eine Datenqualität noch oberhalb der Mindestkriterien erfordert. Eine „Knickfunktion“ kann ggfs. im Rahmen einer „weight of evidence“-Betrachtung begründet werden.

- (2) **Eine weitergehende Abgrenzung zwischen „‘weight of evidence‘-Bewertung möglich“ und „keine quantitative Bewertung möglich“ ist am Einzelfall zu entscheiden und jeweils zu begründen. Als Kriterien für eine insgesamt ausreichende Qualität eines POD sind zu prüfen und zu bewerten:**
- **Heterogenität der Befunde in den Einzelstudien (Ergebnisspanne, Größe der „Datenwolke“),**
 - **Risikohöhe im beobachteten Bereich (beim POD) im Vergleich zum Risiko 4:1.000,**
 - **Konsistenz von Tier- und Humanbefunden.**
- (3) **Sind bei krebserzeugenden Substanzen weder für die Epidemiologie noch für die Tierversuche die Mindestkriterien erfüllt und kann auch keine „weight of evidence“-Betrachtung durchgeführt werden, ist keine ERB-Ableitung möglich (kein POD - keine ERB).**
- Es ist möglich, dass auch bei Kanz.-Kat.-1A-Stoffen (CLP-Verordnung) die Mindestkriterien nicht erfüllt sind, da diese die Risikoquantifizierung betreffen und nicht die Einstufung.*
- Die mangelhafte Datenlage, die es unmöglich macht, eine ERB abzuleiten, ist zu dokumentieren.*
- Es ist zu prüfen, ob auf Basis der nichtkanzerogenen Effekte die Ableitung eines AGW-analogen Wertes (oder eines AGW bei Krebsverdachtstoffen) möglich ist. Ein solcher Wert ist im Rahmen der Berichterstattung (im Bezug zur nicht quantifizierbaren krebserzeugenden/ möglicherweise krebserzeugenden Wirkung) einzuordnen.*
- (4) **Reicht die Datenlage nicht für eine „weight of evidence“-Bewertung, ist nach Möglichkeit eine halbquantitative Aussage zum Krebsrisiko zu treffen.**
- Die mangelhafte Datenlage, die es nur ermöglicht, eine halbquantitative Risikoabschätzung vorzunehmen, ist zu dokumentieren und auf die relevante Unsicherheit der halbquantitativen Risikoabschätzung zu verweisen. Das Bewertungsergebnis kann jedoch auch lauten, dass keine (auch keine halbquantitative) Aussage zum Krebsrisiko möglich ist.*
- Es ist zu prüfen, ob auf Basis der nichtkanzerogenen Effekte die Ableitung eines AGW-analogen Wertes (oder eines AGW bei Krebsverdachtstoffen) möglich ist. Ein solcher Wert ist im Rahmen der Berichterstattung (im Bezug zur nicht oder zur nur halb quantifizierbaren krebserzeugenden/ möglicherweise krebserzeugenden Wirkung) einzuordnen.*
- (5) **Sind die Mindestkriterien für den Tierversuch zwar erfüllt, jedoch nicht für Humandaten, und ist aus den unzureichenden Humandaten eine höhere Empfindlichkeit des Menschen im Vergleich zum Versuchstier zu vermuten, ist keine ERB-Ableitung möglich.**

Es gelten die unter (1) – (4) gelisteten Anmerkungen zu einer „weight of evidence“- Betrachtung und der erforderlichen Kommentierung sowie zur Bewertung der nichtkanzerogenen Effekte.

Als Beispiel wird die Substanz o-Toluidin angeführt, bei der keine ausreichenden Humandaten für eine Risikoquantifizierung vorliegen, jedoch Hinweise darauf bestehen, dass ein beträchtliches Krebsrisiko für den Menschen vorliegen könnte. Ergebnisse aus qualifizierten Tierexperimenten ergeben ein geringes Krebsrisiko, das jedoch die quantitativen Hinweise aus den Humandaten nicht gänzlich erklärt. Es ist somit keine ERB-Ableitung möglich.

- (6) Sind die Mindestkriterien beim Tierversuch erfüllt, jedoch nicht bei den Humandaten, und ist aus den unzureichenden Humandaten keine höhere Empfindlichkeit des Menschen im Vergleich zum Versuchstier abzuleiten (sowie bei gänzlich fehlenden Humandaten), ist eine ERB-Ableitung möglich.**

Dies gilt grundsätzlich für Kanzerogene der Kategorie 1A, 1B und der Kategorie 2 (CLP-Verordnung). Es handelt sich hier um eine häufig anzutreffende Datenlage. Eine regulatorisch maßgebliche Verwendung der ERB setzt bei Stoffen der Kategorie 2 (Verdachtstoffe) jedoch voraus, dass eine Einstufung nach TRGS 905 erfolgt (vgl. Abschnitt 8.1 (1)).

Die Möglichkeit einer ERB-Ableitung schließt grundsätzlich bei ausreichender Datenqualität bei Kat.- 1A,1B-Stoffen (CLP-Verordnung) die Abschätzung einer anzunehmenden Schwelle für kanzerogene Effekte mit der Folge der Ausweisung eines AGW (Basis Kanzerogenität) ein.

- (7) Sind bei Kanzerogenen der Kategorie-2 (CLP-Verordnung) die Mindestkriterien für die Bewertung der kanzerogenen Wirkstärke erfüllt, ist ein auf Basis der nichtkanzerogenen Effekte abgeleiteter gesundheitsbasierter AGW (statt Toleranz- und Akzeptanzwert auf Basis krebserzeugender Wirkung) dann als unsicher einzuordnen, wenn bei einer Exposition in Höhe des vorgesehenen AGW das für ihn mit der ERB-Methode kalkulierte Krebsrisiko größer ist als ca. 4:10.000.**

In diesem Fall ist anzunehmen, dass es sich zwar „nur“ um einen Verdachtstoff für kanzerogene Wirkung handelt, dass jedoch a) eine qualifizierte Aussage zum Krebsrisiko möglich ist, und b) dass dieses in Höhe des AGW noch relevant sein könnte, so dass eine isolierte Bewertung der nichtkanzerogenen Effekte angesichts des errechneten (möglichen) Krebsrisikos nicht zufriedenstellend ist. Der Vergleich zwischen den nach der ERB-Methode ermittelten Risiken bei der Toleranz- und Akzeptanzkonzentration und beim vorgesehenen AGW auf Basis nichtkanzerogener Effekte ist zu dokumentieren. Aufgrund der rechtlichen Situation ist die Bewertung der nichtkanzerogenen Wirkung maßgeblich.

Sofern eine Risikoabschätzung zu anderen krebserzeugenden oder krebverdächtigen Substanzen erfolgt, die derzeit nicht nach CLP-Verordnung eingestuft sind (z. B. nur von U.S.EPA oder von IARC oder national außerhalb der TRGS 905 eingestufte Stoffe), ist die Situation ähnlich einzuschätzen.

- (8) Sind für Kanzerogene der Kategorie 1A und 1B (CLP-Verordnung) die Mindestkriterien bei den Humandaten erfüllt, jedoch nicht bei den tierexperimentellen Daten, so ist eine ERB-Ableitung möglich.**

Es ist eher zu erwarten, dass bei Stoffen, die nach Kategorie 1A eingestuft sind, die Mindestkriterien bei den Humandaten erfüllt sind, während dies bei Stoffen, die nach Kategorie 1B eingestuft sind, unwahrscheinlich ist. Diese Zuordnung ist jedoch nicht abgesichert, da die Einstufungskriterien nicht identisch zu den Kriterien bei der quantitativen Risikobewertung sind.

- (9) Sind sowohl bei Tierexperiment wie bei den Humandaten die Mindestkriterien erfüllt, ist eine Ableitung einer ERB möglich. Widersprechen sich die Ableitungen quantitativ, so ist die Risikoquantifizierung nach dem Prinzip des „weight of evidence“ vorzunehmen. Ist hier auch keine eindeutige Gewichtung möglich, wird die vorsichtigere Bewertung herangezogen.**

In diesem Zusammenhang bedeutet eine „weight of evidence“-Betrachtung nicht notwendigerweise eine schlechte Datenlage und eine Mittelung von tierexperimentellen Daten und Humandaten, sondern kann auch die Auswahl der plausibleren Datenbasis (Humandaten, Tierdaten) beinhalten. Die Auswahl ist zu begründen.

9 Anforderungen an Dokumentation

9.1 Begründungspapiere

- (1) Regulatorische Setzungen (z. B. von Grenzwerten und mit Risikohöhen verknüpfte Auflagen an das Risikomanagement) erfordern Transparenz, die Möglichkeit der Überprüfung, Kritik, Ergänzung und Aktualisierung, und somit eine ausreichende und öffentliche Dokumentation. Im vorliegenden Fall sind deshalb öffentlich zugängliche Begründungspapiere für die Ableitung von stoffbezogenen Expositions-Risiko-Beziehungen und Risikokonzentrationen zu erstellen.

Ein einheitliches Formular mit Hinweisen zum Ausfüllen ist diesem Leitfaden als Anhang angefügt (vgl. Anhang 10.4).

- (2) Begründungspapiere können in ihrem methodischen Bezug auf diesen Leitfaden verweisen, so dass z. B. Defaultfaktoren oder methodische Einzelschritte bei Übereinstimmung mit den Angaben in diesem Leitfaden nicht in jedem Einzelfall detailliert begründet werden müssen. Der Verweis sollte jedoch explizit erfolgen (z. B. „Die Verkürzung der Expositions-dauer wurde entsprechend den Regeln des Leitfadens, Abschnitt 4.5, berücksichtigt“).
- (3) Soweit Begründungspapiere auf veröffentlichten Daten beruhen und in der zitierten Quelle alle erforderlichen Angaben enthalten sind (vgl. auch Mindestkriterien nach Abschnitt 8), ist ein eindeutiges Zitat der Quelle zur Beschreibung der Datenbasis einer Risikoquantifizierung ausreichend.
- (4) Schwerpunkte eines Begründungspapiers sind (a) Begründungen zum angenommenen vorherrschenden Wirkprinzip (vgl. Abschnitt 2), (b) Abweichungen vom in diesem Leitfaden vorgesehen Defaultvorgehen, (c) Auswahl der Tumorlokalisation (einschließlich Spezies, Geschlecht etc., vgl. Abschnitt 3.1), (d) Darstellung der mathematischen Berechnung, und (e) der Vergleich zwischen dem Risiko für krebserzeugende Wirkungen und nichtkanzerogener Wirkstärke.

Ferner ergibt sich immer dann ein Begründungsbedarf, wenn dies in einzelnen Abschnitten dieses Leitfadens explizit gefordert wird.
- (5) Es ist ein Abschnitt Schlussfolgerung (Kapitel 9 in der Anlage 10.4) als eigenständiges Kapitel der Begründung so zu gestalten, dass es ohne Lektüre des Hauptteils auch als Zusammenfassung verstanden werden kann.
- (6) Ein Verweis auf Risikoquantifizierungen durch Dritte und die dort erfolgten Begründung ist nur dann ausreichend, wenn die zitierte Referenz den Anforderungen dieses Leitfadens in Methodik und Transparenz entspricht.
- (7) Es gelten spezielle Anforderungen an die Dokumentation, wenn keine Risikokonzentrationen quantifiziert werden können.
- (8) Wenn das Benchmarkverfahren oder die MPPD-Methodik (zur Berechnung einer humanäquivalenten Konzentration, HEC) angewendet werden, so ist das entsprechende Berechnungsprotokoll als Anhang der

ERB-Begründung anfügen.

9.2 *Bearbeitungsabfolge*

In der folgenden Abbildung 4 ist die prinzipielle Verknüpfung der Methodikelemente und Arbeitsschritte in einem Flussdiagramm zusammengefasst

Schematische Darstellung der Ableitung einer Expositions-Risiko-Beziehung (ERB) nach dem vorliegenden Leitfaden

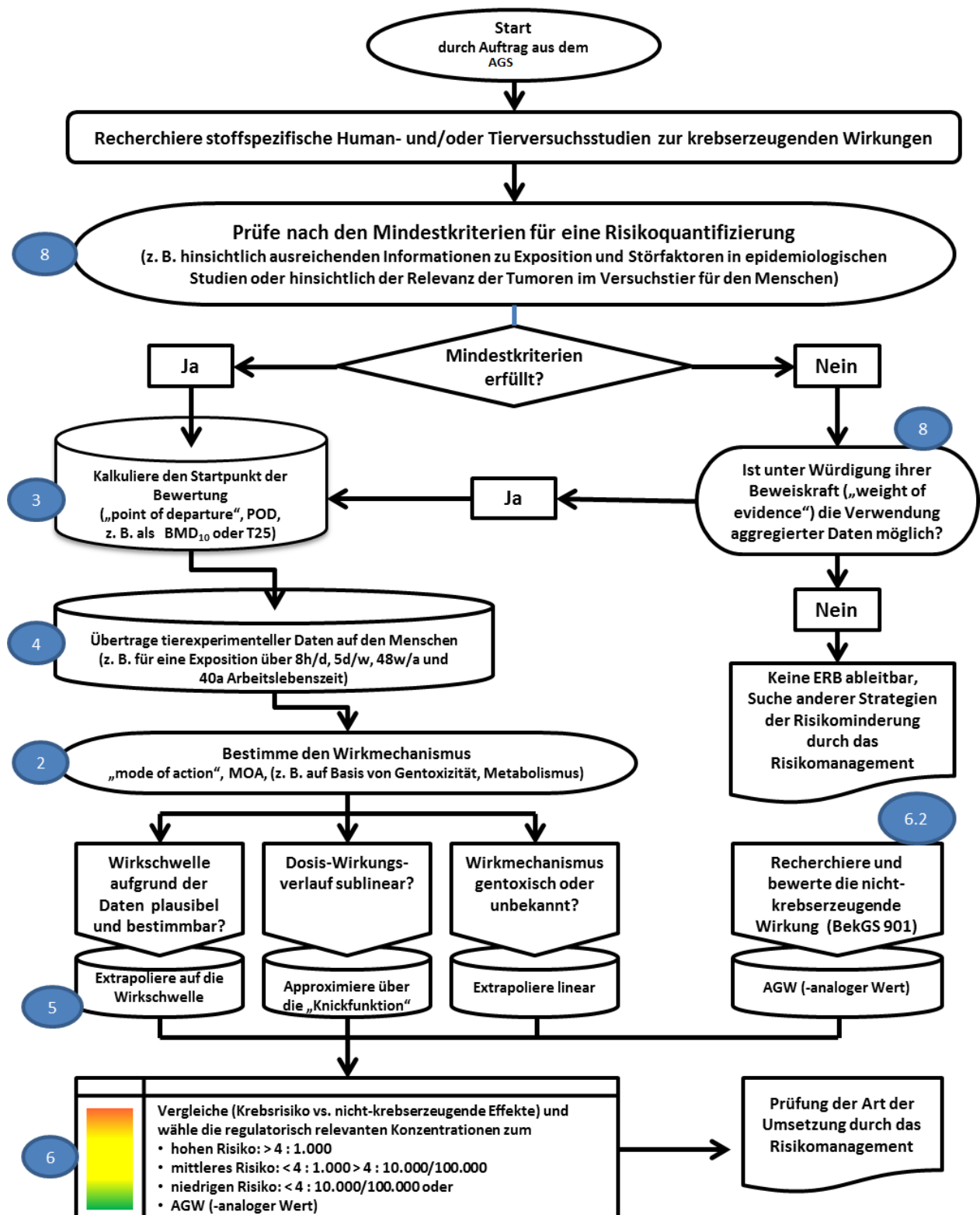


Abbildung 4 Schematische Darstellung der Ableitung einer Expositions-Risiko-Beziehung (ERB) nach dem vorliegenden Leitfaden; Nummerierung in

blauen Kreisfeldern entspricht der Kapitelnummer im Leitfaden

10 ANHÄNGE

10.1 Glossar

Additional Risk:

Berechnungsweise des expositionsbedingten Lebenszeitriskos als Differenz zwischen dem Risiko der Exponierten und dem Risiko der nicht-exponierten Kontrollgruppe:

$$P_A(x) = P(x) - P(0)$$

mit $P_A(x)$: Additional Risk bei der Exposition x

$P(x)$: Lebenszeitrisiko der Exponierten

$P(0)$: „Hintergrundrisiko“ (Lebenszeitrisiko einer nicht-exponierten Kontrollgruppe)

Der Begriff des Additional Risk wird insbesondere für Daten aus Tierversuchen verwendet, im Falle epidemiologischer Daten wird für das analoge Risiko eher der Begriff des Exzess-Risikos (s. dort) verwendet.

Adduktbildung:

Hier: Bindung eines Fremdstoffs oder dessen Stoffwechselprodukts an die DNA. DNA-Addukte im Zellkern können unter Umständen die Zellteilung behindern und/oder Mutationen auslösen.

AGW

s. „Arbeitsplatzgrenzwert“

AGW-analoger Wert:

Ein nach dem Konzept für nicht krebserregende Stoffe abgeleiteter Wert für die nicht krebserzeugende Wirkung eines Kanzerogens.

Ein für die empfindlichste toxische nicht krebsartige Wirkung nach dem in der Bekanntmachung zu Gefahrstoffen „Kriterien zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten“ (BeKGS 901) skizzierten Verfahren abgeleiteter Wert (AGW) kann in dem Bereich auf oder unterhalb der Toleranzkonzentration (s. „Akzeptanz-/Toleranzkonzentration“) für den betrachteten Stoff liegen. Ist dies nicht auszuschließen, muss neben der Expositions-Risiko-Beziehung (s. dort) zum Krebserrkrankungsrisiko ein solcher Wert nach dem vorgegebenen „AGW-Verfahren“ abgeleitet und im Managementkonzept berücksichtigt werden. Ein derartiger für die nicht krebserzeugenden Eigenschaften eines kanzerogenen Stoffes ermittelter Wert ist von einem solchen Wert für einen nicht kanzerogenen

Stoff (dann AGW) trotz der gleichermaßen angewendeten Ableitungsmethode zu unterscheiden. Deshalb wird ein solcher Wert in Abgrenzung zum AGW als „AGW-analoger Wert“ bezeichnet.

Diese Unterscheidung ist auch deshalb notwendig, weil ein AGW-analoger Werte im Gegensatz zum AGW nicht unbedingt vor schädlichen Wirkungen (Tumorerkrankungen) schützt. Über diesen AGW-analogen Werten liegende Expositionen bergen aber nicht „lediglich“ ein erhöhtes Tumorrisiko, sondern geben Anlass für die Annahme einer begründeten Gefahr des möglicherweise kurzfristigen Auftretens weiterer, nicht krebsartiger, Gesundheitsschäden. Liegt der AGW-analoge Wert oberhalb der Toleranzkonzentration (s. „Akzeptanz-/Toleranzkonzentration“), ist die praktische Bedeutung vergleichsweise gering. Eine Überschreitung der Toleranzkonzentration muss nach dem Maßnahmenkonzept der BekGS 910 wegen des damit verbundenen nicht zu tolerierenden Krebsrisikos ohnehin vermieden werden. Sind nicht tumorartige Gesundheitsbeeinträchtigungen aber schon bei niedrigeren Arbeitsplatzkonzentrationen zu befürchten, so löst eine Überschreitung dieser AGW-analogen Werte dieselben Schutzmaßnahmen aus wie die Nichteinhaltung „klassischer“ Arbeitsplatzgrenzwerte (s. dort) für nicht kanzerogene Stoffe. Der Terminus: „AGW-analoger Wert“ wird zur Beschreibung der Vorgehensweise und Bewertungsergebnisse in Begründungsdokumenten zur ERB verwendet, nicht jedoch im Rahmen des Risikomanagements. Dort wird der „AGW-analoge Wert“ zum AGW, wenn er allein maßgeblich und statt einer ERB heranzuziehen ist, und zur risikobezogenen Toleranzkonzentration, wenn er als Obergrenze einer Arbeitsplatzexposition schon unterhalb des Toleranzrisikos (4:1.000) maßgeblich ist.

AIC (Akaike Information Criterion):

Statistisches Verfahren zur Beschreibung der relativen Anpassungsgüte von Kurvenmodellierungen. In der Regel ergeben besser angepasste Kurven niedrigere AIC-Werte. Wichtiger Test im Benchmark-Verfahren (s. dort).

AKC:

Abkürzung für: Akzeptanzkonzentration, d. h. über die gesamte Lebensarbeitszeit als gleichbleibend betrachtete Expositionskonzentration, die mit einem berechneten „akzeptablen“ Krebsrisiko verbunden ist (s. Akzeptanz-/Toleranzrisiko).

Akzeptanz-/Toleranzrisiko:

Das gesundheitliche Risiko (s. dort) durch Einwirkung von Gefahrstoffen ist ein Kontinuum, das in der Regel mit der Gefahrstoffkonzentration zunimmt. In dem Risikokonzept des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS) wird dieses Kontinuum durch zwei Zäsurpunkte, das Akzeptanz- und das Toleranzrisiko, in folgende drei Bereiche unterteilt:

- (1) Ist ein Schadenseintritt lediglich möglich, wird das damit verbundene Risiko als „hinnehmbar“ (akzeptabel) bewertet. Bei diesem Risiko sind die Grundmaßnahmen zum Schutz der Beschäftigten erforderlich (Bereich unterhalb des Akzeptanzrisikos).
- (2) Ist ein Schadenseintritt nicht lediglich möglich und nicht bereits hinreichend

wahrscheinlich (s. (3)), wird das damit verbundene Risiko als „unerwünscht“ bewertet. Dieses Risiko bezeichnet die Besorgnis eines Gesundheitsschadens.

- (3) Ist ein Schadenseintritt hinreichend wahrscheinlich, wird das damit verbundene Risiko als „nicht hinnehmbar“ bewertet. Dieses Risiko bezeichnet eine Gefahr für die Gesundheit (oberhalb des Toleranzrisikos).*

Die Risikohöhen für die bezeichneten Zäsurpunkte (Akzeptanz-, Toleranzrisiko) können nicht wissenschaftlich begründet sondern nur gesellschaftspolitisch gesetzt werden. Dabei sind eine Reihe von Kriterien zu beachten, neben der gesellschaftlichen Risikowahrnehmung sind dies z. B. die Schwere eines Gesundheitsschadens, das mögliche Schadensausmaß (Art des Schadens und/oder die Anzahl der Betroffenen), die Relation zu vergleichbaren anderen Arbeitsplatzrisiken, ein unmittelbarer Nutzen und die tatsächlichen und möglichen Risikominderungsmaßnahmen.

Es wird auch der Begriff der „akzeptablen Exposition“ in Abgrenzung von einer „gefahrenrelevanten Konzentration“ (bei Überschreitung der Toleranzkonzentration) verwendet.

Allometrisches Scaling:

Element der Interspeziesextrapolation (s. dort) von kleinen Versuchstieren auf den Menschen. Unter Allometrie versteht man die Ermittlung der Abhängigkeit verschiedener biologischer Parameter von der Körpergröße. Beim allometrischen Scaling wird rechnerisch berücksichtigt, dass z. B. bei Säugern die Stoffwechselaktivität nicht linear mit dem Körpergewicht der verschiedenen Tierarten ansteigt. Dies hat zur Folge, dass der Mensch gegen vergleichbare toxische Einflüsse empfindlicher zu sein scheint als beispielsweise die Maus, wenn man die aufgenommene Dosis auf das Körpergewicht bezieht.

Alpha-2u-globulin:

Niedermolekularer Eiweißstoff, der in großen Mengen in der Leber erwachsener männlicher Ratten gebildet wird. Bestimmte leichte Kohlenwasserstoffe (z. B. Isophoron, 1,4-Dichlorbenzol, Limonen) binden an Alpha-2u-globulin. Die so entstehenden Komplexe reichern sich in den Nierenzellen an, was in der Folge zu Zelluntergang mit anschließender Reparatur, Regeneration und vermehrtem Auftreten von Nierentumoren führen kann. Dieser nicht-gentoxische Tumorentstehungsmechanismus (s. „Gentoxizität“) wird als geschlechts- und speziesspezifisch und ohne Relevanz für den Menschen angesehen.

Alveolengängiger Staub (A-Staub):

Unter alveolengängigem Staub oder der alveolengängigen Fraktion eines Staubes (A-Staub) wird der feine Anteil des einatembaren Staubs (s. dort) verstanden, der in die tiefsten Regionen der menschlichen Lunge (pulmonärer oder Alveolarbereich) vordringen kann. Für diese Partikel kann keine absolute Größe angegeben werden, es wird stattdessen eine Größenverteilung nach DIN EN 481 beschrieben.

Aneugenität:

Induktion von Aneuploidie; bezieht sich auf die Effekte, die eine Änderung (Gewinn oder Verlust) in der Zahl der Chromosomen in Zellen verursachen. Ein Aneugen kann Verlust oder Gewinn von Chromosomen verursachen, die auf Zellen hinauslaufen, die nicht ein ganzzahliges Vielfaches des haploiden Chromosomensatzes haben.

Arbeitsplatzgrenzwert (AGW):

Nach § 7 Abs. 2 der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) ist ein AGW „der Grenzwert für die zeitlich gewichtete durchschnittliche Konzentration eines Stoffes in der Luft am Arbeitsplatz in Bezug auf einen gegebenen Referenzzeitraum. Er gibt an, bis zu welcher Konzentration eines Stoffes akute oder chronische schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit von Beschäftigten im Allgemeinen nicht zu erwarten sind.“ Arbeitsplatzgrenzwerte sind Schichtmittelwerte bei in der Regel achtstündiger Exposition an fünf Tagen pro Woche während der Lebensarbeitszeit.

Voraussetzung für die Ableitung eines AGW ist die begründete Annahme einer toxikologischen Wirkschwelle (s. dort). Insbesondere für krebserzeugende Stoffe mit direkt gentoxischem Wirkmechanismus ist eine Wirkschwelle kaum bekannt, weshalb üblicherweise kein AGW abgeleitet werden kann. In diesen Fällen kommt das Risikokonzept nach Bekanntmachung 910 zur Anwendung (s. hierzu auch unter „AGW-analoger Wert“).

Arbeitsplatzgrenzwerte werden vom AGS vorgeschlagen, vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales beschlossen und in der Technischen Regel für Gefahrstoffe (TRGS) 900 veröffentlicht. Der Arbeitgeber muss sicherstellen, dass sie eingehalten werden. Wird ein AGW überschritten und stehen keine wirkungsvollen Expositionsminierungsmaßnahmen zur Verfügung, muss der betreffende Stoff ersetzt werden. Für den Fall, dass auch dies nicht möglich ist, schreibt die GefStoffV ein gestuftes Vorgehen zur Anwendung von geeigneten (technischen, organisatorischen oder persönlichen) Schutzmaßnahmen vor.

A-Staub:

s. „Alveolengängiger Staub“

Attributables Risiko:

Das Attributable Risiko oder Attributivrisiko bezeichnet den Anteil der Krankheitsbelastung in der Bevölkerung, der auf einen bestimmten Risikofaktor (s. dort) zurückzuführen ist. Man kann dabei das Attributable Risiko unter Exponierten (ARE) vom Attributablen Risiko in der Allgemeinbevölkerung (PAR) unterscheiden. Während das ARE angibt, welcher Anteil der Erkrankungsfälle in der exponierten Teilbevölkerung auf die Exposition zurückzuführen ist, gibt das PAR den entsprechenden Anteil für die Gesamtbevölkerung an. Bei seltenen Expositionen kann das PAR zwar klein sein, jedoch kann bei entsprechender

Höhe des Relativen Risikos (RR) der diesbezügliche Anteil in der exponierten Teilgruppen, wie z. B. den Beschäftigten in einem bestimmten Produktionszweig, sehr hoch sein, und z. B. bei einem $RR > 2$ über 50 % liegen.

Zur Berechnung des Attributablen Risikos in der Allgemeinbevölkerung (PAR) sind zwei Informationen erforderlich:

- die Häufigkeit des Risikofaktors in der Bevölkerung,
- das Ausmaß der Erhöhung des Erkrankungsrisikos durch diesen Risikofaktor.

Nimmt man beispielsweise an, dass bei Rauchern das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken im Vergleich zu Nicht-Rauchern auf das Zehnfache ansteigt, und nimmt man weiter an, dass die Häufigkeit des Rauchens bei Männern in der Bevölkerung 40 % beträgt, dann würde sich das Attributivrisiko auf etwa 78 % belaufen, d.h. 78 % der Lungenkrebsfälle in der männlichen Bevölkerung wären durch das Rauchen verursacht. In vergleichbarer Weise lässt sich für berufliche Expositionen auf der Basis von Daten zur Expositions-Prävalenz und unter Verwendung von Risiko-Schätzungen aus vorliegenden Studien das Attributable Risiko unter Exponierten (ARE) zur jeweiligen Exposition schätzen.

Mathematische Definitionen von ARE und PAR:

$$\begin{aligned}
 ARE &= \frac{RR - 1}{RR} \\
 &= \frac{\text{Inzidenz}_{\text{exponiert}} - \text{Inzidenz}_{\text{nicht-exponiert}}}{\text{Inzidenz}_{\text{exponiert}}} \\
 PAR &= \frac{P|E = 1| \times (RR - 1)}{P|E = 1| \times (RR - 1) + 1} \\
 &= \frac{\text{Inzidenz}_{\text{Population}} - \text{Inzidenz}_{\text{nicht-exponiert}}}{\text{Inzidenz}_{\text{Population}}}
 \end{aligned}$$

mit $P|E = 1|$ Wahrscheinlichkeit, bezogen auf die Population, exponiert zu sein

Benchmark-Verfahren:

Verfahren zur Anpassung eines mathematischen Modells an die in einer Studie erhobenen Daten zum Dosis-Wirkungs-Zusammenhang. Dafür stehen mehrere Modellfunktionen zur Verfügung.

Das Benchmark-Verfahren ist ein Instrument zur Ermittlung eines „point of departure“ (s. dort) für quantitative Risikoabschätzungen. Für eine definierte Effekthäufigkeit bzw. ein definiertes Effektmaß, der sog. „**Benchmark Response**“ (BMR), kann die Dosis geschätzt werden, die mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit zu diesem Effekt führt. Diese Dosis wird „**Benchmark Dose**“ (BMD) genannt. Eine BMD_{10} wäre diejenige Dosis, die ein 10%iges Risiko für das Auftreten eines interessierenden Effekts erwarten lässt. Die Sicherheit der Abschätzung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung wird durch Angabe eines Vertrauensbereichs quantifiziert. Der Wert des unteren (in der Regel 90- oder 95 %-) Vertrauensbereichs der „Benchmark Dose“ wird als „**Benchmark Dose**

Lower Bound“ (BMDL) bezeichnet. Eine Prüfung der Anpassungsgüte der Ergebnisse mit verschiedenen Modellfunktionen kann anhand des AIC erfolgen (s. dort).

Bias:

Unter dem Begriff Bias versteht man in der Epidemiologie eine Verzerrung, die auf einen systematischen Fehler bei der Erhebung der Daten zurückzuführen ist. Im Gegensatz zu zufälligen Fehlern führen systematische Fehler zu einseitigen Abweichungen.

Bioaktivierung:

Umwandlung eines Fremdstoffes, i. d. R. durch körpereigene Enzyme, in einen toxischen oder kanzerogenen Metaboliten.

BMD (Benchmark Dose):

s. „Benchmark-Verfahren“.

BMDL (Benchmark Dose Lower Bound):

s. „Benchmark-Verfahren“.

BMR (Benchmark Response):

s. „Benchmark-Verfahren“.

Chi-Quadrat-Verteilung:

Ist eine stetige Wahrscheinlichkeitsverteilung über die Menge der positiven reellen Zahlen.

Clearance:

Hier: Reinigung der Atemwege von deponierten (s. „Deposition“) Partikeln durch physikochemische Auflösung oder mechanischen Abtransport. Letzterer kann in den mittleren Atemwegen über das Flimmerepithel (mukoziliäre Clearance“), in den unteren Atemwegen durch Aufnahme in frei bewegliche „Fresszellen“, den Makrophagen („Makrophagenclearance“), erfolgen.

CLP-Verordnung

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. Diese Richtlinie unterteilt krebserzeugende Stoffe in folgende drei Kategorien:

- **1A:** Stoffe, die bekanntermaßen beim Menschen kanzerogen sind; diese Einstufung erfolgt überwiegend aufgrund von Nachweisen beim Menschen.
- **1B:** Stoffe, die wahrscheinlich beim Menschen kanzerogen sind; diese Einstufung erfolgt überwiegend aufgrund von Nachweisen bei Tieren.
- **2:** Verdacht auf karzinogene Wirkung beim Menschen.

Ein analoges Klassifikationsschema sieht die CLP-Verordnung z. B. für mutagene und keimzellmutagene Stoffe vor. Der vorliegende Leitfaden verwendet dieses Klassifikationsschema.

Confounder:

Störvariable, die sowohl mit dem eigentlich untersuchten Einfluss (z. B. bestimmter Arbeitsstoff) als auch mit dem untersuchten Endpunkt (z. B. Krebsentstehung) assoziiert ist. Confounding ist das Vermischen von Störfaktoren-Effekten mit dem Effekt desjenigen Risikofaktors, der untersucht wird.

DALY:

Abkürzung für „disability-adjusted life years“ oder „disease-adjusted life years“. Man versteht darunter die Summe aus der durch Behinderung und/oder Krankheit beeinträchtigten und durch vorzeitiges Versterben verlorenen Lebensjahre (YLL, s. dort) eines Menschen oder einer Gruppe von Menschen.

Default:

Statistisch gestützter Standardwert oder -annahme, der oder die in Ermangelung Stoff- oder Tierart-spezifischer Daten verwendet werden soll. Ein Default lässt Abweichungen zu und ist ein Mittel, um Systeme zu beschreiben, deren Merkmale nicht vollständig bekannt sind.

Deposition:

Hier: Ablagerung von eingeatmeten Partikeln in den Atemwegen. Deponierte Partikel können wieder aus den Atemwegen entfernt werden (s. „Clearance“).

DMEL:

Abkürzung für „derived minimal effect level“.

Die europäische REACH-Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 schreibt für Chemikalien mit bestimmten Merkmalen eigentlich die Ableitung eines „gesundheitsbasierten“ Derived No-Effect Level („DNEL“, s. dort) vor. Kann für Kanzerogene/Mutagene kein DNEL aufgestellt werden, insbesondere wenn eine toxikologische Wirkschwelle (s. dort) unbekannt oder unplausibel ist, erlaubt diese Verordnung gemäß ihrem Anhang I „eine qualitative Beurteilung der Wahrscheinlichkeit, dass bei Anwendung des Expositionsszenarios Auswirkungen vermieden werden“. Nicht in der REACH-Verordnung selbst, sondern im REACH-Leitfaden „Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment“ (Kapitel R.8) wird für diesen Fall die Aufstellung eines DMEL empfohlen, definiert als „a reference level which is considered to be of very low concern. DMEL derived in accordance with the guidance should be seen as a tolerable level of effects and it should be noted that it is not a level where no potential effects can be foreseen.“

Der genannte REACH-Leitfaden schlägt mehrere Möglichkeiten der Ableitung von DMEL-Werten vor. Darunter ein „linearisiertes Modell“, das weitgehend mit dem im vorliegenden (deutschen) Leitfaden beschriebenen übereinstimmt, daneben aber auch das EFSA-Konzept (s. dort) oder physiologiebasierte pharmakokinetische Modelle (s. dort).

Im REACH-Leitfaden werden keine klaren Vorgaben zum anzustrebenden Schutz- oder Risikoniveau gemacht. Seine Autoren beschränken sich auf folgenden Passus: „Although there is no EU legislation setting the 'tolerable' risk level for carcinogens in the society, cancer risk levels had been set and used in different contexts (see APPENDIX R. 8-14 for various values previously applied within and outside the EU). Based on these experiences, cancer risk levels of 10^{-5} and 10^{-6} could be seen as indicative tolerable risks when setting DMELs for workers and the general population, respectively.“

DNA-Polymerasen:

Enzyme, die die Synthese der Erbsubstanz Desoxyribonucleinsäure (DNA) aus ihren Bausteinen, den Desoxyribonucleotiden, katalysieren. Dabei dient ein bereits bestehender DNA-Einzelstrang als Matrize.

DNEL:

Laut Anhang I der europäischen Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH), ist es Ziel der Ermittlung schädlicher Wirkungen auf die Gesundheit des Menschen, „für den genannten Stoff Expositionshöhen abzuleiten, oberhalb deren Menschen nicht exponiert werden sollten. Dieser Expositionsgrenzwert wird als Derived No-Effect Level (DNEL – abgeleitete Expositionshöhe, unterhalb deren der Stoff zu keiner Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit führt) bezeichnet.“

DNEL-Werte müssen von den Herstellern oder Importeuren für registrierungspflichtige gefährliche Stoffe mit einer Produktions- bzw. Einfuhrmenge ≥ 10 Tonnen pro Jahr aufgestellt und im Stoffsicherheitsbericht und Sicherheitsdatenblatt aufgeführt werden. Zu ein- und demselben Stoff können für unterschiedliche Personengruppen (z. B. Verbraucher, Arbeitnehmer, schwangere Frauen, Kinder) sowie für unterschiedliche Expositionsdauern und -wege (oral, dermal, inhalativ) verschiedene DNEL-Werte ermittelt werden.

Im REACH-Leitfaden „Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment“ wird die Vorgehensweise der Ableitung von DNEL-Werten beschreiben. Grundsätzlich ähnelt das Verfahren demjenigen, das in der Bekanntmachung zu Gefahrstoffen (BekGS) 901 vorgeschlagen wird, um AGW (s. dort) für Deutschland aufzustellen; einzelne Extrapolationsfaktoren unterscheiden sich jedoch geringfügig.

In Deutschland sind AGW die für den Arbeitgeber verbindlichen Luftgrenzwerte am Arbeitsplatz. Falls kein AGW (und auch kein MAK-Wert) zur Verfügung steht, kann u. a. der stoff- und szenarienspezifische DNEL („inhalative, long-term, workers“) gemäß der Technischen Regel für Gefahrstoffe (TRGS) 402 hilfsweise herangezogen werden, um zu beurteilen, ob die getroffenen Schutzmaßnahmen ausreichen.

Dosis-Wirkungs-Beziehung:

Funktionale Beziehung zwischen Dosis und Wirkung (Effektstärke) einer pharmakologisch oder toxikologisch aktiven Substanz. Dosis-Wirkungs-Beziehungen für den Endpunkt Krebs sind streng genommen Dosis-Häufigkeits-Beziehungen und beschreiben die Tumorraten in Abhängigkeit von der Dosis (oder Konzentration). Diese Funktionen sind stetig und nähern sich meist asymptotisch einem maximalen Wert für die Tumorraten.

Für den tierexperimentell in der Regel nicht zugänglichen Niedrigdosisbereich sind mehrere Kurvenverläufe, z. B. mit dem Benchmark-Verfahren (s. dort), modellierbar:

- **Lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung:** Kurvenabschnitt lässt sich durch eine Geradenfunktion beschreiben.
- **Sublineare Dosis-Wirkungs-Beziehung:** Der mit stetig steigender Dosis zunächst langsame Anstieg z. B. der Tumorraten steigert sich überproportional („nach unten durchhängende“ oder konvexe Kurve)
- **Supralineare Dosis-Wirkungs-Beziehung:** Kleinere Dosisschritte im Niedrigdosisbereich bewirken einen relativ großen Anstieg z. B. der Tumorraten, während es im höheren Dosisbereich nur noch zu einer geringen Zunahme der Tumorraten und damit zu einer Abflachung der Kurve kommt („nach oben ausgebauchte“ oder konkave Kurve).

Diese Beschreibungen der Kurvenverläufe beinhalten grundsätzlich keine Informationen darüber, ob die Funktionen durch den Nullpunkt verlaufen oder nicht.

EF:

Englisch: Abkürzung für „Excursion Factor“; s. ÜF.

EFSA-Konzept:

Strategie der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) für die Risikobewertung von genotoxischen (s. Genotoxizität) und krebserzeugenden Stoffen. Das Konzept beruht auf der Berechnung einer „margin of exposure“ (s. dort). Als Bezugspunkt auf der Dosis-Wirkungs-Kurve wird die Dosis ermittelt, die im Tierexperiment eine Tumorraten von 10 % bewirkt (bei befriedigender Datenlage berechnet als BMDL, s. dort). Liegt die „margin of exposure“ (also das Verhältnis zwischen über den Verdauungstrakt aufgenommener Dosis und BMDL₁₀) bei 10.000 oder höher, wird das Krebsrisiko für Konsumenten von belasteten Lebensmitteln als gering eingestuft und vorgeschlagen, diese Substanzen mit niedriger Priorität zu behandeln. Je weiter der „margin of exposure“ unter 10.000 liegt, desto dringlicher werden Minimierungsmaßnahmen.

Einatembare Staub (E-Staub):

Der Massenanteil eines Schwebstoffes, der vom Menschen durch Mund und/oder Nase eingeatmet werden kann, wird als einatembare Fraktion (einatembare Staub, E-Staub) bezeichnet. Während kleinere Partikel (aerodynamischer Durchmesser <5 µm) fast vollständig eingeatmet werden, nimmt die Inhalierbarkeit zu größeren Partikeln hin ab (durch den nicht einatembaren Anteil). Die Größenverteilung der einatembaren Fraktion kann der Norm DIN EN 481 entnommen werden. E-Staub lässt sich anhand der Ablagerungsorte in der Lunge in weitere Staubfraktionen unterteilen (z. B. alveolengängige Fraktion/A-Staub, s. dort).

Endokrin:

Das Hormonsystem betreffend.

Endozytose:

Aufnahme von Stoffen in die Zelle durch Einstülpung und anschließender Abschnürung der Zellmembran.

Enzyminduktion:

Aktivierung einer Steigerung der Synthese von bestimmten Enzymen in den Zellen eines Gewebes. Werden Stoffwechselenzyme induziert, kann dies Auswirkungen auf die Entgiftung oder Giftung aufgenommener Fremdstoffe haben.

EPA:

Abkürzung für „United States Environmental Protection Agency“. Die EPA ist eine unabhängige Umweltbehörde der US-amerikanischen Bundesregierung.

Epidemiologie:

Epidemiologie ist die Untersuchung der Verteilung und der Ursachen von gesundheitsbezogenen Zuständen oder Ereignissen in definierten Populationen (s. dort) und die Anwendung der Ergebnisse derartiger Untersuchungen mit dem Ziel, Gesundheitsprobleme zu vermeiden. Unter „Untersuchung“ sind Beobachtungsstudien, Surveys, Hypothesentests, analytische und experimentelle Studien zu verstehen. „Verteilung“ beinhaltet die Auswertung von entsprechenden Daten nach Zeit, Ort und Personen-gruppen. Unter „Ursachen“ sind alle physikalischen, biologischen, sozialen, kulturellen und verhaltensbedingten Faktoren zu verstehen, die einen Einfluss auf die Gesundheit haben können. „Gesundheitsbezogene Zustände oder Ereignisse“ umfassen Erkrankungen, Todesursachen, Verhaltensweisen wie z. B. Tabakkonsum, Reaktionen auf Präventionsmaßnahmen und die Bereitstellung und Nutzung von Gesundheitsdiensten. Unter „definierten Populationen“ sind Menschengruppen mit identifizierbaren Charakteristika (Alter, Geschlecht, Wohnort etc.) zu verstehen. Mit „Anwendung der Ergebnisse...“ wird explizit auf das Ziel von Epidemiologie, nämlich die Förderung, den Schutz und die Wiederherstellung von Gesundheit, hingewiesen (Porta, 2008).

ERB:

s. „Expositions-Risiko-Beziehung“.

E-Staub:

s. „Einatembarer Staub“.

Extrathorakaler Bereich (ET):

Obere Atemwege, Nase, Mund, Rachen und Kehlkopf umfassend.

Expositions-Risiko-Beziehung (ERB):

Eine Expositions-Risiko-Beziehung (ERB) beschreibt das Verhältnis eines stoffspezifischen Risikos für eine krebserzeugende Wirkung zu einer angenommenen Exposition gegen diesen Stoff. Dabei wird einem zusätzlichen, d. h. über die Hintergrundrate hinausgehenden Krebserkrankungsrisiko einer Stoffkonzentration in der Luft bei gleichmäßiger Exposition während der gesamten Lebensarbeitszeit gegenüber gestellt. Aus den ERB können stoffspezifische Expositionskonzentrationen für krebserzeugende Gefahrstoffe in der Luft am Arbeitsplatz abgeleitet werden, die dem Akzeptanz- oder Toleranzrisiko (s. dort) entsprechen. ERB werden – wie im vorliegenden Leitfaden erläutert – auf der Basis arbeitsmedizinisch-toxikologischer Literaturdaten abgeleitet und dienen der Prävention sowie der Umsetzung von Minimierungsmaßnahmen.

Exzess-Risiko:

Mehrdeutige Begriffsverwendung:

(a) Oft definiert als das zusätzliche Erkrankungsrisiko unter Exponierten in Relation zum Basisrisiko, auch relative Risikodifferenz (RD) genannt: $RD = RR - 1$. Sie gibt die prozentuale Risikoerhöhung unter Exponierten an. Bei einem Relativen Risiko (RR) von z. B. 1,5 beträgt diese 50 %, bei einem RR von 2,0 100 % und bei einem RR von 10 entsprechend 900 %.

(b) In diesem Leitfaden wird darunter das expositionsbedingte Lebenszeitrisiko verstanden, das in der Regel als Differenz zwischen dem Risiko der Exponierten und dem Risiko einer nicht-exponierten Vergleichsgruppe (z. B. der Allgemeinbevölkerung) definiert wird:

$$P_{\text{excess}}(x) = P(x) - P(0)$$

mit $P_{\text{excess}}(x)$:	Exzess-Risiko bei der Exposition x
$P(x)$:	Lebenszeitrisiko der Exponierten
$P(0)$:	„Hintergrundrisiko“ (Lebenszeitrisiko einer nicht-exponierten Vergleichsgruppe)

Der so verstandene Begriff des Exzess-Risiko wird insbesondere bei epidemiologischen Daten verwendet, es ist dabei formal identisch mit dem Additional Risk (s. dort). Der Begriff des Exzess-Risiko mag im Falle von Tierversuchen - formal nicht ganz korrekt - auch dann angewandt werden, wenn das expositionsbedingte Lebenszeitrisiko als Extra Risk (s. dort) berechnet wurde.

Extrapolationsfaktor/Sicherheitsfaktor:

Ein **Extrapolationsfaktor** ist physiologisch/empirisch begründet. Bei der Risikoabschätzung geht man von vorliegenden toxikologischen Daten aus und extrapoliert auf einen experimentell nicht ermittelten Erwartungswert (z. B. Absenkung der Effektkonzentration bei Verlängerung der Versuchsdauer). Diese quantitative Abschätzung muss eine nachvollziehbare Interpretation empirischer Daten einschließen.

Die Berücksichtigung darüber hinausgehender, eher qualitativer Aspekte (Datengüte, Schwere des Effekts, Verdachtsmomente) erfolgt, um nach dem Vorsorgeprinzip auch vor unbekannten oder wissenschaftlich/empirisch nicht quantifizierbaren Risiken zu schützen. Ein hierfür eingesetzter Faktor wird als **Sicherheitsfaktor** bezeichnet.

Extra Risk:

Berechnungsweise des expositionsbedingten Lebenszeitrisikos anhand des Risikos der Exponierten und des Risikos einer nicht-exponierten Kontrollgruppe gemäß folgender Formel:

$$P_E(x) = [P(x) - P(0)] : [1 - P(0)]$$

mit $P_E(x)$: Extra Risk bei der Exposition x

$P(x)$: Lebenszeitrisiko der Exponierten

$P(0)$: „Hintergrundrisiko“
(Lebenszeitrisiko einer nicht-exponierten Kontrollgruppe)

Es handelt sich somit um den Quotienten aus Additional Risk (s. dort) und dem Anteil der Individuen, die bei Abwesenheit einer Exposition nicht reagieren. Die Berechnungsweise des Extra Risk wird aus rechentechnischen Gründen bei bestimmten Dosis-Wirkungsmodellen insbesondere bei Daten aus Tierversuchen verwendet; das Ergebnis unterscheidet sich in der Regel wenig vom Additional Risk.

Fall-Kontroll-Studie:

Das Ziel von Fall-Kontroll-Studien ist es, die Bedeutung von Risikofaktoren (s. dort) für die Entstehung von Krankheiten quantitativ zu ermitteln. Die logische Basis für Fall-Kontroll-Studien ergibt sich aus der Überlegung, dass ein Risikofaktor, der die Entstehung einer Krankheit begünstigt, bei Patienten mit dieser Krankheit vor Krankheitsbeginn häufiger vorhanden gewesen sein muss als in einer Vergleichsgruppe von Nicht-Erkrankten. Da bei Fall-Kontroll-Studien die Recherchen erst nach eingetretener Erkrankung einsetzen, also in die Vergangenheit gerichtet sind, gehören die Fall-Kontroll-Studien zu den retrospektiven Studienformen. Das Ergebnis einer Fall-Kontroll-Studie ist die sogenannte Odds Ratio (s. dort), eine Verhältniszahl, die angibt, um wievielfach häufiger die Erkrankung bei vorhandenem Risikofaktor auftritt als ohne. Eine Odds Ratio unter 1.0 würde ein erniedrigtes Risiko anzeigen, ein Wert über 1.0 ein erhöhtes. Eine Odds Ratio von 1.5 entspricht einer Risiko-Erhöhung um 50 %. Zur Bewertung der Relevanz einer Odds Ratio ist allerdings die Berechnung eines zugehörigen Konfidenz-Intervalls (s. dort) unerlässlich.

In eine Kohorte eingebettete Fall-Kontroll-Studie: Dieses Design stellt einen Sonderfall der Fall-Kontroll-Studie dar, welches in der Arbeitsepidemiologie häufig vorkommt. Alle Fälle aus einer Kohorte werden mit einem zufälligen Sample der zum Zeitpunkt der Falldiagnose nicht erkrankten Kontrollpersonen aus derselben Kohorte verglichen („Incidence-Density-Sampling“), wodurch die optimalen Bedingungen einer inzidenten und vollständigen Fallrekrutierung sowie die zufällige Auswahl nicht erkrankter Personen aus derselben Bezugspopulation erfüllt werden.

First-Pass-Effekt:

Stoffe, die über den Verdauungstrakt aufgenommen werden, gelangen nach Resorption über die Pfortader in die Leber. Bei ihrer ersten Leberpassage („first pass“) können sie teilweise in erheblichem Umfang verstoffwechselt werden, so dass nur noch ein Bruchteil der Ausgangssubstanz die anderen Organe erreicht.

Gamma-Funktion:

Spezielle mathematische Funktion, aus der sich eine kontinuierliche Wahrscheinlichkeitsverteilung (Gamma-Verteilung) ableitet.

Gavage:

Verabreichung einer Substanz mittels Schlundsonde.

Gentoxizität:

ist ein relativ breiter Begriff für Wirkungen auf das genetische Material. Er bezieht sich auf Prozesse, die die Struktur bzw. den Informationsgehalt der DNA oder die DNA Segregation (Aufteilung in Tochterzellen) verändern und die nicht notwendigerweise mit Mutagenität (siehe dort) assoziiert werden. So schließen Gentoxizitätstests auch solche Tests ein, die Hinweise auf induzierte DNA Schäden geben, nicht aber den unmittelbaren Beweis einer Mutation liefern, etwa über Effekte wie die unplanmäßige DNA-Synthese (UDS, unscheduled DNA synthesis), Schwesterchromatidaustausche (SCE, sister chromatid exchange), DNA-Strangbrüche, DNA-Adduktbildung oder mitotische Rekombination, aber ebenso Tests zur Mutagenität. Vgl. Quelle: (SCHER/SCCP/SCENIHR, 2009).

Man unterscheidet zwischen:

primär gentoxisch wirkenden Substanzen: Ausgangsstoff und/oder Stoffwechselprodukt(e) reagieren unmittelbar mit der DNA und können so die genetische Information verändern;

sekundär gentoxisch wirkenden Substanzen: Induktion von genetischen Schäden ohne unmittelbare Wechselwirkung mit der DNA. Beispiele sind oxidative Schädigung durch entstehende reaktive Sauerstoffspezies oder Störung der DNA-Reparatur.

Glucuronidierung:

Übertragung eines Glucuronsäurerests aus der Uridindiphosphoglucuronsäure („aktivierte Glucuronsäure“) auf nukleophile Reaktionspartner wie Hydroxyl-, Amino-, Sulfhydryl- oder Carboxylgruppen. Diese Reaktion wird von den zu den Phase-II-Enzymen (s. dort) gehörenden UDP-Glucuronosyltransferasen katalysiert. Durch Glucuronidierung werden unpolare Fremdstoffe hydrophil und ausscheidbar.

Hämangiosarkom:

Bösartiger Tumor, der vom Gewebe der Innenauskleidung der Blutgefäße, dem Endothel, ausgeht.

Harder'sche Drüse:

*Zusätzliche Tränendrüse der Nickhaut im nasenseitigen Augenwinkel von vielen Tier-
spezies. Der Mensch besitzt keine Nickhaut.*

HEC:

*Englische Abkürzung für „humanäquivalente Konzentration“. Im Kontext dieses Leitfa-
dens geht es darum, dass bei der Interspeziesextrapolation (s. dort) für lokal wirksame
(speziell: lungenschädigende) Stoffe die im Inhalationsversuch am Versuchstier ermit-
telten Effektkonzentrationen auf die Verhältnisse beim Menschen umgerechnet wer-
den müssen, woraus eine zu der im Tierversuch eingesetzte (human-)äquivalente
Konzentration resultiert.*

hBMD:

Humanäquivalente Benchmarkdosis (s. „Benchmark-Verfahren“), die durch Extrapolation auf den Menschen aus Tierversuchsdaten errechnet ist.

hT25:

*Humanäquivalente T25 (s. dort), die durch die Extrapolation auf den Menschen aus
der aus Tierversuchsdaten ermittelten T25 errechnet ist.*

Homöostase:

Aufrechterhaltung eines Gleichgewichtszustands im physiologischen System.

Hyperplasie:

*Vergrößerung eines Gewebes oder Organs durch Anstieg der Zellzahl (vermehrte Zell-
teilung).*

Hypertrophie:

Vergrößerung eines Gewebes oder Organs durch Anstieg der Zellvolumina.

Hypophyse:

Hirnanhangsdrüse, die eine Reihe von Hormonen produziert.

Hypoxie:

Minderversorgung eines Gewebes mit Sauerstoff.

IARC:

Abkürzung für „International Agency for Research on Cancer“; Tochterinstitut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit Sitz in Lyon, das sich der Krebsforschung und der Einstufung krebserzeugender Stoffe widmet.

ICD:

Abkürzung für „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“, ein von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegebenes und international anerkanntes Klassifikationssystem medizinischer Diagnosen.

Interspeziesextrapolation:

Hier: Umrechnung von tierexperimentell erhaltenen Ergebnissen auf die (durchschnittlichen) Verhältnisse beim Menschen.

Interstitium:

Zwischengewebe (z. B. Bindegewebe), das die Organe durchzieht und untergliedert. Es besitzt eine Stütz-, Träger- oder Gerüstfunktion.

Intraspeziesextrapolation:

Hier: rechnerische Berücksichtigung von Empfindlichkeitsunterschieden innerhalb der menschlichen Bevölkerung bei der Risikoabschätzung.

Inzidenz:

Bezeichnet die Häufigkeit der Neuerkrankungen an einer bestimmten Erkrankung bezogen auf einen definierten Zeitraum (meistens ein Jahr) und bezogen auf eine definierte Population. Zur Ermittlung der Inzidenz müssen in einer definierten Region alle neu erkrankten Patienten erfasst werden. Dieses ist in der Regel durch bevölkerungsbezogene epidemiologische Krankheitsregister möglich, z. B. Krebsregister, Herzinfarktregister oder durch eigene Inzidenz-Studien. Für Deutschland kann die Inzidenz nur für wenige Krankheitsgruppen und regional sehr beschränkt angegeben werden. Die einzigen epidemiologischen Krebsregister, die für alle Altersgruppen verlässliche Inzidenzdaten über längere Zeiträume liefern, sind das Krebsregister des Saarlandes und das Krebsregister der ehemaligen DDR bis 1990. Die aufgrund des Bundeskrebsregistergesetzes seit den 90er Jahren aufgebauten Landeskrebsregister sind nur teilweise vollständig, werden aber zukünftig vermehrt nutzbare Daten liefern (siehe

„Dachdokumentation Krebs“ unter www.rki.de). Für Malignome des Kindesalters (bis zum vollendeten 14. Lebensjahr) liefert das Mainzer Kinderkrebsregister Daten für die gesamte Bundesrepublik.

Die **kumulative Inzidenz (CI)** gibt den Anteil neu erkrankter Personen zu einem definierten Zeitpunkt für eine spezifische Erkrankung an:

$$CI = \frac{\text{Anzahl Personen, die im definierten Zeitintervall erkranken}}{\text{Anzahl Personen, die im definierten Zeitintervall unter Risiko stand zu erkranken}}$$

Klastogenität:

Als Klastogene werden Substanzen bezeichnet, die Chromosomenbrüche verursachen. Dies kann das Ergebnis einer direkten DNA Schädigung sein oder eines indirekten Mechanismus, z. B. eine Hemmung von Topoisomerasen (s.dort) (SCHER/SCCP/SCENIHR, 2009).

Klitorisdrüse:

s. „Präputialdrüse“.

Kohortenstudie:

Eine Kohorte bezeichnet in der Epidemiologie eine Gruppe von Personen, die durch ein gemeinsames Merkmal charakterisiert ist. Dieses Merkmal kann eine gemeinsame Exposition gegenüber einem Schadstoff sein, das Wohnen in einer bestimmten Region, der gleiche Beruf oder ähnliches. In einer Kohortenstudie werden die Mitglieder der Kohorte über einen definierten Zeitraum beobachtet auf das Auftreten von Endpunkten hin. Diese Endpunkte können das Auftreten definierter Erkrankungen oder das Versterben an definierten Todesursachen sein. Da sie von einer Exposition ausgehend das zeitlich nachfolgende Erkrankungsrisiko untersuchen, handelt es sich um ein prospektives Studiendesign. In der Arbeitsmedizin wird der Ausgangspunkt von Kohortenstudien häufig zeitlich zurückverlegt. Diese Studien werden oft als historische Kohortenstudien oder als historisch-prospektives Design bezeichnet.

Wie auch tierexperimentelle Studien erfordern epidemiologische Studien bei ihrer Planung die Festlegung der erforderlichen Stichprobenumfänge.

Konfidenz-Intervall:

Ein Konfidenz-Intervall erlaubt die Beurteilung der Schwankungsbreite einer Schätzung (z. B. Odds Ratio, Relatives Risiko, Standardisierte Mortalitäts-Ratio). Das Intervall gibt an, in welchen Bereich 95 von 100 möglichen Schätzungen fallen würden (wenn das 95 %- Konfidenz-Intervall berechnet wurde) oder 99 von 100, wenn das 99 %-Konfidenz-Intervall angegeben wurde. Gebräuchliche ist das 95 %-Konfidenz-Intervall. Wenn eine Odds Ratio (s. dort) mit 1.41 geschätzt wurde und das Konfidenz-Intervall von 0.95 bis 1.67 reicht, ist keine signifikante Erhöhung der Odds Ratio zu

konstatieren, weil in den 95 %-Bereich auch Werte unter 1.0 fallen, d. h. erniedrigte Risiken wie Risikoerhöhungen auftreten können.

Korrelationsstudien:

s. „Ökologische Studien“.

Krebsrisikozahl:

Dieser Begriff wurde in der Vorläuferversion dieses Leitfadens gleichlautend zum Terminus „Risikokonzentration“ verwendet (siehe dort).

Kurzzeitkonzentration:

Kurzzeitkonzentrationen sind kurzfristige mögliche Überschreitungen der TKC oder des TNKC bei Einhaltung des Schichtmittelwerts und werden durch die Verknüpfung mit einem Überschreitungsfaktor (ÜF) berechnet. Wir unterscheiden Kurzzeitkonzentrationen (KZC) für kanzerogene (KZC_{kanz}) und nichtkanzerogene Effekte (KZC_{nkanz}). Im Englischen werden entsprechend die Abkürzungen $STEL_{carc}$ und $STEL_{ncarc}$ unterschieden.

KZC:

Abkürzung für Kurzzeitkonzentration (s. dort).

Leydigzell-Tumor:

Neubildung, die ihren Ausgang in den Testosteron-produzierenden Leydigzellen des Hodens nimmt. Während Leydigzelltumoren beim Menschen sehr selten auftreten, wird insbesondere bei alternden Fischer-344-Laborratten eine hohe spontane Inzidenz beobachtet.

Makrophagen:

Zu den weißen Blutzellen gehörende frei bewegliche Zellen in verschiedenen Geweben, die sich Mikroorganismen und andere Partikel einverleiben und abtransportieren können („Fresszellen“). Im Kontext dieses Leitfadens sind vornehmlich die Alveolarmakrophagen der Lungenbläschen (Alveolen) gemeint.

Makrophagenclearance:

s. „Clearance“.

Mamma:

Brust- oder Milchdrüse bei Säugetieren. Kommt in rudimentärer Form auch beim männlichen Geschlecht vor.

Margin of Exposure (MoE):

Abstand zwischen der aus experimentellen Daten abgeleiteten Konzentration, die noch toxische Effekte (hier: Tumoren) auslöst und der erwarteten bzw. durch Messungen ermittelten Konzentration, gegen die der Mensch (am Arbeitsplatz) exponiert ist.

Maximal tolerierbare Dosis (MTD):

Höchste Dosis im Tierexperiment, bei der keine gravierenden toxischen Effekte allgemeiner Art auftreten. Die MTD wird in der Regel anhand der Körpergewichtsentwicklung ermittelt. In Tierstudien, mit denen die mögliche krebserzeugende Wirkung einer Prüfsubstanz untersucht wird, sollte die MTD erreicht, aber nicht überschritten werden.

Maximum-Likelihood-Schätzung:

Statistisches Verfahren zur möglichst genauen Schätzung der höchsten Wahrscheinlichkeit als Kennwerte für die Grundgesamtheit (Population) auf Basis der vorliegenden Stichprobe.

Mesotheliom:

Bösartiger Tumor des Bauchfells (Peritoneum), des Brust-/Rippenfells (Pleura) oder des Herzbeutels (Pericard). Pleuramesotheliome des Menschen werden überwiegend durch eingeatmete biobeständige Fasern (Asbest) bestimmter Abmessungen verursacht.

Mitogen:

Ein Mitogen ist ein die Zellteilung anregendes Agens, mitogen meint die Zellteilung anregend.

Mitose:

Kernteilung, bei der aus einem Zellkern zwei Tochterkerne mit gleichem Erbgut entstehen.

Mitotischer Prozess:

s. „Mitose“.

MPPD:

Abkürzung für „Multiple-Path Particle Dosimetry Model“, ein Rechenmodell, mit dem Deposition (Ablagerung) und Clearance (Abtransport, Auflösung) von eingeatmeten Partikeln in der Lunge von Ratte und Mensch abgeschätzt werden. Es wird verwendet zur Berechnung der sog. humanäquivalenten Partikelkonzentration (HEC, s. dort) aus Ergebnissen von Tierversuchen mit inhalativer Partikel-Exposition. Das Modell steht als freies Internet-Programm in mehreren Versionen zur Verfügung²³.

Multi-Hit-Modell:

Dosis-Häufigkeits-Modell, das zur Modellierung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen (s. dort) krebserzeugender Substanzen eingesetzt werden kann und auf der Vorstellung basiert, dass für die Entstehung eines Tumors mehrere Schadensereignisse („Hits“ oder „Treffer“) notwendig sind.

Multistage-Verfahren, linearisiertes:

Risikoschätzverfahren, das lange Zeit von der U.S.EPA propagiert wurde. Die zugrunde liegende mathematische Modellfunktion (Multistage-Modell) beschreibt einen Mehrstufenprozess, der zur Ausbildung von klinisch manifesten Tumoren vorausgesetzt wird. Sie dient zur Modellierung der Dosis-Wirkungs-Beziehung (s. dort) mittels der vorhandenen experimentellen Daten bis in den Niedrigdosisbereich hinein. Anhand einer Geraden, die der Steigung der Modellfunktion im Nullpunkt entspricht, werden dann die Risiken bei niedrigen Dosen abgeschätzt.

Mutagenität:

Bezieht sich auf die Induktion von dauerhaften übertragbaren Änderungen in der Menge oder der Struktur des genetischen Materials von Zellen oder Organismen. Diese Änderungen (Mutationen) können ein einzelnes Gen oder ein Gensegment, einen Block von Genen oder Chromosomen einschließen

²³ <http://www.ara.com/products/mppd.htm>

*(SCHER/SCCP/SCENIHR, 2009). Mutationen können in Körperzellen (Soma-
zellmutagenität) und in Keimzellen (Keimzellmutagenität) auftreten.*

Nekrose:

Unkontrollierter Zelluntergang.

Nephrotoxizität:

Spezifische Giftwirkung auf die Niere.

Nichtlinearität:

*Hier in Hinblick auf die Extrapolation in den Niedrigrisikobereich synonym
verwendet mit dem Begriff „Sublinearität“ (s. „Dosis-Wirkungs-Beziehungen“),
nicht zu verwechseln mit Wirkschwelle (s. dort).*

Odds Ratio:

*Die Odds Ratio (OR) ist eine Verhältniszahl aus zwei Chancen („Odds“). Die Chance
ist definiert als der Quotient aus Wahrscheinlichkeit und Gegenwahrscheinlichkeit (ei-
ner Erkrankung bei gegebener Exposition bzw. einer Exposition bei gegebener Erkan-
kung). Bei seltenen Erkrankungen gibt die OR näherungsweise an, um wievielfach häu-
figer eine Krankheit eintritt, wenn ein spezifischer Risikofaktor vorhanden ist, als ohne
dessen Vorhandensein. Odds Ratios werden als Ergebnis von Fall-Kontroll-Studien
erhalten (s. dort). Eine Odds Ratio unter 1 weist auf ein erniedrigtes Risiko hin, eine
über 1 auf ein erhöhtes. Zur Beurteilung der Relevanz der Erhöhung einer Odds Ratio
ist die Kenntnis des zugehörigen Konfidenz-Intervalls (s. dort) erforderlich. Die Odds
Ratio wird vor allem in Fall-Kontroll-Studien als Schätzer des Relativen Risikos (s.
dort) interpretiert, da letzteres in Fall-Kontroll-Studien nicht berechnet werden kann. Je
seltener die Erkrankung ist, umso besser wird das RR durch das OR approximiert*

Ökologische Studien (bzw. Korrelationsstudien):

*Diese Studien vergleichen Exposition und Erkrankung auf Gruppenniveau, d. h. für die
Exposition bzw. Erkrankung (oder beide) liegen keine individuellen Informationen vor
(z. B. Häufigkeit der Durchführung eines bestimmten Produktionsverfahrens und
Krebsmortalität im Vergleich zweier Fabriken). Aufgrund des nicht individuell zugeord-
neten Expositions- und Erkrankungsstatus sollten ökologische Studien jedoch grund-
sätzlich nicht für die Ableitung von Expositions-Risiko-Beziehungen zur Einschätzung
von Arbeitsplatzgrenzwerten herangezogen werden.*

OR:

Odds Ratio (s. dort).

Overload:

Überladung der Lunge durch Aufnahme einer sehr großen Partikelmenge, die zu einer Beeinträchtigung der Makrophagenclearance (s. dort) führt.

Paraganglion:

Ansammlung von Nervenzellkörpern mit teilweise hormonproduzierender Funktion. Ein Beispiel sind die sog. chromaffinen (d. h. im Labor mit Chromsalzen anfärbbaren) Zellen des Nebennierenmarks.

Parenterale Applikation:

Verabreichung einer Substanz unter Umgehung des (Magen-) Darm-Traktes (z. B. durch Inhalation oder durch Injektion in eine Vene).

p53-Protein:

Genprodukt (benannt nach seiner Molekularmasse), das in Zellen mit geschädigtem Erbmateriale (DNA) verstärkt gebildet wird. Es bewirkt eine gesteigerte DNA-Reparatur, vorübergehende Hemmung der Zellteilung und u. U. den programmierten Tod der betroffenen Zelle (Apoptose). Dadurch verhindert es Mutationen, d. h. die Weitergabe von genetischen Schäden an Tochterzellen. Es wird deshalb auch als „Tumorsuppressor“ bezeichnet.

Pfad-zu-Pfad-Extrapolation:

*Extrapolation von einem Aufnahme-Pfad zu einem anderen.
Am Arbeitsplatz steht die Aufnahme von Arbeitsstoffen über die Atemwege (inhalativ) und die Haut (dermal) im Vordergrund, während in Tierstudien die Prüfsubstanzen häufig verfüttert oder über das Trinkwasser (oral) verabreicht werden. Wegen des teilweise ausgeprägten First-Pass-Effektes (s. dort) müssen für die Übertragung der Ergebnisse aus Fütterungs-, Trinkwasser- oder Schlundsondenstudien auf Arbeitsplatzverhältnisse mitunter Korrekturfaktoren eingeführt werden.*

Peroxisomenproliferation:

Vermehrung von Peroxisomen (Zellorganellen, denen u. a. eine bedeutende Rolle beim Fettstoffwechsel zukommt). Es ist bekannt, dass sich die Peroxisomen der Leber einiger Wirbeltiere, vor allem der Nager, durch die Behandlung mit bestimmten Stoffen („Peroxisomenproliferatoren“, z. B. Fibrate, Phthalate) stark vermehren lassen. Die Peroxisomenproliferation ist eine komplexe Enzyminduktion, bei der es auch zu oxidativem Stress in der Leber, Organhyperplasie und vermehrter Zellproliferation kommt. Als Folge können Lebertumoren auftreten. Eine Relevanz für den Menschen ist in den meisten Fällen nicht gegeben. Die menschliche Leber exprimiert den PPAR α -Rezeptor in sehr viel geringerem Umfang.

Pharmakokinetisches Modell:

Physiologiebasierte pharmakokinetische Modelle (PBPK-Modelle) versuchen, das Verhalten eines Stoffes im Organismus zu beschreiben und die Gewebekonzentrationen in Versuchstier und Mensch zu quantifizieren.

Phase-II-Enzyme:

Enzyme, die an einen Fremdstoff oder dessen Metabolit ein relativ großes (in der Regel polares) Molekül (z. B. Glucuronsäure oder Glutathion) binden. Ein derart modifizierter Fremdstoff kann normalerweise leichter aus dem Organismus ausgeschieden werden. Ein Beispiel für Phase-II-Enzyme sind die Sulfotransferasen (s. dort).

Phäochromocytom:

Tumor des Nebennierenmarks.

POD:

s. „Point of departure“.

Point of departure (POD):

Ausgangspunkt oder -wert für weitere Schritte der Risikoabschätzung (s. „T25-Verfahren“).

Population:

In der Epidemiologie wird als Population jede durch mindestens ein Merkmal definierbare Gruppe von Menschen verstanden. Dabei kann es sich um die gesamte Bevölkerung eines Landes oder einer Region handeln oder um eine durch eine spezifische definierte Erkrankung gekennzeichnete Patientengruppe (Patientenpopulation).

Power, statistische:

s. „Statistische Power“.

PPAR α -Rezeptor:

s. „Peroxisomenproliferation“.

Prämaligne Effekte:

Vorstufen einer bösartigen Neubildung in einem Gewebe.

Präputialdrüse:

Drüse im Genitalbereich einiger Säugetiere (z. B. Ratten, Mäuse), die Sexuallockstoffe produziert. Bei weiblichen Tieren spricht man meist von Klitorisdrüse. Der Mensch besitzt kein anatomisches Äquivalent zur Präputial-/Klitorisdrüse.

Prävalenz:

Bezeichnet den Bestand an Patienten mit einer definierten Erkrankung bezogen auf eine definierte Population zu einem bestimmten Zeitpunkt oder kumulativ nach einer bestimmten Beobachtungsdauer einer Population. Sie definiert einen Anteilswert, der üblicherweise als Prozentwert oder als Proportion mit Werten zwischen 0 und 1 angegeben wird.

Primäre Gentoxizität:

s. „Gentoxisch“.

PROAST:

Benchmarksoftware des niederländischen National Institute for Public Health and the Environment (<http://www.rivm.nl/en/Library/Scientific/Models/PROAST>). Wird von der Europäischen Lebensmittelbehörde (EFSA) für Benchmarkmodellierungen eingesetzt. Beinhaltet einige Unterschiede in der Modellierung, im Verständnis zur Auswahl von geeigneten Modellen und in den Abschneidekriterien gegenüber der BMDS Software der U.S.EPA; jedoch erscheinen die Unterschiede nicht gravierend. Im Zweifel sollte eine Abwägung erfolgen unter Einbezug der optischen Bewertung der Datenanpassung und der T25-Berechnung (siehe dort).

PU-Bereich:

s. Pulmonaler Bereich.

Pulmonaler Bereich (PU):

Untere Atemwege und der Abschnitt der Lunge, in dem der Gasaustausch stattfindet. Anatomisch gehören dazu die feinen Endverzweigungen der Bronchien (respiratorische Bronchiolen), die Alveolargänge und die Lungenbläschen (Alveolen).

Querschnitts-Studie:

In einer Querschnitts-Studie wird zu einem definierten Zeitpunkt eine definierte Personengruppe, meistens eine Stichprobe der Bevölkerung untersucht. Eine solche Untersuchung erlaubt die Schätzung der Häufigkeit von Merkmalen, Verhaltensweisen, Risikofaktoren (s. dort). Diese Häufigkeiten werden mit dem epidemiologischen Terminus „Prävalenz“ (s. dort) bezeichnet. Neben der Schätzung von Prävalenzen ist es auch möglich, Mittelwerte von Messwerten (z. B. systolischer Blutdruck, Cholesterin-Spiegel) zu schätzen. Für beide Ansätze ist in der Planung einer Querschnitts-Studie die Berechnung des erforderlichen Stichprobenumfangs unumgänglich; siehe Stichproben-Berechnung.

Ein Synonym für Querschnitts-Studie ist die Bezeichnung Survey. Querschnitts-Studien stellen eines der bedeutsamsten Instrumente dar, um den Gesundheitszustand einer Bevölkerung zu untersuchen. Nach dem Stand der Wissenschaft müssen Surveys als repräsentative Surveys durchgeführt werden, d. h. auf der Basis einer repräsentativen Zufallsstichprobe aus der Bevölkerung.

RDDR:

Abkürzung für „regional deposited dose ratio“. Modell der US-amerikanischen „Environmental Protection Agency“ (EPA) zur Berechnung der nach inhalativer Exposition in den Atemwegen von Maus, Ratte und Mensch deponierten Partikelmenge (s. „Deposition“).

Retention:

Hier: Der Verbleib von in den Atemwegen deponierten (s. „Deposition“) Partikeln. Die Anzahl der nach inhalativen Exposition retinierten Partikel vermindert sich ständig durch die Clearance (s. dort):

retinierte Dosis = deponierte Dosis – Clearance

REACH:

Bei REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals - Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe) handelt es sich um die grundlegende Verordnung im Rahmen des EU-Chemikalienrechts, mit dem eine europaweite Vereinheitlichung erreicht werden soll. Sie wurde am 18.12.2006 endgültig verabschiedet und trat zum 01.06.2007 in Kraft (EG-Verordnung 1907/2006, Richtlinie 2006/121/EG).

Die Europäische Chemikalienagentur (ECHA) hat umfangreiche Leitliniendokumente (Guidance Documents) zur Ermittlung von Gefährlichkeitsmerkmalen von Chemikalien sowie zur Risikobewertung veröffentlicht.

Relatives Risiko:

Faktor, der angibt, wievielfach häufiger (bzw. seltener) ein bestimmtes Ereignis (Erkrankung, Tod) in einer Population auftritt im Vergleich zu einer Vergleichspopulation. Das Relative Risiko für Zigarettenraucher, an einem Bronchial-Karzinom zu versterben, ist - je nach der täglich gerauchten Anzahl von Zigaretten und nach der lebenslangen Anzahl von gerauchten Packungen - bis zu 25, d. h. ein starker Raucher hat ein 25-mal größeres Risiko, an Bronchial-Karzinom zu versterben, als ein Nichtraucher. Das Relative Risiko kann bei seltenen Erkrankungen im Rahmen von Fall-Kontroll-Studien (s. dort) mittels des Odds Ratio (s. dort) zuverlässig geschätzt werden. Diese Bedingung ist bei Krebserkrankungen in aller Regel erfüllt.

Das Relative Risiko (RR) lässt sich definieren als Quotient aus der Inzidenz unter Exponierten (I_1) und der Inzidenz unter nicht Exponierten (I_0):

$$RR = I_1/I_0$$

Risiko:

Nach der gesellschaftspolitisch-juristischen Definition (s. Abschn. I Art. 2 der EU-Richtlinie 98/24/EG) wird unter Risiko im vorliegenden Zusammenhang die Wahrscheinlichkeit des Eintritts einer Krebserkrankung durch die Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen verstanden. Bei zunehmender Schadstoffdosis oder Expositionskonzentration eines krebserzeugenden Stoffes erhöht sich das Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit eines Schadenseintritts nimmt zu. Der Begriff allein enthält keine Aussage zur Risikohöhe.

Risikofaktor:

Eigenschaften von Personen oder äußere Einwirkungen, die zur positiven oder negativen Beeinflussung eines Krankheitsrisikos/Mortalitätsrisikos führen können. So ist Zigarettenrauchen ein Risikofaktor für die Entstehung von u. a. Bronchialkarzinomen, Bronchitis, Myokardinfarkt, Magen- und Blasenkarzinomen, Leukämien. Die LDL-Fraktion des Cholesterins ist ein Risikofaktor für die Entstehung arteriosklerotischer Veränderungen, während die HDL-Fraktion des Cholesterins als "positiver" Risikofaktor offensichtlich die Entstehung von Myokardinfarkten verhindern kann. Manche Wissenschaftler betrachten auch das Geschlecht und das Alter einer Person als Risikofaktoren. Berufliche Einwirkungen, Umweltfaktoren und sozio-ökonomische Charakteristika haben sich für eine Vielzahl von Erkrankungen als starke Risikofaktoren erwiesen.

Risikokonzentration:

Die Risikokonzentration stellt im vorliegenden Zusammenhang einen unter bestimmten Annahmen berechneten Konzentrationswert zu einem expositionsbedingten Lebenszeitrisiko im Szenario einer Exposition über das gesamte Arbeitsleben dar. Das Le-

benszeitrisiko gibt die Wahrscheinlichkeit an, im Laufe des Lebens an einer bestimmten Krebsart zu erkranken, wenn die Sterblichkeit an anderen Ursachen ungefähr gleich ist wie in einer nicht-exponierten Population. Die Risikokonzentration kann mit dem Exzess-Risikos (s. dort), dem „Additional Risk“ (s. dort) oder dem „Extra Risk“ (s. dort) korrespondieren, da dort das Hintergrundrisiko entsprechend eingerechnet wird.

RR:

Abkürzung für: Relatives Risiko (s. dort).

Schätzen:

Unbekannte Parameter der Grundgesamtheit werden anhand von Beobachtungswerten aus einer Stichprobe angenähert. Dafür stehen verschiedene statistische Verfahren zur Verfügung. So werden Populationsmittel (siehe „Population“) durch Stichprobenmittelwerte geschätzt. Um diese Punktschätzer besser beurteilen zu können, wird deren Unschärfe anhand der in der Stichprobe geschätzten Variabilität des jeweiligen Merkmals in der Population beurteilt. Zur besseren Beurteilung von Punktschätzern wie z. B. geschätzte relative Risiken (RR), werden diese und ihre Variabilitätsschätzer in so genannten Konfidenzintervallen zusammengeführt, die mit einer vorgegebenen Sicherheitswahrscheinlichkeit, z. B. 95 %, grob gesprochen Aussagen wie „das RR liegt mit 95%iger Wahrscheinlichkeit zwischen 2,0 und 5,5“ erlauben.

Schwellenwert:

s. „Wirkschwelle, toxikologische“.

Sekundäre Gentoxizität:

s. „Gentoxisch“.

Sicherheitsfaktor:

s. „Extrapolationsfaktor/Sicherheitsfaktor“.

SIR:

Abkürzung für: Standardisierte Inzidenzratio (s. dort).

SMR:

Abkürzung für: Standardisierte Mortalitätsratio (s. dort).

Standardisierte Inzidenzratio (SIR):

Anzahl der in einem bestimmten Zeitraum beobachteten Neuerkrankungsfälle in einer Studienpopulation dividiert durch die Anzahl von Neuerkrankungsfällen, die erwartet würde, wenn die altersspezifischen Inzidenzraten (s. „Inzidenz“) der Studienpopulation dieselben wären wie die altersspezifischen Inzidenzraten einer externen Vergleichspopulation.

Standardisierte Mortalitätsratio (SMR):

Anzahl der in einem bestimmten Zeitraum beobachteten Todesfälle (einer bestimmten Ursache) in der Studienpopulation dividiert durch die Anzahl von Todesfällen, die erwartet würde, wenn die altersspezifischen Mortalitätsraten der Studienpopulation dieselben wären wie die altersspezifischen Mortalitätsraten einer externen Vergleichspopulation.

Statistische Power:

Wahrscheinlichkeit, mit der ein statistischer Test (tatsächlich vorhandene) Unterschiede (z. B. unterschiedliche Tumorraten bei exponierten gegenüber nicht exponierten Versuchstieren) aufdecken und von zufälligen Schwankungen abgrenzen kann. Die statistische Power ist u. a. abhängig vom Umfang der Stichprobe (Anzahl von Versuchstieren in einer Dosisgruppe). Mit dieser Größe kann somit abgeschätzt werden, wie groß eine Studienpopulation sein muss, um ermittelte Unterschiede statistisch abzusichern und Zufallseffekte auszuschließen (s. auch „Stichprobenumfangs-Berechnung“).

STEL:

Abkürzung für „Short-Term Exposure Limit“. Expositionsspitze, die maximal viermal pro Schicht während eines Zeitraums von jeweils höchstens 15 min erreicht werden darf.

Sterbetafelmethode:

Statistisches Verfahren zur Berechnung des Lebenszeitrisikos, an einer bestimmten Krebsart zu sterben. Bei der Sterbetafelmethode werden die altersspezifischen Mortalitätsraten für die Krebsart und für alle Todesursachen zur Berechnung des Lebenszeitrisikos benutzt.

Stichprobenumfangs-Berechnung:

Die Planung jeder epidemiologischen Studie erfordert die Berechnung der Stichprobengröße, die nötig ist, um diejenigen Annahmen zu verifizieren oder zu falsifizieren, die der Untersuchungshypothese zugrunde liegen. Zur Berechnung des Stichprobenumfangs sind verschiedene Festlegungen erforderlich:

- 1. Das Signifikanz-Niveau oder die Wahrscheinlichkeit für den Fehler I. Art: Hier wird festgelegt, mit welcher statistischen Sicherheit ein möglicher Unterschied (beim Vergleich mehrerer Gruppen) oder eine Risiko-Erhöhung berechnet werden soll. Üblich ist es, dass Signifikanz-Niveau auf höchstens 5 % festzulegen. Je kleiner das Signifikanz-Niveau ist, umso größer muss die Stichprobe ausfallen. Wird in einer Berechnung ein Signifikanzniveau von 5 % erreicht oder unterschritten, so bedeutet dieses, dass in mindestens 95 % aller denkbaren vergleichbaren Studien tatsächlich der hier berechnete Unterschied auch auftreten wird.*
- 2. Die Power oder die Wahrscheinlichkeit des Fehlers II. Art: Hierbei wird festgelegt, in wie viel Prozent aller denkbaren Konstellationen ein tatsächlich vorhandener Unterschied oder eine bestehende Risiko-Erhöhung nicht übersehen wird. Eine Power von 90 % würde also bedeuten, dass das Risiko, einen Unterschied nicht zu entdecken - obgleich ein Unterschied vorhanden ist - nicht größer als 10 % ist. Wünschenswert ist es natürlich, die Power einer Studie möglichst groß zu machen. Je größer die Power ist, umso größer muss auch die Stichprobe ausfallen. Bei epidemiologischen Studien sollte die Power nicht kleiner als 80 % angesetzt werden.*
- 3. Annahmen über die minimale Größe einer Risiko-Erhöhung: Je kleiner das zu entdeckende Risiko ist, umso größer muss die Stichprobe sein, um die Risikoerhöhung bei einer vorgegebenen Power noch zu entdecken. Für die Festlegung dieses Parameters kann man entweder auf vorgehende Untersuchungen zurückgreifen oder es müssen plausible Annahmen zugrunde gelegt werden. Im Umweltbereich sind Risiko-Erhöhrungen über 100 % relativ selten anzutreffen.*
- 4. Annahmen über die Häufigkeit eines kritischen Risikofaktors in der Vergleichsgruppe bzw. Vergleichspopulation: Sollen in einer Studie mehrere Risikofaktoren gleichzeitig analysiert werden, empfiehlt es sich, für die Stichproben-Berechnung den seltensten Risikofaktor zugrunde zu legen. Stehen keine exakten Daten über die Häufigkeit von Risikofaktoren zur Verfügung, empfiehlt sich die Durchführung einer Pilotstudie. Hilfsweise können auch Informationen aus publizierten Studien herangezogen werden.*

Stratum (Mehrzahl: Strata):

In der Epidemiologie: Untergruppe eines Kollektivs. Die Unterteilung einer Studienpopulation in Untergruppen (z. B. nach Alter, Geschlecht, Rauchgewohnheiten) bezeichnet man als Stratifizierung.

Stratifizierung:

s. „Stratum“.

Sublinearität:

s. „Dosis-Wirkungs-Beziehungen“.

Sulfotransferasen:

Stoffwechsel-Enzyme, die zur Gruppe der Phase-II-Enzyme (s. dort) gehören. Sie katalysieren die Übertragung der Phosphatgruppe aus 3'-Phosphoadenosin-5'-phosphosulfat (PAPS) auf nukleophile Gruppen (vor allem Hydroxylreste). Die entstehenden Reaktionsprodukte haben in der Regel eine höhere Wasserlöslichkeit und können dadurch leichter aus dem Organismus ausgeschieden werden. In seltenen Fällen kann eine Sulfatierung auch Folgereaktionen bewirken, die zu stark gentoxischen Metaboliten führen. Diese Sulfotransferase-vermittelte „Bioaktivierung“ wird in Standard-in-vitro-Mutagenitätstests (z. B. Ames-Test) im Allgemeinen nicht erfasst.

Supralinearität:

s. „Dosis-Wirkungs-Beziehungen“.

T3, T4:

Schilddrüsenhormone: T3 = Trijodthyronin, T4 = Thyroxin (Tetraiodthyronin).

T25:

Abkürzung für: Tumorigene Dosis, die 25 % zusätzliche Inzidenz erwarten lässt. Ursprünglich wird die T25 im experimentellen System als Dosis (mg/kg x d) angegeben. Im vorliegenden Rahmen werden auch Transformationen in eine Inhalationskonzentration als T25 oder hT25 (s. dort) bezeichnet (siehe auch T25-Verfahren/-Methode).

T25-Verfahren:

Einfaches Risikoabschätzungsverfahren, das von der Europäischen Kommission zur Ableitung von Grenzwerten für Zubereitungen mit krebserzeugenden Stoffen empfohlen wurde (Dybing et al., 1997; EC, 2002; Sanner et al., 1997). Ausgehend von einer Konzentration mit signifikant erhöhter Tumorinzidenz wird durch lineare Interpolation (i) unter Berücksichtigung der Hintergrundinzidenz, (ii) gegebenenfalls unter Korrektur einer nicht lebenslangen Versuchsdauer, und (iii) unter Annahme einer vollständigen Resorption eine Dosis ermittelt, bei der die Inzidenz für diesen Tumor im Tierversuch 25 % bei lebenslanger Exposition beträgt.

$$T25 = C \cdot \frac{\text{Bezugsinzidenz}}{([\text{Inzidenz bei C}] - [\text{Inzidenz der Kontrollgruppe}])} \cdot \frac{(1 - [\text{Inzidenz der Kontrollgruppe}])}{1}$$

mit:

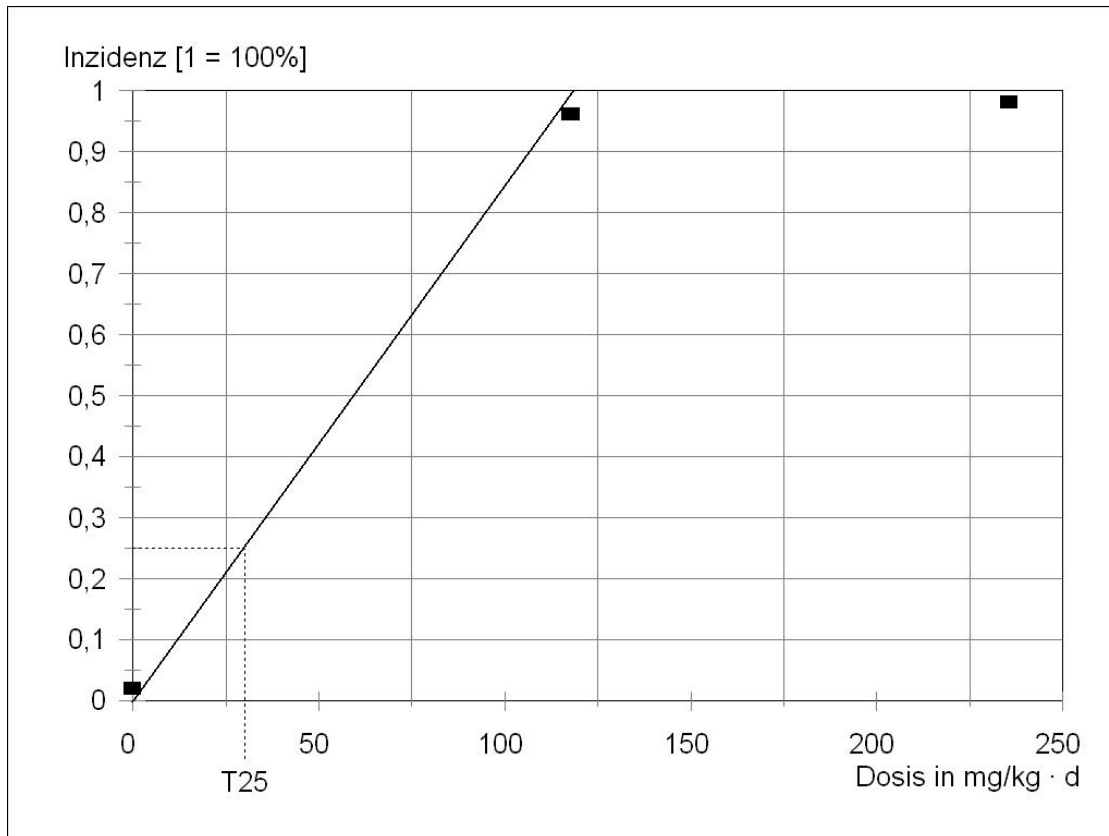
C = niedrigste signifikante tumorigene Konzentration oder Dosis (mg/m^3 oder $\text{mg}/\text{kg} \cdot \text{d}$)

Bezugsinzidenz = 0,25 (25 %)

Inzidenz bei C = Tumorinzidenz in % dividiert durch 100

Inzidenz der Kontrollgruppe = Tumoren in % dividiert durch 100

Der T25-Wert kann (ggfs. nach Umwandlung in eine humanäquivalente Konzentration als $hT25$) als „point of departure“ (Ausgangspunkt) bezeichnet und verwendet werden, um in den Niedrigdosisbereich das Risiko für geringere Dosierungen abzuschätzen (vgl. Abbildung).



Grafische Darstellung des T25-Verfahrens: Berechnung der T25 anhand der Inzidenz von Vormagentumoren bei Ratten nach Exposition gegenüber Styrol-7,8-oxid (Daten aus Lijinsky, 1986)

Bei dem T25-Verfahren wird die tatsächliche Dosis-Wirkungsbeziehung und die Streubreite der experimentellen Daten nicht berücksichtigt, da zur Berechnung der tumorigenen Dosis 25 % nur die Hintergrundinzidenz und die Inzidenz bei einer Expositionskonzentration herangezogen werden.

TB-Bereich:

s. Tracheobronchialer Bereich.

TKC:

Abkürzung für Toleranzkonzentration (s. „Akzeptanz-/Toleranzrisiko“), die auf einer Krebsrisikoberechnung basiert.

TNKC:

Abkürzung für Toleranzkonzentration (s. „Akzeptanz-/Toleranzrisiko“), die auf nicht krebsartigen (NK) Effekten beruht. Entspricht dem „AGW-analogen Wert“ (s. dort).

Toleranzkonzentration:

Über die gesamte Lebensarbeitszeit als gleichbleibend betrachtete Expositionskonzentration, die mit einem berechneten „Toleranzrisiko“ für die Entstehung eines berufsbedingten Tumors verbunden ist (TKC; s. dort und s. Akzeptanz-/Toleranzrisiko).

Es wird auch der Begriff der „gefahrenrelevanten Exposition“ in Abgrenzung von einer „akzeptablen Konzentration“ verwendet. Liegt der AGW-analoge Wert unter dem Gefahrenrisiko von 4:1000, kann die entsprechende Konzentration zur (gesundheitsbasierten) Toleranzkonzentration auf Basis nicht krebsartiger Effekte werden (TNKC; s. dort und s. Akzeptanz-/Toleranzrisiko).

Toleranzrisiko:

s. „Akzeptanz-/Toleranzrisiko“.

Topoisomerasen:

Enzyme, die den spiralisierten DNA-Doppelstrang entwinden können und eine wichtige Rolle bei DNA-Replikation und Zellteilung spielen.

Toxikodynamik:

Lehre von der Wirkung giftiger Stoffe auf den Organismus (siehe auch Toxikokinetik).

Toxikokinetik:

Lehre vom Schicksal giftiger Substanzen im Organismus (Aufnahme, Verteilung, Stoffwechsel, Ausscheidung) (siehe auch Toxikodynamik).

Tracheobronchialer Bereich (TB):

Mittlere Atemwege mit Luftröhre (Trachea) und dem Bronchialsystem (außer den respiratorischen Bronchiolen, s. „Pulmonaler Bereich“).

TSH:

Abkürzung für Thyreoidea-stimulierendes Hormon. Der auch Thyreotropin oder thyreotropes Hormon genannte Botenstoff wird in der Hypophyse (s. dort) gebildet und regt die Schilddrüse zu Wachstum, Jodaufnahme und Hormonbildung an.

Tunica albuginea:

Bezeichnung für eine bindegewebiger Hüllschicht um die Milz, die Hoden (unter der Tunica vaginalis, s. dort), die Schwellkörper des Penis sowie um die Eierstöcke.

Tunica vaginalis:

Die auch „Tunica vaginalis testis“ oder „Scheidenhaut“ genannte zweiblättrige Haut kleidet bei männlichen Säugetieren das Innere des Hodensacks aus und überzieht die Hoden.

Überschreitungs faktor:

Überschreitungs faktor, um den der Schichtmittelwert maximal viermal pro Schicht während eines Zeitraums von jeweils höchstens 15 min überschritten werden darf (englisch: EF, Abkürzung für „Excursion Factor“). Es wird unterschieden zwischen dem $\dot{U}F_{kanz}$ und dem $\dot{U}F_{nkanz}$ betreffend der kanzerogenen oder nichtkanzerogenen Effekte (englisch: EF_{carc} , EF_{ncarc}).

ÜF:

Abkürzung für: Überschreitungs faktor (s. dort).

Unit Risk:

Nach einem Konzept der US-Umweltschutzbehörde EPA wird unter „Unit Risk“ das Krebsrisiko verstanden, welches durch permanente Exposition gegen den betrachteten Gefahrstoff während der gesamten Lebenszeit in Höhe von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ besteht. Bei der Umrechnung auf die Verhältnisse am Arbeitsplatz ist zu berücksichtigen, dass die maximale Arbeitszeit eines Menschen in der Regel nur rund 1/6 seiner Lebenszeit beträgt.

U.S.EPA:

s. „EPA“.

Verstärkereffekt:

Hier: Überproportionaler Anstieg der Dosis-Wirkungs-Beziehung, induziert durch den toxischen Effekt einer Substanz/ihres Metaboliten auf dem Boden eines bereits bei niedrigeren Dosen auftretenden weiteren toxischen Effekts dieser Substanz/ihres Metaboliten. So wird beispielsweise die gentoxische

Wirkung von Trichlorethylen durch die bei höheren Dosen ausgelöste Nierentoxizität verstärkt.

Vormagen:

Drüsenloses Verdauungsorgan vor dem Hauptmagen von Nagetieren. Nach Verabreichung von gentoxischen Kanzerogenen (s. „Gentoxizität“) mit dem Futter oder per Schlundsonde an Nagetiere entstehen häufig Vormagentumoren. Der Mensch besitzt keinen Vormagen.

Wirkschwelle, toxikologische:

Im Allgemeinen versteht man unter einer toxikologischen Wirkschwelle eine Dosis oder Expositionskonzentration (Schwellenwert), bei deren Unterschreitung ein bestimmter Effekt nicht auftritt. Der Begriff ist nicht zu verwechseln mit dem „No observed effect level“ (NOEL), der eine signifikante beobachtete Effekterhöhung gegenüber einem „Hintergrund“ angibt und vom jeweiligen Studiendesign abhängt.

Ebenso wie es eine Vielzahl von Definitionen zur toxikologischen Wirkschwelle gibt, ist es umstritten, ob bei einzelnen Schritten der Krebsauslösung durch chemische Kanzerogene Wirkschwellen existieren (Neumann 2006a, b, c). Für „epigenetische“ nicht-gentoxische Kanzerogene (z. B. zytotoxische [s. Zytotoxizität], immunschädigende Substanzen oder hormonähnliche Wachstumsstimulatoren) wird in der Regel eine Wirkschwelle angenommen. Es wird aber auch diskutiert, ob auf bestimmte sekundär gentoxische (s. dort) Kanzerogene das Modell einer Wirkschwelle angewendet werden kann (Hengstler et al., 2006). Auch wenn es Argumente für eine solche Ansicht gibt, erscheint die experimentelle Detektion eines Schwellenwerts in diesen Fällen schwierig.

YLL:

Abkürzung für „years of life lost“, also die durch vorzeitiges Versterben verlorenen Lebensjahre. Bei Betrachtung eines Kollektivs wird YLL durch das Produkt aus der Anzahl der Todesfälle und der verbliebenen durchschnittlichen Lebenserwartung (in Jahren) im Sterbealter beschrieben.

Zellproliferation:

Vermehrung von Zellen in einem Gewebe.

Zymbaldrüse:

Talgdrüse im äußeren Gehörgang von Nagetieren. Der Mensch besitzt keine Zymbaldrüsen.

Zytotoxizität:

Schädigende Substanzwirkung auf Gewebezellen bzw. die Fähigkeit eines Agens, die Zellvitalität (Funktion und Zellteilung) zu vermindern bis hin zum Zelltod.

10.2 Berechnungsbeispiele

Für die Berechnungsbeispiele wird auf publizierte und über das Internet verfügbare Dokumentationen verwiesen. Insbesondere auf

Beispiel 1: Trichlorethylen – zu Abschnitt 5.2 (Knickfunktion)

http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/910/910-trichlorethen.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Beispiel 2: 1,3- Butadien - zu Abschnitt 5.1 (Lineare Extrapolation)

http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/910/910-1-3-butadien.pdf?__blob=publicationFile&v=1

10.3 Erläuterungen zum HEC-Konzept

Tabelle: Hinweise zur Verwendung des MPPD-Modell Version 2.11

MPPD 2.11	Ratte	Mensch	Bemerkungen / Literatur
File	New session	New session	
Input Data - Airway morphology– Atemwegsmorphologie			
Spezies	Ratte (Rat)	Mensch (Human)	MPPD-Maske
Model	Asymm. Multiple – Path	Yeh / Schum 5-Lobe	MPPD-Maske
FRC (funktionelle Residualkapazität) [ml]	4,0 ml	3300 ml	MPPD-Maske; Brown JS, Wilson WE, Grant LD (2005)
URT Volume (Volumen des oberen Atemtraktes) [ml]	0,42	50,0	MPPD-Vorgabe
Input Data – Particle properties - Partikeleigenschaften			
Dichte [g/l]	Studiendaten	Studiendaten aus der Rat-tenstudie	Studiendaten
„Inhalability Adjustment“	Haken setzen	Haken setzen	
„MMAD“	auswählen	auswählen	
Diameter MMAD [µm]	Studiendaten	Studiendaten aus der Rat-tenstudie	Studiendaten

MPPD 2.11	Ratte	Mensch	Bemerkungen / Literatur
GSD	Studiendaten	Studiendaten aus der Rat- tenstudie	Studiendaten
Input Data – Exposure Condition -Expositionsbedingungen			
	„Constant exposure“	„Constant exposure“	
Aerosol concentration [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	Studiendaten	Studiendaten	NOAEC aus der Studie
Breathing frequency [/min] (Atemzüge /min, Atemfrequenz)	102/min	20/min pro 8h Arbeitstag	
Tidal volume [ml] (Atemzugvolumen)	2,1	1040	
Inspiratory fraction	0,5	0,5	MPPD-Vorgabe
Pause fraction	0	0,0	MPPD-Vorgabe
Breathing scenario	Nasal	Oronasal-Normal Augmenter	
Input Data – Deposition / Clearance			
	Deposition Only	Deposition Only	
Calculations			
Accept settings			
run			
Report results			

MPPD 2.11	Ratte	Mensch	Bemerkungen / Literatur
create	Pfad einrichten, Datei sichern	Pfad einrichten, Datei sichern	
view	Ergebnisse sichten	Ergebnisse sichten	Für Ausdruck in eine externe Textdatei kopieren
Plot results	„Regional Deposition“ „Regional fraction“	„Regional Deposition“ „Regional fraction“	Möglichkeiten zur graphischen Ergebnisauswertung nach vorgegebenen Auswahlkriterien Berechnete Deposition: Zahlenwert Säule P

10.4 *Mustervorlage Dokumentation (ERB-Begründungspapier)*

Positionspapier:
Expositions-Risiko-Beziehung (ERB)
für ##

#, 201# (1. Entwurfsfassung)

Positionspapier des AK ## im UAll:

ERB-Begründung zu ## (Stand: ##.##.201#)

1. ERB (Expositions-Risiko-Beziehung)

Toleranzkonzentration (risikobasiert; für 4:1000): ## mg/m³ (## ppm)

Akzeptanzkonzentration (für 4:10000 bis 2013): ## mg/m³ (## ppm)

Akzeptanzkonzentration (für 4:100000 nach 2013, spätestens 2018): ## mg/m³ (## ppm)

[Ggf:] Toleranzkonzentration (gesundheitsbasiert) ## mg/m³ (## ppm)

[nur berichten, wenn unterhalb von Toleranzkonzentration (gesundheitsbasiert) < Toleranzkonzentration (risikobasiert), dann Toleranzkonzentration (risikobasiert) hier nicht dokumentieren]

Überschreitungsfaktor bei Kurzzeitexposition: ##

Hinweis auf Hautresorption: ##

2. Stoffcharakterisierung

Summenformel:

Strukturformel:

Molekulargewicht:	## g/ Mol
CAS-Nr.:	##
Schmelzpunkt:	#°C
Siedepunkt:	#°C
Wasserlöslichkeit:	# g/l bei 20°C
Verteilungskoeffizient (log P _{O/W}):	#
Umrechnungsfaktoren:	1 ppm = ## mg/m ³ 1 mg/m ³ = ## ppm

Einstufung nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP): ##

3. Einleitung

[Hauptverwendung; Stoffcharakteristik; Wirkprofil inkl. nichtkanzerogene Wirkung ; Hinweise auf Hauptpunkte bei der Risikoabschätzung; Abgrenzung]

Eine ausführlichere Beschreibung relevanter toxikologischer Studien befindet sich in [z. B. Greim (20##) und in ##]. Die folgende Darstellung konzentriert sich auf die für die Ableitung einer ERB maßgeblichen Studien.

4. Toxikokinetik/Metabolismus

5. Toxizität nach wiederholter Belastung (ERB-relevante, nicht krebserzeugende Wirkung)

[knapp, in der Regel nur qualitativ; möglichst bei Datenlage auf andere Quellen verweisen. Jedoch dann ausführlicher und quantitativ, wenn für ERB (Mode of Action, Knickfunktion?) relevant oder wenn bei schwachem Kanzerogen und hoher nicht kanzerogener Potenz evtl. Effekte unter Gefahrenniveau (unter Toleranzkonzentration) auftreten können. Kann im Einzelfall auch akute Effekte betreffen. Bedenke auch: lokale Effekte, starke sensibilisierende Potenz, starke Reprotoxizität??]

6. Gentoxizität

in vitro

[weiter nach primärer und sekundärer Gentoxizität unterscheiden; vgl. Abschnitt 2.2 Leitfaden]

in vivo

[weiter nach primärer und sekundärer Gentoxizität unterscheiden; vgl. Abschnitt 2.2 Leitfaden]

7. Kanzerogenität

7.1 Tierexperimentelle Daten

inhalativ

oral

dermal

7.2 Humandaten

8. Vorherrschendes Wirkprinzip der Kanzerogenität

[vgl. Abschnitt 2 im Leitfaden; alternative MoA ansprechen, evtl. auch danach Gliederung anpassen; ggf. auch mehrere MoA zugleich, hier vor allem qualitative Diskussion/ Begründung]

9. Ableitung der ERB

9.1 Relevante systemische oder lokale nicht krebserzeugende Wirkung

[ggf. vergleichende Ableitung eines mit der AGW-Methodik berechneten Werts „AGW-analog“ extrapoliert, „Schwellen“ Wertes für nicht krebserzeugende Wirkung oder Bestätigung, dass lokale und systemische Toxizität zu anderen Endpunkten außer Kanzerogenität und Gentoxizität im fraglichen Bereich der ERB irrelevant ist. Wert kann zur Toleranzkonzentration [gesundheitsbasiert] werden, wenn er unter der Toleranzkonzentration (risikobasiert) liegt]

9.2 Expositions – Risiko – Beziehung bei krebserzeugender Wirkung

9.2.1 Krebslokalisation mit Humanrelevanz und quantifizierbaren Krebsinzidenzen

[Auswahlbegründung, warum bestimmte Lokalisationen nicht weiter betrachtet, im Folgenden nur noch die Lokalisationen, die in eine engere Auswahl kommen]

Lokalisation 1 [ersetzen durch spezifischen Term]

[Hier quantitative Darstellung. Spezifisch formulieren bzw. Untergliederung nach „mode of action“, Annahme 1, Annahme 2.. etc .entsprechend der Argumentation in Kapitel 8; Darstellung möglichst mit Abbildung“, inkl. Umrechnung auf Human-Arbeitsplatzszenario und ggf. Pfad-zu-Pfad-Extrapolation]

Lokalisation 2 [ersetzen durch spezifischen Term]

[Hier quantitative Darstellung. Spezifisch formulieren bzw. Untergliederung nach „mode of action“, Annahme 1, Annahme 2.. etc .entsprechend der Argumentation in Kapitel 8; Darstellung möglichst mit Abbildung“, inkl. Umrechnung auf Human-Arbeitsplatzszenario und ggf. Pfad-zu-Pfad-Extrapolation; weiter ggf. mit weiteren Lokalisationen etc.]

9.2.2 ERB / Risikoquantifizierungen und OEL anderer Organisationen

[ggf. bei Diskrepanzen diskutieren, wie es zu den Unterschieden kommt]

9.3 Schlussfolgerung

9.3.1 Zusammenfassung der Datenlage, Datenbewertung, Begründung der Auswahl von Studien und Ableitungslogik

[Begründung für die Auswahl unter den Alternativen in Abschnitt 9.2 als Bewertungsmaßstab]

9.3.2 Ergebnistafel

Danach lauten die **Ergebnisse** für die zusätzlichen nominellen Risiken bei inhalativer Exposition über Dauer des Arbeitslebens, an Krebs zu erkranken:

Risiko/ Basis	Konzentration
“Point of departure”: ##[z. B. T25, BMD10] bei Spezies/ Studie##	## mg/m ³ ; ## ppm
4:1.000	## mg/m ³ ; ## ppm (Toleranzkonzentration; risikobasiert)*
4:10.000	## mg/m ³ ; ## ppm (Akzeptanzkonzentration bis 2013)
4:100.000	## mg/m ³ ; ## ppm (Akzeptanzkonzentration nach 2013, spätestens 2018)
Nichtkanzerogene Wirkung relevant im Vergleich zu Krebsrisiko („AGW-analoger Wert“, assoziiertes Krebsrisiko: ## x:1000); bei Spezies/ Studie	## mg/m ³ ; ## ppm (<u>Toleranzkonzentration; gesundheitsbasiert</u>)*

[*Toleranzkonzentration (gesundheitsbasiert) hier nur berichten, wenn unterhalb von Toleranzkonzentration (risikobasiert). Umgekehrt: Toleranzkonzentration (risikobasiert) hier nur berichten, wenn unterhalb von Toleranzkonzentration (gesundheitsbasiert) hier nicht berichten, nur in Kapitel 9.1) Einschieben, wo von der Konzentrationsreihenfolge her zutreffend]

Sofern bei der Ausweisung der Akzeptanzkonzentration eine lineare Extrapolation erfolgte, entspricht dies in der Regel einer (konservativen) Konvention und nicht einer wissenschaftlich absicherbaren Vorgehensweise („Lineares Extrapolationsprinzip bei Nichtwissen“). Dieser Konventionscharakter tritt auch bei der Anwendung einer „Knickfunktion“ in eingeschränktem Ausmaß zu, wobei hier zusätzliche wissenschaftliche Erkenntnisse in die Entwicklung der ERB eingehen.

9.3.3 Diskussion; vertiefte Erläuterung des Vorgehens bei „weight of evidence“-Betrachtung

[Benennung fehlender Studien; Einordnung der substanzspezifischen Unsicherheiten bei der POD-Ableitung; Charakterisierung der Plausibilitätsüberlegungen für den POD einschließlich der Unsicherheiten; ggfs. Spanne zu diskutierender Werte benennen; Prinzip der Mittelung (z. B. „Geometrischer Mittelwert vorliegender möglicher POD“) benennen; Rechtfertigung für das Vorgehen (positive Begründung)].

9.3.4 Kurzzeitwerte bei einzuhaltendem Tagesmittelwert

[Überschreitungs faktor nach Abschnitt 6.4 des Leitfadens nennen und erläutern]

9.3.5 Andere Endpunkte

[Hinweise auf zentrale Endpunkte außer Kanzerogenität und dem empfohlenen Umgang damit; z. B. „(Haut-)Sensibilisierende Wirkung ist möglich und wurde im vorliegenden Rahmen nicht quantitativ bewertet“ oder „Es liegen keine ausreichenden Studien zur Bewertung der Ökotoxizität vor“ oder „Kardiovaskuläre Effekte werden bei Mischexposition in relevanter Konzentration beschrieben, wurden jedoch in die vorliegende Bewertung nicht einbezogen“ etc.]

Beachte: Wenn beim AGW-analogen Wert noch ein Risiko für Reproduktionstoxizität besteht (entsprechend der formalen Einstufung nach „Schwangerschaftsgruppe: Z“ bei AGW-Werten), dann ist dies gesondert zu vermerken, auch wenn bei einer niedrigeren Konzentration mit der Beschränkung des Krebszusatzrisikos im Allgemeinen auch Schutz vor reproduktionstoxischen Effekten besteht.

9.3.6 Perkutane Aufnahme

[Ansprechen, ob neben dem Luftpfad ggfs. auch die perkutane Aufnahme relevant zur Körperbelastung beiträgt]

9.3.7 Möglichkeiten des Biomonitoring

[Hinweise einfügen auf evtl. Möglichkeiten des Biomonitoring]

10. Literatur

Anhang

Detailberechnungen und Detailtabellen

Literatur

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2006)

Begründungen und Erläuterungen zu Grenzwerten in der Luft am Arbeitsplatz (TRGS 901).
Ausgabe: April 1997 zuletzt geändert BArbBl. Heft 1/2006

Bundesarbeitsblatt, Heft 1, 9 S.

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 (2010)

Bekanntmachung zu Gefahrstoffen. Kriterien zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten. BekGS 901

Das Gemeinsame Ministerialblatt, 61 (32), 691-696

http://www.baua.de/cln_135/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Bekanntmachung-901.html

Ahlbom, A.; Axelson, O.; Stottrup Hansen, E.S.; Hogstedt, C.; Jensen, U.J.; Olsen, J. (1990)

Interpretation of "negative" studies in occupational epidemiology

Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, 16, 153-157

Ahrens, W.; Behrens, T.; Mester, B.; Schmeißer, N. (2008)

Epidemiologie in der Arbeitswelt

Bundesgesundheitsblatt, 51, 255-265

Ahrens, W.; Stewart, P. (2003)

Retrospective exposure assessment

In: Nieuwenhuijsen, M.J., *Exposure Assessment in Occupational and Environmental Epidemiology*, Oxford; New York: Oxford University Press,

Attfield, M.D.; Costello, J. (2004)

Quantitative exposure-response for silica dust and lung cancer in Vermont granite workers

American Journal of Industrial Medicine, 45, 129-138

Becher, H.; Steindorf, K. (1993)

Epidemiologische Methoden und Wege der Risikoabschätzung

Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie, 24, 14-27

Blair, A.; Burg, J.; Foran, J.; Gibb, H.; Greenland, S.; Morris, R.; Raabe, G.; Savitz, D.; Teta, J.; Wartenberg, D.; et al. (1995)

Guidelines for application of meta-analysis in environmental epidemiology. ISLI Risk Science Institute

Regulatory Toxicology and Pharmacology, 22, 189-197

Bolt, H.M.; Huici-Montagud, A. (2008)

Strategy of the scientific committee on occupational exposure limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens

Archives of Toxicology, 82, 61-64

Boobis, A.R.; Cohen, S.N.; Dellarco, V.; Mc Gregor, D.; Meek, M.E.; Vickers, C.; Willcocks, D.; Farland, W. (2006)

IPCS framework for analyzing the relevance of cancer mode of action for humans

Critical Reviews in Toxicology, 36, 781-792

Butterworth, B.E. (2006)

A classification framework and practical guidance for establishing a mode of action for chemical carcinogens

Regulatory Toxicology and Pharmacology, 45, 9-23

Capen, C.C.; Dybing, E.; Rice, J.M.; Wilbourn, J.D. (1999)

IARC Scientific Publication No. 147. Species Differences in Thyroid, Kidney and Urinary Bladder Carcinogenesis

IARC, International Agency for Research on Cancer, Lyon

Chen, H.J. (1984)

Age and sex difference in serum and pituitary thyrotropin concentrations in the rat: influence by pituitary adenoma

Experimental Gerontology, 19, 1-6

Chen, J.J.; Kodell, R.L.; Gaylor, D.W. (1988)

Using the biological two-stage model to assess risk from short-term exposures

Risk Analysis, 8, 223-230

Cherrie, J.W.; Ng, M.G.; Shafrir, A.; van Tongeren, M.; Mistry, R.; Sobey, M.; Corden, C.; Rushton, L.; Hutchings, S. (2011)

Health, socio-economic and environmental aspects of possible amendments to the EU Directive on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens and mutagens at work. Summary Report, IOM Research Project: P937/99, May 2011

IOM, Institute of Occupational Medicine, Edinburgh, UK

Cohen, S.M.; Meek, M.E.; Klaunig, J.E.; Patton, D.E.; Fenner-Crisp, P.A. (2003)

The human relevance of information on carcinogenic modes of action: overview. Special issue: cancer modes of action and human relevance

Critical Reviews in Toxicology, 33, 581-589

Cook, J.C.; Klinefelter, G.R.; Hardisty, J.F.; Sharpe, R.M.; Foster, P.M. (1999)

Rodent Leydig cell tumorigenesis: a review of the physiology, pathology, mechanisms, and relevance to humans

Critical Reviews in Toxicology, 29, 169-261

Cordier, S.; Stewart, P. (2005)

Exposure assessment

In: Ahrens, W.; Pigeot, I., Handbook of Epidemiology, Berlin; Heidelberg; New York: Springer,

Crump, K.S.; Howe, R.B. (1984)

The multistage model with a time-dependent dose pattern: applications to carcinogenic risk assessment¹

Risk Analysis, 4, 163-176

Davis, J.A.; Gift, J.S.; Zhao, Q.J. (2011)

Introduction to benchmark dose methods and U.S. EPA's benchmark dose software (BMDS) version 2.1.1

Toxicology and Applied Pharmacology, 254, 181-191

Dearfield, K.L.; Thybaud, V.; Cimino, M.C.; Custer, L.; Czich, A.; Harvey, J.S.; Hester, S.; Kim, J.H.; Kirkland, D.; Levy, D.D.; Lorge, E.; Moore, M.M.; Ouédraogo-Arras, G.; Schuler, M.; Suter, W.; Sweder, K.; Tarlo, K.; van Benthem, J.; van Goethem, F.; Witt, K.L. (2011)

Follow-up actions from positive results of in vitro genetic toxicity testing

Environmental and Molecular Mutagenesis, 52, 177-204

Derelanko, M.J.; Hollinger, M.A. (2002)

Handbook of Toxicology

2nd ed., CRC Press LLC

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2012)

MAK- und BAT-Werte-Liste 2012. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 48

WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim

Dieter, H.H.; Konietzka, R. (2006)

Ein Kommentar aus regulatorischer Sicht zum Beitrag: "Die Risikobewertung von Kanzerogenen und die Wirkungsschwelle, Teil I bis III"

Bundesgesundheitsblatt, 49, 921-925

Doak, S.H.; Jenkins, G.J.; Johnson, G.E.; Quick, E.; Parry, E.M.; Parry, J.M. (2007)

Mechanistic influences for mutation induction curves after exposure to DNA-reactive carcinogens
Cancer Research, 67, 3904-3911

Döhler, K.D.; Wong, C.C.; von zur Mühlen, A. (1979)

The rat as model for the study of drug effects on thyroid function: consideration of methodological problems

Pharmacology and Therapeutics. Part B: General and Systematic Pharmacology, 5, 305-318

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

EC, Commission Working Group on the Classification and Labelling of Dangerous Substances (1999)

Guidelines for Setting Specific Concentration Limits for Carcinogens in Annex I of Directive 67/548/EEC. Inclusion of Potency Considerations

European Commission

EC, European Commission (2002)

Guidelines for Setting Specific Concentration Limits for Carcinogens in Annex I of Directive 67/548/EEC. Inclusions of Potency Considerations

Commission Working Group on the Classification and Labelling of Dangerous Substances
<http://ecb.jrc.it/classification-labelling/>

ECHA, European Chemicals Agency (2012a)

Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.7a: Endpoint specific guidance. Version 2.0. November 2012

<http://guidance.echa.europa.eu/>

ECHA, European Chemicals Agency (2012b)

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

EFSA, European Food Safety Authority (2005)

EFSA Scientific Committee Draft Opinion on a Harmonised Approach for Risk Assessment of Compounds Which are both Genotoxic and Carcinogenic. Request No. EFSA-Q-2004-020

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/282.htm>

EFSA, European Food Safety Authority (2009)

Guidance of the Scientific Committee on Use of the benchmark dose approach in risk assessment SC opinion on BMD

The EFSA Journal, 1150, 1-72

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/s1150.pdf>

EPA, Environmental Protection Agency (1994)

Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry

U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park NC. Office of Health and Environmental Assessment

EPA, Environmental Protection Agency (2005a)

Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA/630/P-03/001F

Risk Assessment Forum. U.S. Environmental Protection Agency Washington DC

EPA, Environmental Protection Agency (2005b)

Supplemental Guidance for Assessing Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens. EPA/630/R-03/003F

Risk Assessment Forum. U.S. Environmental Protection Agency Washington DC

FDA, Food and Drug Administration (2001)

Guidance for Industry. Statistical Aspects of the Design, Analysis, and Interpretation of Chronic Rodent Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals. DRAFT GUIDANCE

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm079272.pdf>

FoBiG, Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH (2011)

Gutachten zur biologischen Plausibilität HEC und MPPD

Im Auftrag der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund/Berlin/Dresden.
Bearbeitet von Dr. Fritz Kalberlah und Dr. Ulrike Schuhmacher-Wolz

Foth, H.; Degen, G.H.; Bolt, H.M. (2005)

New aspects in the classification of carcinogens

Arhiv Za Higijenu Rada i Toksikologiju, 56, 167-175

Gamer, A.O.; Jaeckh, R.; Leibold, E.; Kaufmann, W.; Gembardt, C.; Bahnemann, R.; van Ravenzwaay, B. (2002)

Investigations on cell proliferation and enzyme induction in male rat kidney and female mouse liver caused by tetrahydrofuran

Toxicological Sciences, 70, 140-149

Gebel, T. (2012)

Small difference in carcinogenic potency between GBP nanomaterials and GBP micromaterials

Archives of Toxicology, 86, 995-1007

Gebel, T. (2013)

Response to Morfeld (2013): commentary to Gebel 2012: a quantitative review should apply meta-analytical methods

Archives of Toxicology, 87, 923-924

Gocke, E.; Müller, L. (2009)

In vivo studies in the mouse to define a threshold for the genotoxicity of EMS and ENU

Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 678, 101-107

Gocke, E.; Wall, M. (2009)

In vivo genotoxicity of EMS: statistical assessment of the dose response curves

Toxicology Letters, 190, 298-302

Gold, L.S.; Manley, N.B.; Slone, T.H.; Rohrbach, L.; Garfinkel, G.B. (2005)

Supplement to the Carcinogenic Potency Database (CPDB): results of animal bioassays published in the general literature through 1997 and by the National Toxicology Program in 1997-1998

Toxicological Sciences, 85, 747-808

Goldbohm, R.A.; Tielemans, E.L.J.P.; Heederik, D.; Rubingh, C.M.; Dekkers, S.; Willems, M.I.; Kroese, E.D. (2006)

Risk estimation for carcinogens based on epidemiological data: a structured approach, illustrated by an example on chromium

Regulatory Toxicology and Pharmacology, 44, 294-310

Goldstein, J.A.; Taurog, A. (1968)

Enhanced biliary excretion of thyroxine glucuronide in rats pretreated with benzo(a)pyrene

Biochemical Pharmacology, 17, 1049-1065

Greim, H.; Albertini, R.J. (2012)

Introduction and conclusion: the rationale for thresholds for genotoxic carcinogens

In: Greim, H.; Albertini, R.J., *The Cellular Response to the Genotoxic Insult: The Question of Threshold for Genotoxic Carcinogens*, Royal Society of Chemistry,

Greim, H.; Hartwig, A.; Reuter, U.; Richter-Reichhelm, H.B.; Thielmann, H.W. (2009)

Chemically induced pheochromocytomas in rats: mechanisms and relevance for human risk assessment

Critical Reviews in Toxicology, 39, 695-718

Hartwig, A. (2012)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 53. Lfg

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

HEI-AR, Health Effects Institute - Asbestos Research (1991)

Asbestos in public and commercial buildings: A literature review and synthesis of current knowledge

Health Effects Institute - Asbestos Research, Cambridge, MA

<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=13>

Hengstler, J.G.; Degen, G.H.; Foth, H.; Bolt, H.M. (2006)

Thresholds for specific classes of genotoxic carcinogens: a new strategy for carcinogenicity categorisation of chemicals

to be published in SIIC, in press,

Hill, R.N.; Erdreich, L.S.; Paynter, O.E.; Roberts, P.A.; Rosenthal, S.L.; Wilkinson, C.F. (1989)

Thyroid follicular cell carcinogenesis

Fundamental and Applied Toxicology, 12, 629-697

IARC, International Agency for Research on Cancer (1994)

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 60. Some Industrial Chemicals

WHO World Health Organization Geneva

IARC, International Agency for Research on Cancer (2000)

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 77. Some Industrial Chemicals

WHO, World Health Organization, Geneva

Kalberlah, F.; Bartsch, R.; Behrens, T.; Bochmann, F.; Degen, G.H.; Hecker, D.; Griem, P.; Jäckh, R.; Konietzka, R.; Nies, E.; Pallapies, D.; Roller, M. (2011)

Exzessrisiko oder verlorene Lebensjahre? Positionspapier zur Ableitung von Risikowerten für krebserzeugende Stoffe

Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin, 46, 111-117

Kalberlah, F.; Schneider, K. (1998)

Quantifizierung von Extrapolationsfaktoren. Endbericht des Forschungsvorhabens Nr. 116 06 113 des Umweltbundesamtes, Fb 796

Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund

Wirtschaftsverlag NW Bremerhaven

Kamil, I.A.; Smith, J.N.; Williams, R.T. (1953)

The metabolism of aliphatic alcohols. The glucuronic acid conjugation of acrylic aliphatic alcohols

Biochemical Journal, 53, 129-136

Kirkland, D.J.; Henderson, L.; Marzin, D.; Müller, L.; Parry, J.M.; Speit, G.; Tweats, D.J.; Williams, G.M. (2005)

Testing strategies in mutagenicity and genetic toxicology: an appraisal of the guidelines of the European Scientific Committee for Cosmetics and Non-Food Products for the evaluation of hair dyes

Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 588, 88-105

Kirkland, D.J.; Müller, L. (2000)

Interpretation of the biological relevance of genotoxicity test results: the importance of thresholds

Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 464, 137-147

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

Kopunec, R.; Abudeab, F.N.; Makaiova, I. (1996)

Extraction characteristics of pertechnetate with tetraphenylarsonium in the presence of chloride, nitrate and perchlorate anions

Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 208, 207-228

Kromhout, H. (1994)

From eyeballing to statistical modelling: methods for assessment of occupational exposure

PhD Thesis, Agricultural University of Wageningen

Larsen, P.R. (1982)

The thyroid

In: Wyngaarden, J.B.; Smith, L.H., Cecil Textbook of Medicine, Philadelphia: Saunders. 16th ed., 1201-1225

Lavelle, K.S.; Schnatter, R.A.; Travis, K.Z.; Swaen, G.M.; Pallapies, D.; Money, C.; Priem, P.; Vrijhof, H. (2012)

Framework for integrating human and animal data in chemical risk assessment

Regulatory Toxicology and Pharmacology, 62, 302-312

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

Lutz, W.K. (2000)

A true threshold dose in chemical carcinogenesis cannot be defined for a population, irrespective of the mode of action

Human and Experimental Toxicology, 19, 566-568; discussion 571-562

Maronpot, R. (1999)

Pathology of the Mouse

Cache River Press, Vienna

Matthews, E.J.; Kruhlak, N.L.; Cimino, M.C.; Benz, R.D.; Contrera, J.F. (2006)

An analysis of genetic toxicity, reproductive and developmental toxicity, and carcinogenicity data:
I. Identification of carcinogens using surrogate endpoints

Regulatory Toxicology and Pharmacology, 44, 83-96

McClain, R.M. (1989)

The significance of hepatic microsomal enzyme induction and altered thyroid function in rats:
implications for thyroid gland neoplasia

Toxicologic Pathology, 17, 294-306

McConnell, E.E.; Solleveld, H.A.; Swenberg, J.A.; Boorman, G.A. (1986)

Guidelines for combining neoplasms for evaluation of rodent carcinogenesis studies

Journal of the National Cancer Institute, 76, 283-289

McConnell, E.E.; Swenberg, J.A. (1994)

Review of styrene and styrene oxide long-term animal studies

Critical Reviews in Toxicology, 24, Suppl., S49-S55

McConnell, R.F.; Westen, H.H.; Ulland, B.M.; Bosland, M.C.; Ward, J.M. (1992)

Proliferative lesions of the testes in rats with selected examples from mice

In: STP/ARP/AFIP, Guides for Toxicologic Pathology, Washington, DC

<http://www.toxpath.org/ssdnc/TestesProliferative.pdf>,

Meek, M.E.; Bucher, J.R.; Cohen, S.M.; Dellarco, V.; Hill, R.N.; Lehman-McKeeman, L.D.;
Longfellow, D.G.; Pastoor, T.; Seed, J.; Patton, D.E. (2003)

A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action:
special issue: cancer modes of action and human relevance

Critical Reviews in Toxicology, 33, 591-653

Mitsumori, K.; Elwell, M.R. (1988)

Proliferative lesions in the male reproductive system of F344 rats and B6C3F1 mice: incidence
and classification

Environmental Health Perspectives, 77, 11-21

Morfeld, P. (2010)

Kritischer Kommentar zur Verwendung des Exzessrisikos in der Ableitung von gesundheitsbasierten Arbeitsplatzgrenzwerten

Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin, 45, 480-484

Morfeld, P. (2013)

Commentary to Gebel 2012: a quantitative review should apply meta-analytical methods

Archives of Toxicology, 87, 921

MPPD (2011)

Multiple-Path Particle Dosimetry Model (MPPD v 2.11). A Model for Human and Rat Airway Particle Dosimetry

<http://www.ara.com/products/mppd.htm>

Müller, L.; Gocke, E. (2009)

Considerations regarding a permitted daily exposure calculation for ethyl methanesulfonate

Toxicology Letters, 190, 330-332

Neumann, H.G. (2006a)

Die Risikobewertung von Kanzerogenen und die Wirkungsschwelle, Teil I

Bundesgesundheitsblatt, 49, 665-674

Neumann, H.G. (2006b)

Die Risikobewertung von Kanzerogenen und die Wirkungsschwelle, Teil II

Bundesgesundheitsblatt, 49, 818-823

Neumann, H.G. (2006c)

Die Risikobewertung von Kanzerogenen und die Wirkungsschwelle, Teil III

Bundesgesundheitsblatt, 49, 911-920

NTP, National Toxicology Program (1995)

Toxicology and Carcinogenesis Studies of t-Butyl Alcohol in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies). TR 436

U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service

Oberdörster, G. (2010)

Dosimetrische Extrapolation von Ergebnissen aus Rattenstudien zur Ableitung von Expositions-Standards. Vortrag Symposium Luftgrenzwerte, Berlin, 16.-17. September 2010

[http://www.bdi.eu/download_content/KlimaUndUmwelt/Oberdoerster\(1\).pdf](http://www.bdi.eu/download_content/KlimaUndUmwelt/Oberdoerster(1).pdf)

Oppenheimer, J.H. (1979)

Thyroid hormone action at the cellular level

Science, 203, 971-979

Pauluhn, J.; Emura, M.; Mohr, U.; Rosenbruch, M. (2003)

Inhalation toxicity of propineb. Part II: Results of mechanistic studies in rats

Inhalation Toxicology, 15, 435-460

Pliss, G.B. (1959)

Dichlorbenzidine as a blastomogenic agent

Voprosy Onkologii, 5, 11-21

Porta, M. (2008)

A Dictionary of Epidemiology

5th edn. Oxford University Press, Inc., New York

Preston, R.J.; Williams, G.M. (2005)

DNA-reactive carcinogens: mode of action and human cancer hazard

Critical Reviews in Toxicology, 35, 673-683

Püringer, J. (2010)

DMEL-Werte als Grenzwerte für Kanzerogene - Ein problematisches Konzept im Windschatten von REACH

Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft, 70, 175-182

Püringer, J. (2011)

„Derived Minimal Effect Levels“ (DMEL): Defizite ein Jahr nach der REACH-Registrierungspflicht

Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft, 71, 471-480

Refetoff, S.; Weiss, R.E.; Usala, S.J. (1993)

The syndromes of resistance to thyroid hormone

Endocrine Reviews, 14, 348-399

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, Robert Koch-Institut (2011)

Sterblichkeit, Todesursachen und regionale Unterschiede. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 52

Berlin

http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/rezEJUzMFFFDE/PDF/22bQbdGjXoJY.pdf

Roller, M.; Akkan, Z.; Hassauer, M.; Kalberlah, F. (2006)

Risikoextrapolation vom Versuchstier auf den Menschen bei Kanzerogenen. Fb 1078

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Dortmund/Berlin/Dresden, Wirtschaftsverlag NW Bremerhaven

Sanner, T.; Dybing, E.; Kroese, D.; Roelfzema, H.; Hardeng, S. (1997)

Potency grading in carcinogen classification

Molecular Carcinogenesis, 20, 280-287

Sanner, T.; Dybing, E.; Willems, M.I.; Kroese, E.D. (2001)

A simple method for quantitative risk assessment of non-threshold carcinogens based on the dose descriptor T25

Pharmacology & Toxicology, 88, 331-341

SCHER/SCCP/SCENIHR (2009)

Risk Assessment Methodologies and Approaches for Genotoxic and Carcinogenic Substances

Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER), Scientific Committee on Consumer Products (SCCP), Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), European Commission, Health & Consumer Protection DG, Directorate C: Public Health and Risk Assessment, Brussels, Belgium

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scher/docs/scher_o_113.pdf

SCOEL, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (2003)

Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Risk assessment for 1,3-butadiene. SCOEL/SUM/75 final. November 2003

Seed, J.; Carney, E.W.; Corley, R.A.; Crofton, K.M.; DeSesso, J.M.; Foster, P.M.; Kavlock, R.; Kimmel, G.; Klaunig, J.; Meek, M.E.; Preston, R.J.; Slikker, W.; Tabacova, S.; Williams, G.M.; Wiltse, J.; Zoeller, R.T.; Fenner-Crisp, P.; Patton, D.E. (2005)

Overview: using mode of action and life stage information to evaluate the human relevance of animal toxicity data

Critical Reviews in Toxicology, 35, 663-672

Sorahan, T.; Hamilton, L.; Gompertz, D.; Levy, L.S.; Harrington, J.M. (1998)

Quantitative risk assessments derived from occupational cancer epidemiology: a worked example
Annals of Occupational Hygiene, 42, 347-352

Stayner, L.; Dankovic, D.; Smith, R.; Steenland, K. (1998)

Predicted lung cancer risk among miners exposed to diesel exhaust particles
American Journal of Industrial Medicine, 34, 207-219

Stayner, L.; Smith, R.; Bailer, A.J.; Luebeck, E.G.; Moolgavkar, S.H. (1995)

Modeling epidemiologic studies of occupational cohorts for the quantitative assessment of carcinogenic hazards
American Journal of Industrial Medicine, 27, 155-170

Stayner, L.T.; Dankovic, D.A.; Smith, R.J.; Gilbert, S.J.; Bailer, A.J. (2000)

Human cancer risk and exposure to 1,3-butadiene - a tale of mice and men
Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, 26, 322-330

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

Streffer, C.; Bolt, H.M.; Follesdal, D.; Hall, P.; Hengstler, J.G.; Jacob, P.; Oughton, D.; Priess, K.; Rehbinder, E.; Swaton, E. (2004)

Environmental Standards - Dose-Effect Relations in the Low Dose Range and Risk Evaluation
Springer Verlag Berlin

Stula, E.F.; Sherman, H.; Zapp, J.A.; Clayton, J.W. (1975)

Experimental neoplasia in rats from oral administration of 3,3'-dichlorobenzidine, 4,4'-methylene-bis-bis(2-chloroaniline), and 4,4'-methylene-bis(2-methylaniline)
Toxicology and Applied Pharmacology, 31, 159-176

Van Wijngaarden, E.; Hertz-Picciotto, I. (2004)

A simple approach to performing quantitative cancer risk assessment using published results from occupational epidemiology studies

The Science of the Total Environment, 332, 81-87

Wald, N.J.; Doll, R. (1985)

IARC Scientific Publication No. 65. Interpretation of Negative Epidemiological Evidence for Carcinogenicity. Proceedings of a Symposium held in Oxford 4-6 July 1983

Walker, P.S.; Conway, J.H.; Fleming, J.S.; Bondesson, E.; Borgstrom, L. (2001)

Pulmonary clearance rate of two chemically different forms of inhaled pertechnetate

Journal of Aerosol Medicine, 14, 209-215

Yamasaki, H. (1988)

Multistage carcinogenesis: implications for risk estimation

Cancer and Metastasis Reviews, 7, 5-18