

2. Sankt Augustiner Expertentreff „Gefahrstoffe“, 5./6. Juli 2011

Ableitung von „derived no-effect-levels“ (DNEL) und Bedeutung für den Arbeitsschutz

2. Sankt Augustiner Expertentreff „Gefahrstoffe“
5./6. Juli 2011

Fritz Kalberlah

**FoBiG, Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH
Freiburg**

www.fobig.de

Arbeitsplatzricht- und -grenzwerte (OEL)

			Methodik	Dokumentation
SCOEL, adopt. EU-RL	EU-BOELV	EU-verbindlich „binding OEL“; national niedrigere Werte erlaubt	n.a.	+
AGS, adopt. TRGS 900	AGW	National verbindlich über GefStV	+	+
SCOEL, adopt. EU-RL	EU-IOELV	EU-Werte mit Empfehlungscharakter Richtgrenzwerte, „indicative OEL“; nationale Abweichungen erlaubt	(+)	+
DFG/MAK-Komm.	MAK	Werte mit Empfehlungscharakter; Oft identisch mit AGW	(+)	+
Nat. Komitees	div. OEL	Vgl. z.B. http://www.dguv.de/ifa/de/gestis/limit_values/index.jsp	(+)	+
Industrie / ECHA	DNEL	Industriebewertung für REACH- Anforderungen bei Risikoab- schätzung (CSR)	+ REACH + ECETOC	(-)

DNEL und AGW - Belastungspfade

- *Luftpfad [mg/m³ bzw. ml/m³ = ppm]*
- *„Lokale“ Wirkung und „systemische“ Wirkung*
- *Bei AGW: Stiefkind „dermaler Pfad“ (Kennzeichnung „H“, Skin-notation), anders hier: DNEL[derm] (REACH)*
 - *Beispiele: Dimethylformamid, Butoxyethanol, Pentachlorphenol*
- *Andere: z.B. Verbraucherhier nicht betrachtet*

DNEL und AGW – Das Expositionsszenario

- chronische Exposition (8 Stunden/Tag; 5 Tage/Woche; 48 Wochen/Jahr)
- leicht erhöhte Aktivität (10m³ Atemvolumen/ 8 Stunden)
- 70 kg Körpergewicht unterstellt
- Empfindliche Personengruppen in Betrachtung einbezogen
- **Gesonderte Spitzenbegrenzung
(Abweichung von Tagesmittel, Kurzzeitwerte)
... hier aus weiterer Betrachtung ausgeklammert**

DNEL - AGW, besondere Endpunkte

**Beim AGW nicht quantitativ erfasst,
beim DNEL einbeziehbar:**

- **Entwicklungstoxizität**
(AGW: jedoch: Y,Z-Kennzeichnung;
DNEL: evtl. extra DNEL)
ABER: AGW/DNEL Fertilitätseffekte berücksichtigt
- **Sensibilisierung**
(AGW jedoch: Sh, Sa, Sah;
DNEL: evtl. extra DNEL)
- **Erbgutveränderung, Krebs (jedoch: ERB/ DMEL)**

Die Extrapolationsfaktoren

Vom beobachteten nachteiligen Effekt zur Effektschwelle

Zeitextrapolation
(auf chronische Exposition)

Interspeziesextrapolation
(Scaling: Toxikokinetische Anpassung)

Intraspeziesextrapolation
(Empfindlichkeitsunterschiede:
Kinetik und Dynamik)

Interspeziesextrapolation
(Abweichung vom Scaling in
Kinetik, Dynamik)

Speziesvariabilität
(Von Durchschnittlich zu Empfindlich:
Kinetik und Dynamik)

Quantitativer Vergleich der Extrapolationsfaktoren im Default

	AGW	DNEL- nach ECHA Leitfaden	MAK; ähnlich SCOEL	ECETOC
Wirkschwelle (LOAEL-NOAEL)	Benchmark	3-10	nicht definiert	3, selten 10
Zeitextrapolation -subakut-chronisch -subchronisch-chronisch	6 2	6 2	nicht definiert	6 2
Interspeziesscaling (oral)	Allo-metrie	Allo-metrie	Allo-metrie	Allo-metrie
Interspeziesscaling (inhalativ)+)	1	1	1	1
Interspeziesvariabilität	5	2,5	2	1
Intraspeziesvariabilität		5	1	3
Pfadextrapolation (oral-inhalativ)	1	2	Metalle Ggf. Resorption	Kein Vorschlag
Aktivität (inhalativ)		Anpassung (8 h)		

+) bei lokaler Wirkung evtl. Korrektur um Deposition und Clearance

2. Sankt Augustiner Expertentreff „Gefahrstoffe“, 5./6. Juli 2011

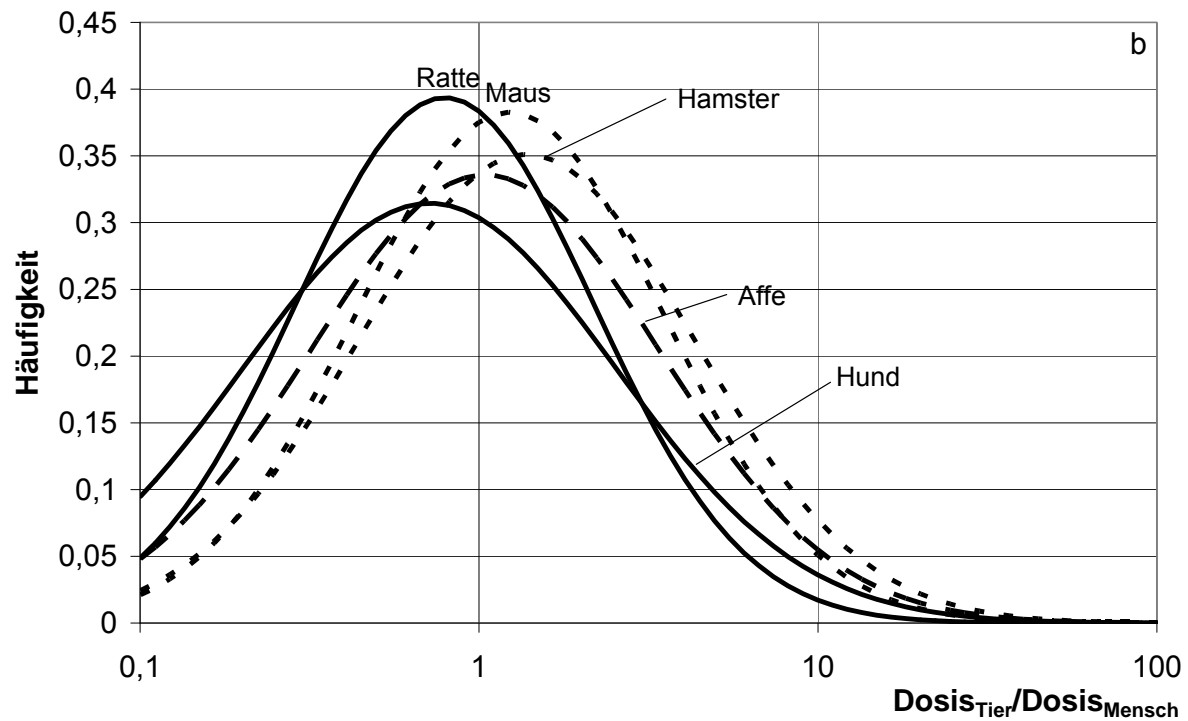
Arbeitsplatzgrenzwerte (OEL) und DNEL (Quantitative Vergleiche – ein Beispiel)

		Borsäure
SCOEL	EU-BOELV	
AGS	AGW	0,5 mg/m ³
SCOEL	EU-IOELV	
DFG/MAK-Komm.	MAK	1,8 mg/m ³
Nat. Komitees	div. OEL	2 mg/m ³ (Belgien) 2 mg/m ³ (ACGIH, USA)
Industrie / ECHA	DNEL	1,2 mg/m ³ (ECHA)

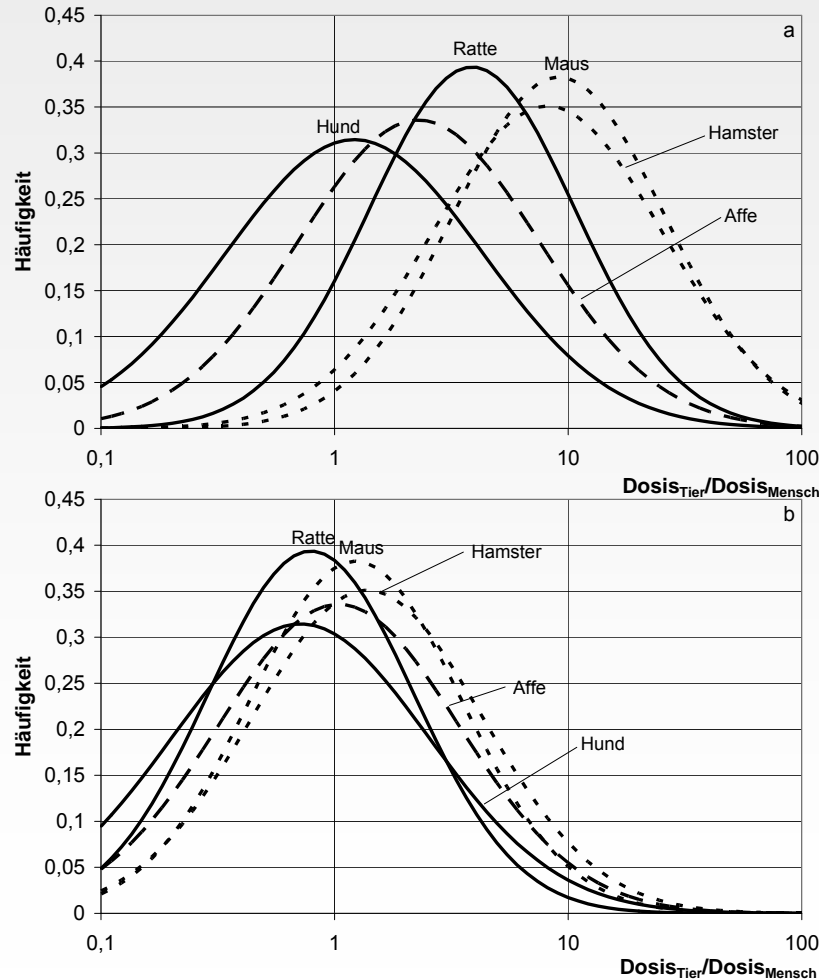
Schlussfolgerungen

- **Methoden zur Ableitung von DNEL und OEL nähern sich international an; jedoch auch noch relevante Unterschiede möglich**
(vgl. Schenk und Johanson, 2011 zu Differenz SCOEL/DNEL, durchschnittlich Faktor 6)
- **Defaultwerte nicht schematisch verwenden (Nutze „expert judgement“)**
- **Aber: Gebot zur Transparenz (Methodik und stoffspezifische Ableitung dokumentieren)**
- **Im Vergleich AGW/ DNEL: bei REACH (DNEL) mögliches Problem mit dieser Transparenz**

2. Sankt Augustiner Expertentreff „Gefahrstoffe“, 5./6. Juli 2011



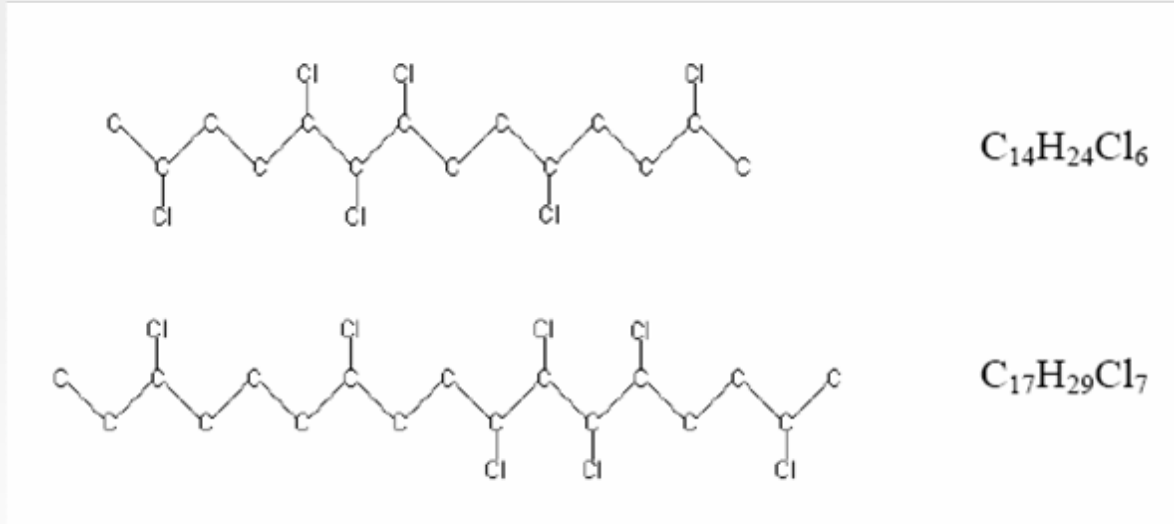
Auswirkung der Korrektur um den unterschiedlichen kalorischen Umsatz (Scaling) - Interspeziesunterschiede



**Originaldaten;
Verteilung äquitoxischer
Dosen bei Zytostatika
in div. Spezies**

**Daten nach
Scaling**

Ein Beispiel: Mittelkettige Chlorparaffine (MCCP) (I)



...werden zum Beispiel in Kühlschmierstoffen (Gewindeschneidöle) als Hochdruckzusatz eingesetzt

Einstufung (EU; Verordnung 1272/2008 EC):

H362 Kann Säuglinge über die Muttermilch schädigen

EUH066 Wiederholter Kontakt kann zu spröder oder rissiger Haut führen

H400, H410 Sehr giftig für Wasserorganismen/ mit langfristiger Wirkung

Ein Beispiel: MCCP (II)

90 Tage Fütterungsstudie Ratte (C14-17; Chlorierungsgrad: 52%;
Dosis ♂: 0, 2,38, 9,34, 23 oder 222 mg/kg KG x d;
Tierzahl pro Gruppe und Geschlecht: n=10, Kontrolle: n=20).

NOAEL; Männchen **23 mg/kg KG x d** zugeführte Dosis.

Beim LOAEL Effekte auf Leber und Niere, veränderte Triglycerid-
und Cholesterinspiegel (CXR Biosciences Ltd und Elcombe, 2005a)

SCALING; Allometriefaktor (Ratte-Mensch): **4**

Zeitextrapolationsfaktor (subchronisch- chronisch): **2**

Variabilitätsfaktor (Interspezies- und Intraspeziesvariabilität): **5**

Körpergewicht: **70 kg**; Atemvolumen: **10 m³/Tag**

Expositionsszenario Arbeitsplatz (5d/Woche; 48 Wochen/Jahr): **7/5; 52/48**

AGW-Vorschlag: 6 mg/m³ (0,3 ppm)

Überschreitungsfaktor 2

Hinweis auf mögliche

Fruchtschädigung: Y

Hinweis auf perkutane Aufnahme: H