

Benchmark-Dosis bezogene Grenzwerte für krebserzeugende Arbeitsstoffe. Wissenschaftliche Grundlagen und sozio-ökonomische Akzeptanz

A. Hofmann und M. Meder

(eingegangen am 14. 11. 2002, angenommen am 18. 2. 2003)

Zusammenfassung: Das Verständnis der Mechanismen der Tumorentstehung hat in den vergangenen Jahren erstaunlich zugenommen. Die unter regulatorischen Gesichtspunkten stringente Unterscheidung zwischen genotoxischen und nicht-genotoxischen krebserzeugenden Stoffen ist nicht mehr begründet. Die Arbeitsstoffkommission der DFG („MAK“-Kommission) hat dieser Entwicklung bereits 1998 mit der Einführung eines erweiterten Einstufungsschemas Rechnung getragen. Insbesondere die einfache lineare Extrapolation tierexperimenteller Hochdosis-Daten in den für Menschen eher relevanten Niedrigdosis-Bereich entspricht nicht mehr dem Stand toxikologischer Kenntnis, so dass Vorschläge wie die Berechnung eines Lebenszeitrisikos auf Basis einer durch Dreisatzrechnung ermittelten T25 nicht akzeptabel sind.

Wir schlagen vor, für real bekannte Situationen (Arbeitsplatz) kein scheingenaues Risiko, sondern einen Abstand zur Konzentration mit einer 5%igen Tumorinzidenz, ausgedrückt als „Margin of Exposure“ (MoE), auf Basis der „Benchmark Dosis 5% für den Menschen“ (HBMD₀₅ – Human, Mensch) zu berechnen. Die Entscheidung, welcher Abstand akzeptabel ist, sollte sowohl von stoffspezifischen wie auch von sozio-ökonomischen Faktoren abhängig sein.

Der Vorschlag wird am Beispiel unterschiedlich bedeutsamer krebserzeugender Arbeitsstoffe und ihrer aktuellen TRK-Werte transparent dargestellt. Die bisher berechneten MoE's reichen von 1,4 bis 265 und stellen damit eine toxikologisch begründete Grundlage zur Priorisierung von Management-Maßnahmen dar.

Schlüsselwörter: Krebserzeugende Arbeitsstoffe – Krebsentstehung – Lineare/nicht-lineare Niedrigdosis-Extrapolation – TRK-Werte – MoE-Vorschläge

Abstract: The understanding of the obligatory steps in the carcinogenic process and the knowledge of the sequence of events

leading to cancer have become increasingly clear over the past decade. The stringent distinction in regulatory toxicology between genotoxic and non-genotoxic carcinogens, with distinctly different approaches to cancer risk assessment, are no longer justified. In 1998 the German MAK Commission took these advances into account by introducing an extended classification scheme. The projection, by simple linear extrapolation, of the tumour response in animals to high doses onto the very low doses anticipated in man or actually determined in the occupational environment can no longer be considered as reflecting the current state of knowledge. The calculation of a lifetime cancer risk by assuming a rectilinear relationship in humans between exposure and a cancer incidence from zero to 25 %, as proposed by the „T25“ method currently discussed in the EU, looks precise but is almost certainly wrong and therefore not acceptable.

Instead of estimating the risk by calculating the T25, for workplaces it is proposed that the margin of exposure (MoE) be determined. This expresses the magnitude of difference between the level of human exposure and the human benchmark dose for a 5 % risk level (HBMD₀₅). The decision as to which MoE would be considered acceptable depends on substance-specific and socio-economic factors. The proposal is substantiated by a number of carcinogenic substances and their current technical exposure limits (TRK), which are established in Germany for carcinogens. The MoEs so far calculated are in the range from 1.4 to 265 and should serve as an appropriate scientifically-ground basis for setting the priority of management procedures.

Keywords: Occupational carcinogens – Cancer mechanisms – Linear/non-linear low-dose extrapolation – Occupational exposure limits – Proposed margins of exposure

Arbeitsmed.Sozialmed.Umweltmed. 38 (2003) 217–226