

Ausgabe März 2023

Stand: Dezember 2022

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

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	5
1 Grundlagen der Ableitung der Exposition-Risiko-Beziehung.....	8
1.1 Einleitung	8
1.2 Anwendungsbereich	8
1.3 Definition der Exposition-Risiko-Beziehung	9
1.4 Prinzipien der ERB-Ableitung	9
1.5 Grenzen der ERB-Ableitung	10
1.6 Standardannahmen	11
2 Datenqualität	12
2.1 Datenerhebung	12
2.2 Auswahl von Studien, die für die Risikoquantifizierung geeignet sind (potenzielle Schlüsselstudien)	14
2.2.1 Datenqualität bei Humandaten.....	14
2.2.2 Für die Risikoquantifizierung geeignete Studien auf tierexperimenteller Basis... ..	16
2.3 Möglichkeiten des read-across bei unzureichender Datenqualität	17
3 Risikoquantifizierung im Bereich beobachteter Krebsinzidenzen.....	20
3.1 Basis: Humandaten	20
3.1.1 Auswahl der Schlüsselstudie(n) und unterstützenden Studien	20
3.1.2 Zusätzliche Hinweise zur Auswahl des Startpunkts Risikoextrapolation (SRE).. ..	21
3.1.3 Auswahl von Endpunkt (Tumortyp/-lokalisierung, Inzidenz/Mortalität), Expositionsguppe und Expositionsszenario	22
3.1.4 Auswahl des Risikomaßes und Einordnung der Hintergrundinzidenz	24
3.1.5 Anpassung des Expositionsszenarios an das Standardexpositionsszenario..	25
3.1.6 Dosisquantifizierung bei lokal wirkenden Stäuben	26
3.2 Basis tierexperimentelle Studien	26
3.2.1 Auswahl von Tierspezies, Geschlecht und Tumorlokalisierung(en) und der Schlüsselstudien.....	26
3.2.2 Berücksichtigung der Hintergrundinzidenz.....	32
3.2.3 Auswahl eines point of departure (POD) im Tierversuch und Ermittlung eines entsprechenden Startpunkts Risikoextrapolation (SRE)	32
3.2.4 Anwendung des Benchmark-Verfahrens	34
3.2.5 Anwendung eines T25	36
3.2.6 Interspeziesextrapolation und Anpassung an das Standardexpositionsszenario	37
3.2.7 Zeitextrapolation auf Standardexpositionsszenario bei nicht-karzinogenen Effekten im Tierexperiment.....	47
3.3 Bestimmung eines Startpunkts für die Risikoextrapolation (SRE).....	48
3.3.1 Kompatibilitätsprüfung.....	48
3.3.2 Bestimmung des für die Risikoextrapolation relevanten SRE	49

4	Ermittlung des Extrapolationsprinzips in den Niedrigrisikobereich	51
4.1	Auswahl des dominierenden Wirkprinzips	52
4.2	Schlussfolgerungen zum Extrapolationsprinzip	58
5	Extrapolation der Exposition-Risiko-Beziehung in den Niedrigrisikobereich	62
5.1	Lineare Extrapolation	62
5.2	Sublineare Extrapolation.....	62
5.3	Extrapolation bei Schwellenwertkanzerogenen	68
5.3.1	AGW*-Ableitung auf Basis von Vorläufereffekten	68
5.3.2	AGW*-Ableitung auf Basis kanzerogener Effekte (Tumoren)	70
5.3.3	Abwägung zwischen der Ableitung eines AGW* über Vorläufereffekte oder Tumordaten	71
5.3.4	Schwellenwertableitung bei datenbasierter Extrapolation.....	73
5.3.5	AGW*-Ableitung auf Basis nicht-kanzerogener Effekte, die kein Vorläufereffekt sind	73
5.4	Quantifizierung einer Knickstelle	74
5.5	Extrapolation bei endogenen Kanzerogenen.....	75
5.6	Weitere Regeln zur Extrapolation in den Niedrigrisikobereich.....	75
6	Weitere Leitlinien und Abgrenzungen.....	77
6.1	Ableitung von AGW-analog	77
6.2	Spezifische Regeln für krebserzeugende Nanomaterialien	78
6.3	Alveolengängiger Staub und einatembarer Staub bei krebserzeugenden Substanzen	79
6.4	Kurzzeitwerte	79
6.5	Rundungsregeln	82
6.6	Simultane Exposition gegenüber mehreren Kanzerogenen	83
6.7	Bedeutung anderer regulatorischer Werte für die nationale Bewertung	84
7	Anforderungen an Dokumentation.....	85
7.1	Begründungsdokumente.....	85
7.2	Eingrenzung der Dokumentationspflichten bei ERB-Begründungsdokumenten..	86
7.3	Umgang mit Standardwerten und Standardvorgehen.....	87
7.4	Dokumentation der Recherche und der Auswahl der Daten.....	88
7.5	Dokumentation der Studienqualität.....	89
7.6	Unveröffentlichte Studien, Autorenschaft und Fördermittel	90
	Glossar und Abkürzungsverzeichnis	91
	Literaturverzeichnis	108

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Aufbaus des Leitfadens und des Ablaufs der ERB-Ableitung.	6
Abbildung 2: Sublineare ERB-Approximation mit bekannter Knickstelle (Verstärkereffekt bei Konzentration TC*)	64
Abbildung 3: Beispiel Cadmium; ERB-Approximation mit bekannter Knickstelle (Verstärkereffekt bei Konzentration TC*) (AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe, 2021)	65
Abbildung 4: Schematische Darstellung der sublinearen Extrapolation ohne bekannte Knickstelle (rote durchgezogene Doppellinie: oberer Teil der Knickfunktion; rote gestrichelte Doppellinie: ein möglicher (nicht definierter) Verlauf des unteren Teils der Knickfunktion) ...	66
Abbildung 5: Schematische Darstellung der sublinearen Extrapolation ohne bekannte Knickstelle.	67
Abbildung 6: Schematischer Zusammenhang zur Berücksichtigung von Überschreitungsfaktoren (ÜF) am Beispiel	82

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Als Standardwerte anzunehmende Wasser- und Futtermittelverbräuche pro kg Körpergewicht und Tag für die Ermittlung oraler Dosen bei Verabreichung über Trinkwasser oder Futter bei Mäusen und Ratten, wenn keine studienspezifischen Angaben vorliegen. Quelle: EFSA Scientific Committee (2012).	43
Tabelle 2: Allometrische Skalierungsfaktoren für verschiedene Spezies im Vergleich zum Menschen (70kg) (ECHA, European Chemicals Agency, 2012).....	43
Tabelle 3: Gentoxizitätstests (Indikator-Tests) ohne Nachweis einer Mutagenität (Auswahl)	54
Tabelle 4: Prüfsysteme, die direkte oder indirekte Mutagenität nachweisen	55
Tabelle 5: Standardextrapolationsfaktoren zur Ableitung von AGW* bei nicht-gentoxischen Schwellenwertkanzerogenen (von Standardfaktoren kann begründet – nach oben oder nach unten – abgewichen werden)	72

Zusammenfassung

Der vorliegende Leitfaden beschreibt Regeln, um Exposition-Risiko-Beziehungen (ERB) für krebserzeugende Stoffe am Arbeitsplatz in einheitlicher Methodik und Form zu erstellen. An der Höhe des so ermittelten Risikos orientieren sich Maßnahmen des Risikomanagements nach TRGS 910. Der Leitfaden befasst sich mit den wissenschaftlich-methodischen Konventionen, die zur Überbrückung der Kenntnislücken im Bereich niedriger Risiken, die in tierexperimentellen oder epidemiologischen Studien statistisch bedingt nicht mehr nachgewiesen werden können, verwendet werden sollen. Dabei geht es insbesondere um die Extrapolation in die Bereiche akzeptabler oder noch vorübergehend tolerierbarer Risiken bei Expositionen gegenüber krebserzeugenden Stoffen im Rahmen des Risikokonzepts des Ausschusses für Gefahrstoffe (Ampelmodell).

Der Leitfaden beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit genotoxischen krebserzeugenden Stoffen, betrachtet aber auch nicht-genotoxische Schwellenwertkanzerogene, für die in der Regel Arbeitsplatzgrenzwerte (AGW*) aufgestellt werden können. Für alle Stoffe erfolgt eine vergleichende Betrachtung zwischen der Stärke der krebserzeugenden Wirkung und der Wirkungsschwelle für nicht krebserzeugende Wirkungen, die von diesen Kanzerogenen ausgehen, da die krebserzeugende Wirkung nicht immer die regulatorisch entscheidende Stoffeigenschaft sein muss.

Das unten dargestellte Schema skizziert den grundsätzlichen Aufbau des Leitfadens und den Ablauf der ERB-Ableitung. Der Leitfaden liefert zunächst Kriterien für eine qualifizierte *Datenrecherche*, die Humandaten, tierexperimentelle Daten, mechanistische Informationen und die sonstige Stoffcharakteristik betrifft. Es ist zu beurteilen, ob und unter welchen Bedingungen die Datenqualität für die Abschätzung einer ERB ausreicht (Kapitel 2).

Auf dieser Basis sind zwei Schritte parallel anzugehen: die vorliegenden Daten werden einerseits dahingehend ausgewertet, welche Informationen sie über die *Krebsrisiken „im beobachteten Bereich“* liefern, d.h. für Expositionshöhen, für die epidemiologische und/oder tierexperimentelle Daten vorliegen (Kapitel 0), und andererseits, welche Informationen sie über das angemessene *Extrapolationsprinzip zur Abschätzung des Krebsrisikos im Niedrigrisikobereich* liefern (Kapitel 4).

Im beobachteten Bereich - meist höhere Expositionen, bei denen mit ausreichender statistischer Sicherheit Zuordnungen von Krebshäufigkeit und Stoffbelastung möglich sind - wird angestrebt, den Verlauf der Exposition-Risiko-Beziehung zu modellieren. Im Tierexperiment erfolgt dies bevorzugt mit der *Benchmarkmethode*. Von zentraler Bedeutung ist es, sowohl auf Basis der Humandaten wie auf Basis der tierexperimentellen Daten im beobachteten Bereich einen *Startpunkt für die Risikoextrapolation* (SRE) zu identifizieren. Kapitel 3 liefert Leitlinien, wie ein solcher Startpunkt gefunden werden kann.

Ausgehend von dem entsprechenden SRE ist dann eine Extrapolation in den Niedrigrisikobereich vorzunehmen. Diese Extrapolation erfolgt nach den in Kapitel 4 beschriebenen Prinzipien und wird methodisch in Kapitel 5 erläutert. Da quantitative experimentelle Daten in der Regel mehr Gewicht haben als qualitative Erkenntnisse zum Wirkprinzip, wird diesen Erkenntnissen Vorrang eingeräumt. Allerdings reichen bisher die datenbasierten - experimentellen und epidemiologischen - Erkenntnisse nur selten aus, um den Niedrigrisikobereich abzudecken. Meist sind es Erkenntnisse zum Wirkprinzip der Kanzerogenese, insbesondere zur direkten oder indirekten Genotoxizität, die die Art der Extrapolation in den Bereich der mittleren und kleinen Risiken bestimmen.

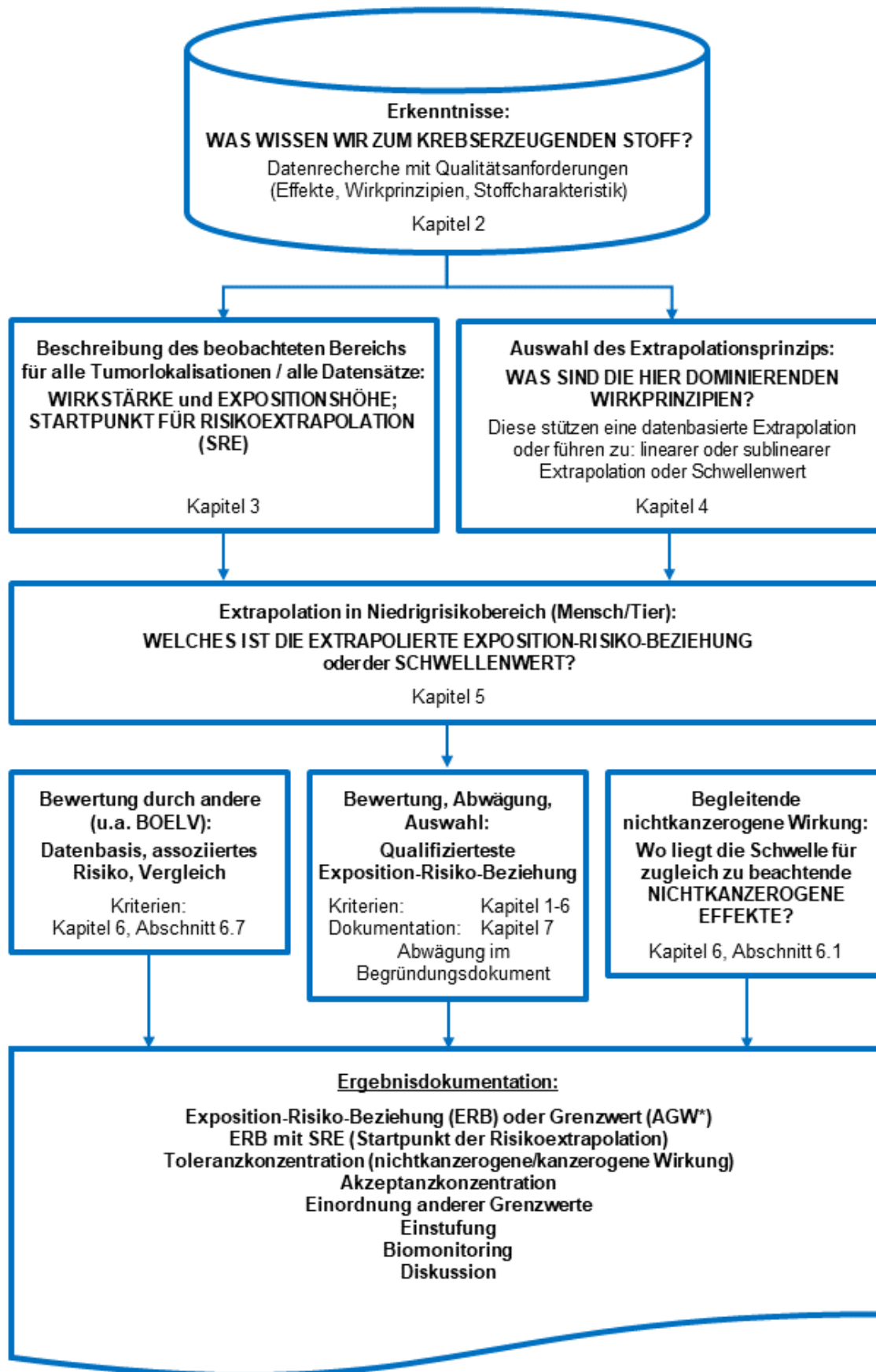


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Aufbaus des Leitfadens und des Ablaufs der ERB-Ableitung.

Das kann dann zu einer *linearen Extrapolation* führen, insbesondere, wenn das dominierende Wirkprinzip die *direkte Gentoxizität* darstellt. Bei dominierend *indirekter Gentoxizität* wird meist eine *sublineare Extrapolation* vorgesehen. Diese sublineare ERB wird mittels einer Hockeystickfunktion approximiert. Wenn entsprechend der in Kapitel 4 dargestellten Kriterien ein nicht-gentoxisches Wirkprinzip im Vordergrund steht, kann eine *Wirkschwelle* identifiziert und ein *Arbeitsplatzgrenzwert (AGW*)* abgeleitet werden. Kapitel 5 liefert für diese Ableitung eines Schwellenwerts die Regeln.

Bei manchen Stoffen müssen vergleichende Berechnungen auf der Basis verschiedener Daten oder mit unterschiedlichen Annahmen durchgeführt werden, um die qualifizierteste und zugleich angemessen protektive ERB zu identifizieren. Diese Vergleichsrechnungen können z.B. erforderlich werden, wenn Diskrepanzen in den Ableitungen auf Basis des Tierexperiments zu den Ableitungen auf Basis von Humandaten auftreten, wenn verschiedene Tumorlokalisationen zu betrachten sind oder wenn sich das Wirkprinzip je nach Tumorlokalisation unterscheidet. Hierfür werden im Leitfaden Regeln zur Konsistenzprüfung und zur Entscheidungshilfe bei widersprüchlichen Datensätzen bereitgestellt.

Schließlich werden im Leitfaden verschiedene spezielle Hilfestellungen gegeben zu Themen wie „Umgang mit Nanomaterialien“, „Kurzzeitexposition“, „Mehrstoffexposition“ und weiteren (Kapitel 6).

Das Ergebnis einer ERB-Ableitung ist in einem zu publizierenden *Begründungsdokument* vorzustellen und zu diskutieren. Der Leitfaden liefert Vorgaben für diese Dokumentation, die sich im Begründungsdokument niederschlagen sollen. Der ERB-Leitfaden wird durch ein *Glossar* und *Literaturhinweise* ergänzt.

Gegenüber der vorherigen Version des Leitfadens von 2013 wurden insbesondere folgende Änderungen vorgenommen:

- Ergänzung eines Kapitels zur erforderlichen Datenqualität und zur Qualität der Datenrecherche (Kapitel 2)
- Differenzierung der Anforderungen zu Humandaten im beobachteten Bereich (Abschnitt 3.1)
- Aktualisierung der Benchmark-Modellierung im beobachteten Bereich (Abschnitt 3.2)
- Ausbau der Systematik zur Differenzierung des dominierenden Wirkprinzips (Abschnitt 4.1)
- Ergänzung einer Methodik zur Approximation einer sublinearen ERB bei unbekannter Knickstelle (Abschnitt 5.2)
- Ergänzung eines Abschnitts zur Ableitung eines Schwellenwerts für nicht-gentoxische Schwellenwertkanzerogene (AGW*; Abschnitt 5.3)
- Ergänzung von Abschnitten zu AGW-analogen Werten (Abschnitt 6.1), zu krebserzeugenden Nanomaterialien (Abschnitt 6.2) und zur Mehrstoffexposition (Abschnitt 6.6)
- Aktualisierung des Abschnitts zu Kurzzeitwerten (Abschnitt 6.4)

Die als Ergänzung zum Leitfaden verfügbare Mustervorlage für das Begründungsdokument wurde umfassend überarbeitet, ist jedoch nicht Teil des ERB-Leitfadens, sondern wird bei Bedarf zur Verfügung gestellt.

1 Grundlagen der Ableitung der Exposition-Risiko-Beziehung

1.1 Einleitung

Der vorliegende Leitfaden für krebserzeugende Stoffe beschreibt Regeln, um Exposition-Risiko-Beziehungen (ERB) zu erstellen und Bezugswerte bei definiertem Risiko oder Arbeitsplatzgrenzwerte für diese Stoffe zu begründen. Außerdem werden Kriterien aufgestellt, um die Eignung vorliegender Daten zu bewerten, und Vorgehensweisen empfohlen, aus diesen Daten bestmögliche Exposition-Risiko-Beziehungen zu ermitteln. Dieser Leitfaden ist eine Aktualisierung des 2008 vom Ausschuss für Gefahrstoffe verabschiedeten und 2013 überarbeiteten Dokuments (AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe, 2008; AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe, 2013)

Der Schutz von Beschäftigten am Arbeitsplatz vor der Exposition gegenüber krebserzeugenden Stoffen wird insbesondere durch die EU-Richtlinie 2004/37/EG (Krebsrichtlinie) und durch die Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) geregelt. Im Sinne der Krebsrichtlinie bezeichnet „Kanzerogen“ 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 („kanzerogene“) Stoffe der Kategorien 1A und 1B sind sowohl im Sinne der Krebsrichtlinie als auch nach der GefStoffV im Risikomanagement gleich zu behandeln. Da ein Krebsleiden als eine gravierende Erkrankung anzusehen ist, sehen die rechtlichen Bestimmungen weitgehende Schutzmaßnahmen gegenüber diesen Stoffen vor.

Der vorliegende Leitfaden befasst sich mit den wissenschaftlich-methodischen Konventionen, die zur Überbrückung der Kenntnislücken im Bereich nicht beobachtbarer Risiken verwendet werden sollen. Dabei geht es insbesondere um die Extrapolation in den Bereich akzeptabler oder vorübergehend tolerierbarer Risiken bei Expositionen gegenüber krebserzeugenden Stoffen. An der Höhe des Risikos orientieren sich Maßnahmen des Risikomanagements nach TRGS 910.

1.2 Anwendungsbereich

Die Regeln dieses Leitfadens beziehen sich auf eine Risikoquantifizierung für krebserzeugende Stoffe der Kategorien 1A oder 1B gemäß CLP-Verordnung (EG) Nr. 1272/2008. Der Leitfaden enthält auch Regeln für die Vorgehensweise bei Stoffen, für die eine Wirkschwelle für die kanzerogene Wirkung bestimmt werden kann. Für nicht-gentoxische Kanzerogene mit Wirkschwelle kann ein Arbeitsplatzgrenzwert (AGW*) abgeleitet werden.

Nach Einzelfallabwägung kann eine ERB auch für Substanzen der Kanzerogenitätskategorie 2 (Verordnung (EG) Nr. 1272/2008) oder Stoffe ohne formale EU-Einstufung (z. B. für von IARC oder U.S.EPA oder anderen nationalen Gremien eingestufte Stoffe) abgeleitet und veröffentlicht werden, wenn zuvor ein (entsprechend begründeter) Eintrag als kanzerogen Kategorie 1A oder 1B in der TRGS 905 erfolgt ist.

1.3 Definition der Exposition-Risiko-Beziehung

Wenn sich für krebserzeugende Wirkungen kein Schwellenwert bestimmen lässt, wird oftmals aus experimentellen oder epidemiologischen Studien eine Exposition-Risiko-Beziehung (ERB) abgeleitet. Die ERB eines krebserzeugenden Gefahrstoffes beschreibt den Zusammenhang zwischen der Stoffkonzentration (inhalative Aufnahme) und der statistischen Wahrscheinlichkeit des Auftretens von (über die Hintergrundinzidenz hinausgehenden zusätzlichen) Krebserkrankungen. Für die Risikoquantifizierung wird eine durchschnittliche Empfindlichkeit der exponierten Personen unterstellt. Die ERB beinhaltet die Extrapolation in den Bereich von in der Regel nicht beobachtbaren Risiken inkl. Toleranz- und Akzeptanzrisiko (Niedrigrisikobereich). Bezugszeitraum für das Risiko ist die gesamte Lebenszeit (Lebenszeitrisiko). Hierbei wird eine kontinuierliche arbeitstägliche Exposition von acht Stunden und eine Wochenarbeitszeit von 40 Stunden über 40 Jahre zugrunde gelegt (Standardexpositionsszenario; (siehe 3.1.5 (2))).

Die Erkenntnisse zum Exposition-Risiko-Verlauf des Tumorgeschehens im beobachteten Bereich werden genutzt, um den Startpunkt für die Risiko-Extrapolation in den Niedrigrisikobereich (SRE) zu ermitteln.

Zusammen mit dem angenommenen dominierenden Wirkprinzip und der Extrapolationsmethodik ergibt sich für gentoxische krebserzeugende Stoffe in der Regel ein *Gültigkeitsbereich*: die ERB gilt für die Spanne von Expositionshöhen, die dem Akzeptanzrisiko entsprechen, bis zu Expositionshöhen, die der SRE entsprechen. Eine quantitative Beschreibung des Risikos *unterhalb* der Akzeptanzkonzentration ist nicht vorgesehen, selbst wenn der Verlauf der ERB mathematisch bis zum Ursprung charakterisiert werden kann. Der Verlauf der ERB *im beobachteten Bereich* wird im Rahmen des Leitfadens nicht abschließend festgelegt. Dort muss möglicherweise ein anderer Verlauf der ERB für die Risikoquantifizierung in Betracht gezogen werden als für die ERB im Niedrigrisikobereich, z.B. wegen Wechsels der maßgeblichen Tumorlokalisation.

Für Schwellenwertkanzerogene wird im vorliegenden Leitfaden keine ERB etabliert und über die Extrapolationsschritte nur eine Punktschätzung der Schwelle vorgenommen.

1.4 Prinzipien der ERB-Ableitung

Ziel des ERB-Leitfadens ist es, eine transparente und konsistente Bewertung der Krebsrisiken sicher zu stellen. Die Ableitung orientiert sich an den Regeln des vorbeugenden Gesundheitsschutzes.

Die Anwendung dieser Regeln bedeutet, dass in der Risikoquantifizierung bei Unsicherheiten oder fehlenden stoffspezifischen Daten Annahmen getroffen werden (etwa in Form von Standard-Faktoren, Extrapolationsprinzipien etc.), die verhindern sollen, dass das Risiko insgesamt unterschätzt wird. Dies bedeutet nicht, dass in allen einzelnen Schritten der Risikoquantifizierung jeweils Worst-case-Annahmen vorzusehen sind, da die Kombination einer Reihe von Worst-case-Annahmen zu einer Risikoquantifizierung mit sehr konservativem Charakter führt. Die adäquate Auswahl der einzelnen Parameter ist ein komplexer Abwägungsprozess, der transparent darzustellen ist.

Bei der Erarbeitung einer ERB werden dem Toleranz- und Akzeptanzrisiko korrespondierende Toleranz- und Akzeptanzkonzentrationen zugeordnet

(Risikokzept; Drei-Bereiche- oder Ampelmodell). In Sonderfällen können in der TRGS 910 von den standardmäßigen Toleranz- oder Akzeptanzrisiken abweichende Werte festgelegt werden. Die entsprechenden Vorgaben hierzu finden sich in der TRGS 910. Das gilt beispielsweise für krebserzeugende Stoffe, die zugleich endogen gebildet werden.

Für die Risikoermittlung werden sowohl Daten zum Auftreten von Krebserkrankungen beim Menschen als auch aus tierexperimentellen Expositionsstudien verwendet. Wegen ihres unmittelbaren Bezugs zum Menschen sollen vorzugsweise Daten aus Studien am Menschen zur Ableitung der ERB herangezogen werden.

Im Rahmen der ERB-Ableitung wird geprüft, ob anhand des Wirkmechanismus sowie der Datenlage die Ableitung einer toxikologischen Wirkschwelle für die kanzerogene Wirkung möglich ist („Schwellenwert-Kanzerogene“ siehe 5.3).

Neben der ERB wird ein gesundheitsbasierter Grenzwert für die nicht-kanzerogenen Wirkungen nach BekGS 901 ¹ abgeleitet („AGW-analoger Wert“, siehe 6.1). Ist dieser niedriger als die für den krebserzeugenden Effekt abgeleitete Toleranzkonzentration, wird die Konzentration für den nicht-kanzerogenen Effekt (AGW-analoger Wert) als Toleranzkonzentration ausgewiesen.

1.5 Grenzen der ERB-Ableitung

Die grundsätzlichen Überlegungen zur Höhe des Akzeptanz- und Toleranzrisikos finden sich in der TRGS 910.

Es werden nominelle Krebsrisiken (siehe Kapitel 4 und 5) abgeleitet. Das nominelle Risiko zeichnet sich dadurch aus, dass es nicht nach individueller Suszeptibilität unterscheidet, also eine durchschnittliche Empfindlichkeit der belasteten Person unterstellt, und dass es sich auf das Standardexpositionsszenario (arbeitslebenslange Exposition) bezieht.

Eine Abwägung wirtschaftlicher Interessen und des gesellschaftlichen Nutzens von Technologien gegenüber gesundheitlichen Risiken von Beschäftigten findet im Rahmen der ERB-Ableitung nicht statt.

Eine Differenzierung verschiedener Tumortypen beispielsweise nach Heilbarkeit oder Erkrankungsschwere wird bei der ERB-Ableitung nicht vorgenommen.

Die Methodik dieses Leitfadens ist nicht dafür vorgesehen, tatsächliche Häufigkeiten von Krebserkrankungen für eine reale Arbeitsplatzsituation vorherzusagen oder entsprechende Hochrechnungen auf Erkrankungshäufigkeiten in der exponierten Bevölkerung vorzunehmen. Aus diesen Gründen darf ein nominelles Zusatzkrebsrisiko, wie es mit der ERB abgeschätzt wird, nicht ohne spezifische Anpassung zur Abschätzung eines individuellen Krebsrisikos am Arbeitsplatz – etwa in Berufskrankheiten-Verfahren – herangezogen werden. Die den abgeleiteten ERB zugrunde liegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse und die auf der Homepage der

¹ Die zum Zeitpunkt der Erstellung dieser überarbeiteten Version des Leitfadens gültige Fassung der "Kriterien zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten" (Bekanntmachung zu Gefahrstoffen (BekGS) 901) wurde am 21.5.2010 veröffentlicht (GMBL 2010, Nr. 32, S 691-696). Die Hinweise auf die BekGS 901 in diesem Leitfaden beziehen sich auf diese Fassung. Eine Überarbeitung ist bereits geplant. Bei der Ableitung von Exposition-Risiko-Beziehungen auf der Basis dieses Leitfadens ist zukünftig die jeweils gültige Fassung der BekGS 901 oder ihres Nachfolgedokuments zu berücksichtigen.

BAuA veröffentlichten „Begründungen“ (im ERB-Leitfaden als ERB-Begründungsdokument bezeichnet)² können aber bei der Prüfung im Hinblick auf eine Einzelfallentscheidung eines Berufskrankheiten-Verfahrens herangezogen werden.

1.6 Standardannahmen

Eine Standardannahme (Default) ist eine Konvention, die bei Unwissen (in Ermangelung spezifischer Informationen) in diesem Leitfaden als Vorgabe verwendet werden soll. Es kann sich um einen statistisch begründeten Wert (Standardwert, Defaultwert) oder um ein methodisches Verfahren (Standardvorgehen, Defaultvorgehen) handeln. Sofern spezifische belastbare Informationen vorhanden sind, kann von der Standardannahme begründet abgewichen werden. Geringfügige oder unwesentliche Abweichungen im Daten- oder Informationshintergrund reichen nicht aus, um von der Standardannahme abzuweichen.

² <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Begrueudungen-910.html>

2 Datenqualität

Qualität und Relevanz der verwendeten Daten sind entscheidend für die Validität einer Exposition-Risiko-Beziehung. In diesem Kapitel werden Grundsätze für die Datenrecherche (siehe 2.1) sowie für die Auswahl einer oder mehrerer prinzipiell für eine Risikoquantifizierung geeigneter Studien (siehe 2.2) und die Verwendung von Informationen zu strukturverwandten Stoffen mit vergleichbarem Wirkungsprofil (read-across, siehe 2.3) dargestellt.

2.1 Datenerhebung

- (1) **Die Auswahl der für die Ableitung einer Exposition-Risiko-Beziehung heranzuziehenden Daten, epidemiologischer und tierexperimenteller Studien sowie mechanistischer Untersuchungen soll auf aktuellem Stand, systematisch³ und umfassend erfolgen. In der Regel sollte die Literatursuche in mindestens zwei Literatur-Datenbanken (z.B. PubMed, Embase, SciSearch, BIOSIS, WoS Core Collection) erfolgen.**

Bei einer Literatursuche ist auf den Einschluss von Alternativ- und Trivialnamen sowie CAS-Nummern zu achten. Je nach Literaturumfang sind Einschränkungen der Suche mit Suchwörtern zum Thema Kanzerogenität (carcinogen, sarcoma*, carcinoma*, tumor*, tumour*, malign*, neoplasm*,...) sowie Genotoxizität, Mutagenität und relevantem dominierendem Wirkprinzip ("Mode of action"; MoA) notwendig (aneugen*, aneuploid*, chromosom* aberration* clastogen*, DNA adduct*, DNA damage*, DNA strand break*, gene mutation*, genetic damage*, genetic toxicity, genetic toxicology, genotox*, micronucle* mutagen* mutation*, polyploid*, ...).*

Daneben ist auch eine Literaturrecherche zu nicht-kanzerogenen Effekten, Kinetik und Metabolismus durchzuführen, die sich an der BekGS 901⁴ orientieren sollte.

- (2) **Bei der Recherche epidemiologischer Daten können die Ein- oder Ausschlusskriterien nach dem „PECO-Prinzip“ herangezogen werden.**

Unter Berücksichtigung der PECO Kriterien (P = population, E = exposure, C = comparator, O = outcome) sowie des Studiendesigns lassen sich Ein- und Ausschlusskriterien definieren. Darauf basierend können Suchwörter ausgewählt und Suchstrings für die verschiedenen Datenbanken gebildet werden. Die Suchstrings können sich demnach z. B. aufbauen aus:

- *Suchstrings, die für die Suche nach Studien zu vermuteten beruflichen Ursachen von Erkrankungen entwickelt wurden, z. B. von Mattioli et al. 2010,*
- *ergänzt um Stoffname und Synonyme,*
- *sowie entsprechende Krebserkrankung(en) und Synonyme, Vorstufen oder Biomarker,*
- *und je nach Literaturumfang um Suchwörter zum Studiendesign (siehe*

³ Die Vorgabe einer systematischen Vorgehensweise ist nicht mit der Forderung nach einem methodischen Vorgehen entsprechend den Prinzipien eines „systematic review“ gleichzusetzen.

⁴ Siehe dazu auch die Fußnote in Kap. 1.4.

2.1 (1)), wie „epidemiolog*“, „cohort“, „longitudinal“, „case-control“ zur Einschränkung der Suche.

Literatur: Mattioli et al. (2010), Morgan et al. (2018).

Weiterführende Informationen finden sich bei Hegewald und Wegewitz (2022).

- (3) Bei tierexperimentellen und gentoxikologischen Daten sind Studien, die gemäß allgemein akzeptierten regulatorischen Richtlinien (z. B. OECD-Prüfrichtlinien oder NTP-Studienprotokollen) durchgeführt wurden, bevorzugt heranzuziehen. Auf die entsprechende Guideline ist zu verweisen.**

Entsprechende Testberichte enthalten in der Regel auch eine Diskussion der Datenlage (stützende und konkurrierende Testbefunde und Einbettung der Testbefunde in das mechanistische Verständnis und in die quantitative Einordnung). Zum Beispiel liefern Berichte des National Toxicology Programs (NTP) oft relevante ergänzende Daten.

- (4) Ergänzende relevante Datenquellen können Stoffmonographien (recherchierbar z.B. via <http://www.echemportal.org/>) oder Bewertungen verschiedener Gremien (z.B. der MAK-Kommission oder der IARC) sowie REACH-Registrierungsdossiers und/oder andere im REACH-Kontext erstellte stoffspezifische Dokumente (recherchierbar via <https://echa.europa.eu/de/>) sein.**

Dabei ist zu beachten, dass z. B. in REACH-Registrierungsdossiers unveröffentlichte Studien, die noch nicht extern begutachtet worden sind, enthalten sein können. Falls für eine solche Studie nicht der komplette Studienbericht einsehbar ist oder notwendige detaillierte Informationen zu den Studien nicht vorliegen, sollten die Daten nur als ergänzende Information in die Bewertung eingehen. (siehe 7.6 (2)).

- (5) Die Ableitung einer Exposition-Risiko-Beziehung oder eines AGW-analogen Wertes stellt keine erschöpfende toxikologische und epidemiologische Stoffbewertung dar, sondern betrifft gezielt den quantitativen Zusammenhang zwischen Expositionshöhe und Tumorraten oder anderen grenzwertbestimmenden toxischen Wirkungen. Insofern kann – nach Prüfung auf Vollständigkeit hinsichtlich der relevanten Studien – auch auf entsprechende Monographien, Begründungsdokumente bzw. anderweitig dokumentierte wissenschaftliche Erkenntnisse zurückgegriffen werden (siehe 7.2 (1)).**

- (6) Die bei einer ERB-Ableitung gewählte Recherchestrategie ist im Begründungsdokument zu beschreiben (vgl. Kapitel 7, Dokumentation). Im Einzelfall kann es gerechtfertigt sein, den Rechercheumfang begründet zu reduzieren.**

2.2 Auswahl von Studien, die für die Risikoquantifizierung geeignet sind (potenzielle Schlüsselstudien)

2.2.1 Datenqualität bei Humandaten

Generell soll epidemiologische Forschung unter Beachtung der Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) stattfinden (Hoffmann et al., 2019). Diese wurden von der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie entwickelt, um einen Qualitätsstandard für die epidemiologische Forschung in Deutschland zu etablieren und dabei zu helfen, Unredlichkeit und wissenschaftliche Fälschung zu vermeiden und einen vertrauensvollen Umgang unter Wissenschaftlern zu gewährleisten.

(1) Es sind Studiendesigns mit individueller Expositionsabschätzung zur Risikobewertung auszuwählen.

Die in der Arbeitsepidemiologie verwendeten beobachtenden Studiendesigns lassen sich nach absteigendem Evidenzgrad wie folgt ordnen: (1) Kohortenstudie, (2) Fall-Kontroll-Studie, (3) Querschnittsstudie, (4) Ökologische Studie. Sowohl Kohorten- als auch Fall-Kontroll-Studien sowie Meta-Analysen dieser Studien können als für die Risikoquantifizierung geeignet zur Risikobewertung herangezogen werden. Querschnittsstudien sind aufgrund des fehlenden Zeitbezugs zwischen Exposition und Outcome für die Abschätzung eines Krebsrisikos nicht geeignet. Da ökologische Studien lediglich einen Vergleich von Exposition und/oder Erkrankung auf Gruppenebene vornehmen, d.h. individuelle Informationen fehlen, sollten ökologische Studien für eine Risikoquantifizierung nicht verwendet werden. Auch reine Fallstudien sind für eine Risikoableitung ungeeignet.

Literatur: Ahrens et al. (2008)

(2) Studien, die für die Risikoableitung herangezogen werden, sollten folgenden Mindestkriterien genügen (siehe Kasten).

Mindestkriterien zur Berücksichtigung von epidemiologischen Studien bei der Risikoableitung:

- Studienumfang, der der Fragestellung / dem nachzuweisenden Risiko angemessen ist (statistische Power)
- Ausreichende Dauer des Follow-up
- Adäquate Expositionsabschätzung, d.h. insbesondere Berücksichtigung folgender Aspekte:
 - Methode und Datenquellen der Expositionsermittlung,
 - Angaben zur Höhe und Berechnung der kumulativen Exposition, d. h. Angabe der Dauer und Intensität der Exposition (nur in begründeten Ausnahmefällen könnte eine andere Expositionsmetrik als kumulative Exposition verwendet werden),
 - 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 beschrieben und bewertet werden.

- Berücksichtigung weiterer Expositionspfade, z. B. dermale Stoffaufnahme bei hautresorptiven Stoffen,
- Risiko einer Fehlklassifikation, insbesondere bei retrospektiver Expositionsermittlung.
- Adäquate diagnostische Qualität und Dokumentation des Endpunktes Krebs oder – bei Zugriff auf Krebsregister – adäquate Qualität des Registers und, soweit möglich, Charakterisierung von Tumorlokalisierung und –typ (ICD)
- Berücksichtigung von Störfaktoren (Confoundern)
- Vermeidung von Verzerrungen (Bias) und kritische Diskussion ihrer möglichen Auswirkungen auf die Studienergebnisse, insbesondere auch Selektionseffekte / Healthy-Worker-Effekte oder geeignete Korrektur
- Adäquates Berichten (inkl. z. B. auch der verwendeten statistischen Analyseverfahren), damit die Studienqualität durch andere beurteilt werden kann: Z.B. sind im internationalen STROBE-Statement (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) Empfehlungen zum Berichten von Beobachtungsstudien aufgestellt. Die Ergebnisdarstellung einer Metaanalyse sollte den PRISMA-Kriterien (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) genügen
- 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 oder Stratifikation nach Beschäftigungsdauer, Expositionsintensität etc.)

Literatur: Ahrens et al. (2008)

Gute epidemiologische Praxis (GEP):

- <https://www.dgepi.de/de/berichte-und-publicationen/leitlinien-und-empfehlungen/>
- Hoffmann et al. (2019)
- STROBE:
 - <https://www.strobe-statement.org/>
 - Von Elm et al. (2008)
- PRISMA:
 - Moher et al. (2009)
 - Moher et al. (2015)

○ <http://www.prisma-statement.org/>

Cordier und Stewart (2014), Ahrens und Stewart (2010), Kromhout (1994), Lavelle et al. (2012), Checkoway et al. (2004)

- (3) Ist keine epidemiologische Primärstudie und keine Metaanalyse aus solchen Studien verfügbar, die den oben genannten Mindestkriterien in vollem Umfang genügt, kann ersatzweise eine Weight-of-evidence-Bewertung des Risikos im beobachteten Bereich durch Zusammenschau mehrerer Studien mit eingeschränkter Qualität erwogen werden. Insbesondere erscheint eine Weight-of-evidence“-Bewertung dann möglich, wenn die verfügbaren Studien in der Mehrzahl der Teilaspekte den Mindestanforderungen genügen. Die Unsicherheit ist im Begründungsdokument zu charakterisieren und die Weight-of-evidence-Vorgehensweise ist zu begründen. Ersatzweise kann abgewogen werden, ob eine ERB-Ableitung auf tierexperimenteller Basis (siehe 2.2.2) oder in aggregierter Betrachtungsweise auf Basis von Humandaten und tierexperimentellen Daten erfolgt. Eine differenzierte Betrachtung dieser Abwägung bei der Auswahl von Daten mit begrenzter Aussagekraft erfolgt in Kapitel 3 (siehe 3.1 für Humandaten und integrierte Betrachtung von Human- und tierexperimentellen Daten in 3.3).
- (4) Qualitätsmängel und Studiendefizite und die daraus resultierenden Unsicherheiten sind beim jeweiligen Schritt der Risikoquantifizierung zu dokumentieren. Es wird auf Kapitel 7 (Dokumentationsanforderungen, 7.5 (1)) verwiesen.

2.2.2 Für die Risikoquantifizierung geeignete Studien auf tierexperimenteller Basis

- (1) Bei der Auswahl einer zur Risikoquantifizierung geeigneten tierexperimentellen Studie sind die unten genannten Mindestkriterien bezüglich der Studienqualität zu beachten (vgl. Kasten). Werden diese Qualitätskriterien in einer Studie oder in der Berichterstattung zu einer Studie nicht erfüllt, so ist im Einzelfall zu prüfen, ob eine quantitative Abschätzung des Lebenszeitriskos auf Basis der entsprechenden Einzelstudie möglich ist. Darüber hinaus sind stoffspezifische Aspekte bei der zur Risikoquantifizierung ausgewählten Studie zu berücksichtigen, die in 3.2 ausgeführt sind. Die zur Risikoquantifizierung ausgewählte Studie ist im Begründungsdokument einer ERB-Ableitung auszuweisen.

Mindestkriterien für das Studiendesign bei tierexperimentellen Studien:

Bei krebserzeugenden Stoffen liegt in der Regel mindestens eine Kanzerogenitätsstudie entsprechend OECD Guideline 453 (oder

äquivalente Guideline) in Form eines Prüfberichts oder einer Veröffentlichung mit detaillierter Berichterstattung vor.

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 nichtböartige Effekte (Kontrolle, Dosisgruppen) inkl. der expositionsbedingten und nicht expositionsbedingten Effekte, Veränderung der Organgewichte (relativ und absolut), Besonderheiten in der Nahrungszusammensetzung und in der Nahrungsaufnahme, Identität der Substanz inkl. Angabe zur Reinheit oder Angaben zu Verunreinigungen und Additiven.

Entsprechend der Kriterien der maximal tolerierbaren Dosis (MTD) 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. In Tierstudien, mit denen die mögliche krebserzeugende Wirkung einer Prüfsubstanz untersucht wird, sollte die MTD erreicht, aber nicht überschritten werden.

Die hier beschriebenen Mindestkriterien, die beim Tierexperiment für eine Risikoquantifizierung erfüllt sein sollten, können sich von den Kriterien unterscheiden, die für eine Entscheidung bezüglich einer Einstufung, z.B. nach CLP, herangezogen werden.

- (2) **Sind für eine tierexperimentelle Studie die Mindestkriterien nach 2.2.2 (1) nicht erfüllt und eine quantitative Abschätzung des Lebenszeitrisikos auf Basis der entsprechenden Einzelstudie ist nicht möglich, so ist ersatzweise zu prüfen, ob durch Zusammenschau mehrerer Studien eine Weight-of-evidence-Betrachtung (Kapitel 3) bzw. ein read-across (siehe 2.3) möglich ist.**
- (3) **Qualitätsmängel und Studiendefizite und daraus resultierende Unsicherheiten sind beim jeweiligen Schritt der Risikoquantifizierung zu dokumentieren. Es wird auf Kapitel 7 (Dokumentationsanforderungen; siehe 7.5 (1)) verwiesen.**

Die Verwendung von Klimisch-Scores (Klimisch et al., 1997), wie sie unter EU REACH zur groben Beurteilung der Studienqualität und zur Auswahl von geeigneten Studien verwendet werden, werden für das ERB-Begründungsdokument als nicht hilfreich erachtet. Stattdessen sollte eine qualitative Charakterisierung der Qualität erfolgen.

2.3 Möglichkeiten des read-across bei unzureichender Datenqualität

Beim *read-across* handelt es sich um eine systematische Methodik, mittels derer relevante (toxikologische) Informationen einer Ausgangssubstanz dazu benutzt

werden, um die entsprechenden (toxischen) Eigenschaften der betrachteten strukturanalogen (Ziel-)Substanz vorherzusagen. Diese Vorhersage ist qualitativ und quantitativ endpunkt-spezifisch. Die Methodik ist im Read-Across Assessment Framework (RAAF) der ECHA aus 2017 ausführlich beschrieben (ECHA, European Chemicals Agency, 2017).

Grundsätzlich gibt es zwei Herangehensweisen beim read-across:

- von Substanz zu Substanz (insbesondere bei organischen Substanzen)
- innerhalb einer Gruppe von Substanzen (Substanzkategorie bzw. grouping, wie z.B. Metalle und ihre Verbindungen oder Polychlorierte Biphenyle (PCB)).

(1) Read-across von Substanz zu Substanz (insbesondere bei organischen Substanzen) ist nicht die Regel und nur in ausführlich dokumentierten und begründeten Sonderfällen durchführbar.

Insgesamt muss berücksichtigt werden, dass ein read-across entsprechend dem RAAF sehr aufwändig ist. Dies setzt zum Beispiel eine ERB für den Ausgangsstoff und eine belastbare mechanistische und kinetische Datenbasis für den Zielstoff voraus, für den eine ERB erstellt werden soll. Da der read-across einerseits endpunktspezifisch ist, und der Endpunkt Kanzerogenität andererseits nicht isoliert von der Genotoxizität/Mutagenität, dem Mechanismus und der Kinetik bzw. dem Metabolismus betrachtet werden kann, ist quasi ein integrierter read-across über verschiedene Endpunkte notwendig. Dieser integrierte read-across setzt eine entsprechende Datenlage und -qualität voraus, um belastbar für eine quantitative Risikoextrapolation zu sein. Vor diesem Hintergrund wird ein read-across von Einzelsubstanz zu Einzelsubstanz normalerweise nur in ausführlich dokumentierten und begründeten Sonderfällen durchführbar sein. Für Einzelaspekte bzw. Endpunkte kann der read-across durchaus herangezogen werden.

(2) Read-across innerhalb einer Gruppe von Substanzen (Substanzkategorie - z.B. Metallspezies wie Cobalt und seine anorganischen Verbindungen oder PCBs) - ist unter bestimmten Bedingungen möglich.

Um abzuklären, ob für eine Substanzkategorie eine ERB abgeleitet werden kann, ist für jede Kategorie zu überprüfen, ob

- für die Referenzsubstanz(en) der Kategorie eine qualitativ und quantitativ ausreichende und belastbare Studienbasis insbesondere im Hinblick auf die Kanzerogenität vorliegt,
- bei den Kategoriemitgliedern von einer ähnlichen Bioverfügbarkeit und Verteilung im Körper ausgegangen werden kann,
- die vorliegenden Studien zu den Kategoriemitgliedern qualitativ und quantitativ dieselben Wirkungen aufzeigen, d.h. eine Konsistenz der Effekte innerhalb der Substanzkategorie existiert.

In der TRGS 910 gibt es einige Beispiele für Exposition-Risiko-Beziehungen für Gruppen von Substanzen wie z.B. Cadmium und seine Verbindungen,

Cobalt und seine Verbindungen bzw. bestimmte Nickelverbindungen. Diese Substanzgruppen stellen im Sinne des read-across Substanzkategorien dar. Wenn die oben genannten Randbedingungen erfüllt sind, kann mit einer entsprechenden Dokumentation und Begründung eine ERB abgeleitet werden.

3 Risikoquantifizierung im Bereich beobachteter Krebsinzidenzen

Dieses Kapitel liefert Regeln für die Quantifizierung von Krebsrisiken in Abhängigkeit von der Expositionshöhe im beobachteten Bereich aus Humanstudien (siehe 3.1) oder dem Tierexperiment (siehe 3.2), ggf. auch bei integrierter Betrachtung im Speziesvergleich (siehe 3.3). Ziel ist die Ermittlung eines Startpunkts für die Risikoextrapolation (SRE). Der SRE bezeichnet hier einen Punkt auf der Exposition-Risiko-Beziehung, der aus experimentellen oder Beobachtungsstudien abgeleitet wurde. Dabei ist der SRE charakterisiert durch eine Konzentration, für die im Allgemeinen eine Arbeitsplatzexposition über 40 Jahre angenommen wird (Standardexpositionsszenario), und das korrespondierende zusätzliche substanzbedingte Lebenszeitrisko für eine Krebserkrankung. Unter Anwendung von Extrapolationsprinzipien (Kapitel 4) erfolgt dann, ausgehend vom SRE, eine Extrapolation in den Niedrigrisikobereich (Kapitel 5).

3.1 Basis: Humandaten

3.1.1 Auswahl der Schlüsselstudie(n) und unterstützenden Studien

Die Schlüsselstudien sollten so ausgewählt sein, dass erhebliche systematische Fehler wie z.B. Selektionsbias in Fall-Kontroll-Studien oder expositionsbedingtes fehlendes Follow-up bei Kohortenstudien weitgehend ausgeschlossen sind. Das Verzerrungsrisiko der einzelnen Studien soll betrachtet sein (siehe 2.2.1 (2)).

- (1) **Die Auswahl der Schlüsselstudie(n) erfolgt unter Berücksichtigung der Mindestanforderungen für die Beurteilung der Datenqualität nach Kapitel 2 und der unter 3.1.2 bis 3.1.4 weiteren genannten Aspekte.**

Grundsätzlich sind die folgenden Fälle möglich:

(a) Eine Schlüsselstudie kann als Basis der SRE-Quantifizierung herangezogen werden. Nur eine Studie erfüllt die Mindestkriterien oder ist besser geeignet als die anderen.

(b) Mehrere Schlüsselstudien erfüllen die Mindestkriterien und sind ungefähr gleich gut geeignet. In diesem Fall ist eine ERB-Ableitung auf Basis einer Weight-of-Evidence-(WoE)-Betrachtung oder einer Meta-Analyse zu erwägen.

Unter WoE (Weight of Evidence)-Betrachtung wird hier verstanden, dass eine Kombination von Informationen aus mehreren unabhängigen Quellen abwägend von Experten der relevanten Fachgebiete geprüft und bewertet wird. Dabei erfolgt eine Gewichtung in Abhängigkeit von Faktoren wie Datenqualität, Konsistenz der Ergebnisse, Art und Schwere der Effekte oder Relevanz der Informationen.

(c) Keine Studie kann als Schlüsselstudie herangezogen werden, weil keine Studie die Mindestkriterien erfüllt, aber es gibt mehrere Studien, die kanzerogene Effekte dokumentieren, zum Teil auch mit quantitativen Expositionsdaten: Im Rahmen einer WoE-Betrachtung kann es im Einzelfall dennoch möglich sein, eine ERB abzuleiten.

In den Fällen (b) und (c) ist zu differenzieren, i) inwieweit jeweils die

Studien unterschiedliche Tumoren adressieren, ii) welches Risikomaß für welchen Endpunkt (z.B. Inzidenz oder Mortalität) und welche Expositionsgruppe vorliegt, iii) welche Expositionsszenarien am besten geeignet sind. Die Auswahl ist im Begründungsdokument zu erläutern und/oder es ist eine gemeinsame Auswertung mehrerer Studien vorzusehen. Dabei kann auch auf bereits existierende Meta-Analysen zurückgegriffen werden bzw. – bei verfügbaren Daten entsprechender Qualität – eine Meta-Analyse für die ERB-Ableitung erfolgen.

(d) Die Datenlage ist unzureichend; es ist keine Ableitung einer ERB auf Basis von Humandaten möglich.

Wichtige Hinweise für die Durchführung und Darstellung von Metaanalysen finden sich in den Publikationen von Muka et al. (2020) und Moher et al. (2009; 2015) zu PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). So muss z.B. nach der systematischen Recherche und Bewertung der Studien zunächst geprüft werden, ob sich die Daten aus den qualitativ geeigneten Studien mit quantitativen Methoden zusammenführen/vereinigen lassen, d. h. wie hoch die (statistische) Heterogenität zwischen den Studien bzgl. der Effektschätzer ist. Zudem müssen die Effektschätzer aus den Studien ggf. auf einheitliche Maße/Skalen umgerechnet werden. Ein einheitlicher Effektschätzer im Kontext dieses Leitfadens kann z.B. die Steigung der Exposition-Risiko-Beziehung bei identischem Endpunkt sein. Mit Methoden der Metaregression können ggf. Faktoren ermittelt werden, welche die Heterogenität der Schätzer zwischen den Einzelstudien erklären und damit eine bessere Schätzung der zugrundeliegenden Exposition-Risiko-Beziehung ermöglichen. Als derartige Faktoren kommen z.B. bestimmte Charakteristika des Studiendesigns (z.B. Kohortenstudien vs. Fall-Kontroll-Studien), die Responserate oder auch die Einstufung der einzelnen Studien hinsichtlich des Verzerrungsrisikos (Risk of Bias) infrage.

- (2) Studien, die den Mindestanforderungen nicht genügen, können entweder im Rahmen einer Weight-of-evidence-Bewertung oder als stützende Evidenz für die Bewertung genutzt werden.**

Sofern nach 3.1.1 (1) eine Schlüsselstudie durch eine Weight-of-evidence-Betrachtung ersetzt wird, ist zu erläutern, (i) in welchen Aspekten die Mindestkriterien bei den zentral berücksichtigten Studien nicht erfüllt sind; (ii) welche Unsicherheiten mit der Verwendung der aggregierten Daten auftreten; (iii) welche quantitative Spanne, sofern hinreichend eingrenzbar, sich aus den möglichen Risikoquantifizierungen (Spanne möglicher SRE nach 3.1.4) ergibt; iv) welche Aspekte die Weight-of-evidence-Betrachtung quantitativ rechtfertigen.

- (3) Der Ausschluss von Studiendaten, die die Mindestkriterien einer Schlüsselstudie erfüllen, von den weiteren Schritten der ERB-Ableitung ist zu begründen.**

3.1.2 Zusätzliche Hinweise zur Auswahl des Startpunkts Risikoextrapolation (SRE)

- (1) Bei der Auswahl der Schlüsselstudie(n) sind neben den allgemeinen Qualitätskriterien (Kapitel 2) zusätzlich spezifische Aspekte in die**

Diskussion der Eignung für die Ableitung eines SRE zu prüfen:

- **Latenzzeiten:** Es gibt verschiedene Methoden, um Induktions- und Latenzzeit in der Datenanalyse zu berücksichtigen, z. B. exposure lagging (Checkoway et al., 2004). Wenn Analysen mit unterschiedlichen Annahmen bzgl. der Latenzzeit vorliegen, ist zu prüfen, welche im Hinblick auf den Endpunkt am besten zu verwenden sind.
- **Koexpositionen:** Es ist studienspezifisch zu entscheiden, ob Personen mit für die Krebsentstehung möglicherweise bedeutsamen Koexpositionen ausgeschlossen werden können.
- **Confounding:** Soweit in der jeweiligen Studie Hinweise für Confounding vorliegen, sind im Allgemeinen die entsprechend adjustierten Daten heranzuziehen. Bei nicht unabhängigen Confoundern ist zu prüfen, ob evtl. eine Überadjustierung vorliegt.
Es ist zu beachten, dass Confounding das Ausmaß oder sogar die Richtung einer Assoziation ändern kann!
- **Expositionsgruppen:** Es ist studienspezifisch abzuwägen, ob Gruppen mit unterschiedlicher Expositionshöhe für die Ermittlung des SRE ggf. zusammengefasst werden sollten.

(2) Sensitivitätsanalysen:

Um die Konsistenz der Ergebnisse unter verschiedenen Voraussetzungen prüfen zu können, können z.B. in Abhängigkeit von den spezifischen Aspekten unter 3.1.3 und 3.1.4 Sensitivitätsanalysen ebenfalls Berücksichtigung finden, sofern dies eine Aufbereitung der publizierten Daten zulässt.

Solche Sensitivitätsanalysen können besonders hilfreich sein, wenn z.B. zwischen den SRE aus verschiedenen Schlüsselstudien oder wenn im Speziesvergleich der SRE Diskrepanzen zu analysieren sind (siehe 3.3).

Weitere Informationen siehe Lash et al. (2021)

3.1.3 Auswahl von Endpunkt (Tumortyp/-lokalisierung, Inzidenz/Mortalität), Expositionsgruppe und Expositionsszenario

- (1)** Liegen Tumoren in mehreren Organen vor, so sind die Daten zu allen Organen heranzuziehen, bei denen eine statistisch signifikant erhöhte Tumorzahl beobachtet wird und/oder Exposition-Wirkungs-Beziehung erkennbar ist. Ggf. ist das Signifikanzniveau anzupassen (Bonferroni-Korrektur), wenn multiple Vergleiche ohne spezifische Hypothese durchgeführt wurden. Ausgewählt wird in der Regel schließlich die Tumorlokalisierung, die zum SRE mit der niedrigsten Expositionskonzentration bei gegebenem Risiko führt.
- (2)** Es ist zu prüfen, ob die von den Studienautoren vorgenommene Gruppierung der Endpunkte im Hinblick auf eine kausale Genese sinnvoll ist.

So wäre beispielsweise eine Differenzierung von Tumoren in solche myeloischen bzw. lymphatischen Ursprungs oder sogar spezifische

Diagnosen wie Non-Hodgkin-Lymphom einer pauschalen Auswertung aller lymphohämatopoetischen Erkrankungen vorzuziehen.

- (3) Liegen für die Tumorzinzidenz vergleichbar gute Daten wie für die Mortalität vor, so sind im Allgemeinen die Inzidenzdaten vorrangig zu verwenden.**
- (4) Liegen die Tumorraten in beiden Geschlechtern bei vergleichbaren Expositionshöhen etwa in gleicher Höhe, so sollte aus statistischen Gründen in der Regel eine Ableitung auf Basis der gepoolten Daten erfolgen. Liegen bei vergleichbaren Expositionshöhen Tumorzinzidenzen bei beiden Geschlechtern in signifikant unterschiedlicher Höhe vor, so ist zu prüfen, ob die Daten für beide Geschlechter vergleichbare Aussagekraft haben. Dabei kann sich eine Präferenz für ein Geschlecht ergeben. Sind die Daten von vergleichbarer Aussagekraft, so sind die Daten zu dem Geschlecht mit der höheren Tumorraten heranzuziehen.**
- (5) Wenn möglich, sollte innerhalb des beobachteten Bereichs mittels Modellierung eine Zuordnung von Konzentrationen und Risikomaß erfolgen. Es ist studienspezifisch abzuwägen, ob Daten bestimmter Expositiongruppen vorrangig (ggf. zusammengefasst) heranzuziehen sind. Dies kann insbesondere dann gelten, wenn zum Beispiel die Aussagekraft der Daten zu einer einzelnen Expositiongruppe aufgrund kleiner Fallzahl eingeschränkt ist.**
- (6) Grundsätzlich sollen die Expositionsszenarien aus den Schlüsselstudien möglichst aussagekräftig im Hinblick auf das Standardexpositionsszenario sein. Demnach sind Studien mit beruflicher Exposition über längere Zeitdauer in der Regel geeigneter als Studien mit Umweltexposition. Ggf. ist das Expositionsszenario aus der Schlüsselstudie auf das Standardexpositionsszenario zu transformieren (siehe 3.1.5).**
- (7) Bei der Ableitung von Exposition-Risiko-Beziehungen können grundsätzlich alle Methoden zur Expositionsabschätzung berücksichtigt werden, sofern sie die Einschätzung der kumulativen Exposition mit ausreichender Sicherheit erlauben. Neben Messdaten können in arbeitsepidemiologischen Studien Experteneinschätzungen, Expositionseinstufungen durch Job-Exposure-Matrizes (JEM) oder Selbstangaben der Studienteilnehmer Verwendung finden.**

Die Ermittlung und Bewertung von beruflichen Expositionen erfolgt insbesondere in der Krebs epidemiologie oftmals retrospektiv. Dies birgt grundsätzlich die Gefahr einer Fehlklassifikation der Exposition. Alle Methoden der Expositionsabschätzung weisen jedoch spezifische Stärken und Schwächen auf. Verschiedene Methoden wurden entwickelt, um eine möglichst valide Einschätzung der beruflichen Expositionen zu ermöglichen.

- (8) Studien mit inhalativer Exposition sind für die Quantifizierung gegenüber Studien mit oraler Exposition vorzuziehen. Falls keine validen Studien mit inhalativer Exposition vorliegen, kann jedoch im Hinblick auf systemische Wirkungen eine Studie mit oraler Exposition (z.B. eine Trinkwasserstudie) über eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation unter Berücksichtigung pfadspezifischer Absorptionsdaten nach**

Transformation herangezogen werden, um eine Inhalationsstudie zu ersetzen.

Die Kriterien, ob eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation zulässig ist, sind den analogen Betrachtungen aus dem Tierexperiment (siehe 3.2.6.4) zu entnehmen. Studien mit dermalen oder parenteraler Exposition sind in der Regel ungeeignet für eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation.

- (9) Studien, bei denen die Exposition mittels Biomonitoring (Blut oder Urin) erfasst wurde, können herangezogen werden, wenn eine belastbare Umrechnung dieser Exposition in eine inhalative Exposition möglich ist.**

3.1.4 Auswahl des Risikomaßes und Einordnung der Hintergrundinzidenz

- (1) Verschiedene relative und absolute Risikomaße aus epidemiologischen Studien können zur Risikoquantifizierung herangezogen werden.**

In den meisten Fällen sind in epidemiologischen Studien relative Risiken angegeben. So liefern Kohortenstudien meist ein relatives Risiko (RR: Verhältnis zwischen den Risiken der exponierten und der nicht exponierten Gruppe) oder vergleichbare Maße wie das standardisierte Mortalitätsverhältnis (standardised mortality ratio, SMR) oder das standardisierte Inzidenzverhältnis (standardised incidence ratio, SIR), die verwendet werden, wenn als - nicht oder geringfügig exponierte - Referenzgruppe die Allgemeinbevölkerung herangezogen wird. Die direkte Berechnung eines RR ist in Fall-Kontroll-Studien nicht möglich, da keine Inzidenz berechnet werden kann. Hier wird ein Odds Ratio (OR) berechnet, welches unter bestimmten Voraussetzungen (u.a. geringe Erkrankungshäufigkeit und expositionsunabhängige Auswahl der Teilnehmenden) als RR interpretiert werden kann. Ist nur ein relatives Risikomaß angegeben, ist dieses in ein absolutes Maß umzurechnen (siehe 3.1.4 (4)).

Gelegentlich können allerdings auch absolute Risikomaße (z.B. ein Exzess-Risiko) angegeben sein.

Literatur: Für die nähere Charakterisierung dieser Risikomaße und zur Einordnung von deren Eignung für die Risikoquantifizierung siehe z. B. Lash et al. (2021), Checkoway et al. (2004) und Ressing et al. (2010).

- (2) Ein Punktschätzer (z. B. Median, geometrisches Mittel) für jede Expositionskategorie ist die bevorzugt zu verwendende Expositionsangabe. Ist lediglich ein Expositionsbereich berichtet worden (z.B. 1-9 ppm-Jahre), so kann für die Berechnung die Bereichsmitte (im Beispiel 5 ppm-Jahre) zugrunde gelegt werden. Studienspezifisch ist zu entscheiden, ob z.B. die niedrigste Exposition, der zuverlässig ein Risikomaß zugeordnet werden kann, Verwendung findet, ob Daten aus einer Modellierung der Autoren benutzt werden oder ob im Rahmen der ERB-Ableitung eine eigene Modellierung mit Ermittlung eines SRE (nach entsprechender Umrechnung mit Hilfe des Hintergrundrisikos) erfolgen kann.**
- (3) Sollten für große Populationen gute Modellierungen auch im Niedrigrisikobereich möglich sein, so sind diese Modellierungen auch**

dafür zu verwenden. In diesem Fall liefern diese Modellierungen die Basis für eine „datenbasierte Extrapolation“ (siehe 4.2 (2) und 5.6 (1)).

- (4) Wenn relative Risiken verwendet werden, spielt das Hintergrundrisiko der Grundpopulation der verwendeten Studie im Allgemeinen nur eine untergeordnete Rolle; es sei denn, es ist davon auszugehen, dass bestimmte Charakteristika der Grundpopulation zu einer Risikomodifikation im Vergleich zur deutschen Bevölkerung führen.

Zur Schätzung des Exzess-Lebenszeitkrebsrisikos in der Zielpopulation aus dem relativen Risiko kann die Sterbetafel-Methode angewendet werden oder eine einfachere, etwas weniger genaue Berechnung, die konkurrierende Todesursachen nicht berücksichtigt (Goldbohm et al., 2006; Seidler et al., 2013). Bei letzterer wird das Exzess-Lebenszeitrisiko (ELR) berechnet als $ELR = RR * P - P$ und in Verbindung mit der zum RR führenden Exposition als SRE in Kapitel 5 verwendet. P steht für das Lebenszeitrisiko der Nicht-Exponierten (= Hintergrundrisiko beim Bezugskollektiv), RR für das expositionsbezogene relative Risiko bei einer bestimmten Exposition.

Das Hintergrundrisiko beim Bezugskollektiv (Lebenszeitrisiko für eine bestimmte Krebserkrankung) sollte der jeweils aktuellen Publikation der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) "Krebs in Deutschland" entnommen werden.

Grundsätzlich wird die Sterbetafel-Methode als State-of-the-Art angesehen (siehe ECHA, European Chemicals Agency (2019) S. 23).

Da die Unterschiede zwischen den beiden Methoden jedoch relativ gering sind, wenn sie nicht auf sehr alte Altersgruppen ausgedehnt werden, bevorzugen z. B. Seidler et al. (2013) den weniger komplexen Ansatz.

- (5) Werden absolute Risikomaße (z.B. Exzessrisiko) aus relativen Risiken berechnet, so sind dabei unterschiedliche Hintergrundrisiken der Grundpopulation zu berücksichtigen.

3.1.5 Anpassung des Expositionsszenarios an das Standardexpositionsszenario

- (1) Generell wird für die Berechnung der mit einem bestimmten Risiko assoziierten Konzentrationen ein kumulatives Expositionsmaß verwendet (40 Jahre Arbeitsleben mit durchschnittlicher Exposition). Nur wenn es durch das Wirkprinzip zu begründen ist, können andere Expositionsmaße herangezogen werden. Das könnte z.B. der Fall sein, wenn Tumorzinidenzen von Peak-Expositionen beeinflusst werden.

- (2) Für das Standardexpositionsszenario des SRE werden 240 Arbeitstage/Jahr und ein Atemvolumen von 10 m³ pro Arbeitstag herangezogen, für den 8 Stunden angenommen werden (das Atemvolumen ist abhängig von der Arbeitsbelastung, 10 m³ betrifft eine leichte bis moderate Anstrengung).

Die kumulierten Konzentrationsangaben sind auf eine durchschnittliche Expositionskonzentration am Arbeitsplatz über 40

Jahre (ppm (entspricht mL/m³) bzw. mg/m³) umzurechnen.

- (3) Anpassung der Atemrate und des Atemvolumens/Tag von Umwelt- auf Arbeitsplatzexpositionen: Wird von einer Studie mit Umweltexposition des Menschen ausgegangen (mit 20 m³ Atemvolumen/Tag), muss eine Umrechnung auf 8 Stunden Expositionsdauer pro Tag am Arbeitsplatz vorgenommen werden. Für diesen verkürzten Zeitraum wird dann ein Atemvolumen von 10 m³ unterstellt (Umrechnung mit Faktor 2).**

3.1.6 Dosisquantifizierung bei lokal wirkenden Stäuben

- (1) Bei epidemiologischen Studien wird auch bei lokal wirkenden Stäuben als Expositionsmaß üblicherweise die Konzentration in der Luft als kumulierte oder durchschnittliche Exposition dokumentiert.**
- (2) Zur Vergleichbarkeit mit tierexperimentellen Befunden (Kongruenz bzw. Speziesdifferenzen in Deposition und Wirkung) ist zusätzlich die deponierte Dosis im unteren Atemtrakt des beruflich tätigen Menschen zu berechnen. Diese Berechnung erfolgt in der Regel über eine Modellierung unter Berücksichtigung der Partikelgröße in der zugrundeliegenden Schlüsselstudie (siehe 3.1.1) und unter Anwendung des MPPD-Modells (siehe 3.2.6.3).**
- (3) Zur weiteren Interpretation von Dosis-Expositionsmaßen bei lokal wirkenden Stoffen und zur vergleichenden Betrachtung mit tierexperimentellen Befunden und Dosimetrieberechnungen siehe 3.2.6.3.**

3.2 Basis tierexperimentelle Studien

3.2.1 Auswahl von Tierspezies, Geschlecht und Tumorlokalisierung(en) und der Schlüsselstudien

Die folgenden Regeln (1) bis (10) dienen der Auswahl der tierexperimentellen Schlüsselstudien.

- (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 Tumorlokalisierung im Speziesvergleich identisch ist und/oder Erkenntnisse zum MoA das Auftreten eines bestimmten Tumortyps (oder einer bestimmten Tumorlokalisierung) stützen.**

Tierexperimentelle Studien werden vor dem Hintergrund durchgeführt, dass qualitative und quantitative Übertragungen auf den Menschen 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.

- (3) **Eine im Tierexperiment beobachtete Tumorlokalisation, die von den Beobachtungen aus epidemiologischen Studien beim Menschen abweicht, spricht in der Regel nicht gegen deren Humanrelevanz. Die sich daraus ergebenden Unsicherheiten sind abzuwägen und zu dokumentieren.**

Vergleichende Betrachtungen von Human- und tierexperimentellen Daten werden detaillierter in 3.3 erörtert.

- (4) **Liegen erhöhte Tumorzinzenzen bei 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 ein Poolen der Daten zu beiden Geschlechtern zulässig.**

- (5) **Liegen Tumoren in mehreren Organen vor, so sind die Daten zu allen Organen heranzuziehen, bei denen eine statistisch signifikante und/oder biologisch relevant (z.B. seltene Tumoren bei nicht statistischer Signifikanz) erhöhte Tumorzahl bei einer Dosierung beobachtet wird, und/oder eine statistisch signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung (ggf. auch als Trend) erkennbar ist.**

Ausgewählt wird in der Regel schließlich die Tumorlokalisation, die zum SRE mit der niedrigsten Expositions-konzentration (bei zum Vergleich gleichgesetzter Risikohöhe) führt.

Es gibt eine Reihe typischer Tumorformen, die in bestimmten Stämmen von Nagerspezies mit hoher, teilweise auch stark variabler Spontaninzidenz auftreten und deren Relevanz für den Menschen nicht feststeht (siehe 3.2.1 (6)). Wenn deren Häufigkeit dosisabhängig gegenüber den aktuellen und den mittleren historischen Kontrollbereichen erhöht ist, kann in der Regel von einem expositionsbedingten Effekt ausgegangen werden.

- (6) **Die Nichtberücksichtigung bestimmter Tumorlokalisationen ist im Einzelfall abzuwägen. Die Nichtberücksichtigung bedarf einer Begründung.**

Folgende Tumorformen und Tumorentstehungsmechanismen bei Nagetieren sind auf den Menschen nicht übertragbar (speziesspezifische Tumoren):

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

Nierentumoren nach α -2u-Globulin-induzierter Nephropathie der männlichen Ratte sind spezies- und geschlechtsspezifisch und haben keine Relevanz für den Menschen. Kriterien für den Nachweis dieses Mechanismus wurden von Capen et al. (1999) publiziert.

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

Diese Tumoren sind in hohem Maße nagerspezifisch. Durch Stimulation des Peroxisomenproliferator-aktivierenden Rezeptors α (PPAR α) werden bei Nagern u.a. oxidativer Stress, z. T. auch anhaltende Zellproliferation und

Lebertumoren ausgelöst. Die menschliche Leber bildet diesen Rezeptor nur in geringem Maße. Eine Relevanz für den Menschen ist in den meisten Fällen nicht gegeben (IARC, International Agency for Research on Cancer, 2000).

- **Leukämien der Fischer-Ratte**

Mononukleäre (large granular lymphocyte; LGL) Leukämien sind sehr häufig in Fischer-Ratten. Durch die hohe Hintergrundinzidenz und die spezies-spezifische Biologie sind diese Leukämien für den Menschen nicht relevant (Maronpot et al., 2016).

- **Schilddrüsentumoren durch Induktion der Glucuronidierung bei der Ratte**

Stoffe, welche die Glucuronidierung 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. 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. 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. 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). Die in der Ratte über diesen Mechanismus induzierten Schilddrüsenkarzinome sind von eingeschränkter Relevanz für den Menschen (Capen et al., 1999).

- **Leydigzelltumoren bei der Ratte**

Leydigzelltumoren sind bei der Ratte 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 (Cook et al., 1999).

- **Vormagentumoren bei Nagern**

Bei nicht-gentoxischen Stoffen entstehen diese Tumoren aufgrund einer Reizwirkung mit nachfolgender Zellproliferation. Im Unterschied zum Nagervormagen besitzt der menschliche Magen eine kürzere Durchsatzzeit und ist durch eine Schleimschicht vor reizenden Stoffen geschützt (EPA, U.S. Environmental Protection Agency, 2010). Für den Menschen sind diese Tumoren daher nicht relevant. Bei gentoxischen Stoffen kann den Tumoren zwar eine direkte oder indirekte DNA-Schädigung zu Grunde liegen. Unabhängig vom Mechanismus ist bei Vormagentumoren nach oraler Applikation die quantitative Übertragung auf den Inhalationspfad nicht möglich, da z.B. bei Ethylacrylat und Ethylendibromid gezeigt wurde, dass bei Ratten durch Inhalation keine Vormagentumoren entstehen (Alexeeff et al., 1990; Williams und Iatropoulos, 2009).

- **Mesotheliome der Tunica vaginalis bei männlichen Ratten**

Dieser Tumor der Tunica vaginalis tritt häufig bei Fischer-Ratten auf, nicht aber bei Sprague Dawley-, Osborne-Mendel- und Wistar-Ratten (Beispiel Acrylamid). Dafür werden substanzbedingte Veränderungen an Dopamin-Rezeptoren verantwortlich gemacht, die zu einer Beschleunigung der altersbedingten hormonellen Änderungen bei männlichen F344-Ratten führen (Shipp et al., 2006).

- **Fibroadenome der Mamma der Ratte**

Fibroadenome der Mamma werden nicht als präkanzerogene Läsionen bei Ratten und beim Menschen angesehen (Rudmann et al., 2012).

Beispiele für eine eingeschränkte quantitative Übertragbarkeit auf den Menschen bei nicht-gentoxischen Stoffen (fraglich übertragbare Tumorbefunde):

- **Phäochromocytome der Fischer-Ratte**

Phäochromocytome sind benigne oder maligne Tumoren, die meist aus den chromaffinen Zellen des Nierenmarks entstehen. Nach 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 sind zumeist Hochdosisphänomene mit eingeschränkter Relevanz für Arbeitsplatzexpositionen. Dies gilt besonders bei ausschließlicher Betroffenheit der männlichen Ratte.

- **Lebertumoren der B6C3F1-Maus**

Diese Tumoren haben eine hohe Hintergrundrate. Nach Maronpot (1999) treten Leberadenome bei ca. 30 % der männlichen Tiere und bei 15 % der weiblichen Tiere auf; hepatozelluläre Karzinome bei 20 % der männlichen und bei 10 % der weiblichen Tiere. Insbesondere wenn diese Tumorart als einzige vermehrt auftritt, ist die Substanz nicht 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.

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

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.

- **Harnblasentumoren durch Präzipitate bei Nagern**

Bei organischen oder anorganischen Stoffen, deren Löslichkeitsprodukt in der Harnblase bei hohen Dosen überschritten wird, kann es durch die gebildeten Präzipitate zu Harnblasentumoren aufgrund der Reizwirkung im Blasenepithel kommen. Gegenüber diesen Tumoren reagieren Nager besonders empfindlich. Für diesen Mechanismus ist eine Schwelle

anzunehmen (Capen et al., 1999).

Als Hinweise für die sachgerechte Beantwortung der Frage nach der (qualitativen und/oder quantitativen) Übertragbarkeit einer Tumorlokalisation und eines Krebsrisikos auf den Menschen gelten:

- **Der rein qualitative Speziesvergleich ist für Einstufungen relevant, jedoch nicht für die hier betrachtete Ermittlung einer Exposition-Risiko-Beziehung und einer Risikokonzentration verwendbar.**
- **Treten die oben genannten speziesspezifischen Tumoren bei einer anderen als der dort genannten Nagerspezies auf, so ist von einer Übertragbarkeit auszugehen,**
- **Eine (auch quantitative) Übertragbarkeit ist in der Regel gegeben, wenn es sich zugleich um eine gentoxische Substanz handelt und das gentoxische Wirkprinzip bei der Kanzerogenese der betrachteten Tumorlokalisation 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 fehlender Gentoxizität, fehlenden mechanistischen Erkenntnissen zum Wirkprofil im Speziesvergleich und fehlender sonstiger Evidenz für die Humanrelevanz ist eine ERB-Ableitung auf Basis von nur fraglich übertragbaren Tumoren nicht möglich.**
- **Liegen sowohl Tumorzinzenzen 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.**

- (7) Die Tumorzinzenzen sind in der Regel getrennt pro Tumortyp zu quantifizieren und vergleichend gegenüberzustellen. 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 der Auswertung mehrerer Tumorlokalisationen, Geschlechter sowie unter Einbeziehung oder unter Ausschluss gutartiger Tumoren soll ermöglicht werden, in späteren Schritten parallel von mehreren SRE 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 Technical Guidance Document 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.“ (ECHA, European Chemicals Agency, 2012). Verschiedene Hintergrundraten von Tumoren in verschiedenen Organen sprechen gegen eine Aggregation mehrerer Tumorlokalisationen.

Es wird also nicht das Prinzip vertreten, die Inzidenzen bezogen auf alle tumortragenden Tiere (gleich welcher Tumorlokalisation) zur Quantifizierung zu verwenden.

In manchen älteren Studien wurden nur verdächtige Zielorgane ausgewertet. 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 (z. B. Hepatoblastome, hepatozelluläre Karzinome oder Karzinome und Sarkome) vor, so ist deren Relevanz jeweils einzeln zu diskutieren. Eine Addition verschiedener bösartiger Tumortypen pro Organ erfolgt in der Regel nicht, da sonst eine Überschreitung der Gesamtinzidenz (bezogen auf das Organ > 100 %) eintreten kann. Bei guter Datenlage (Anzahl der tumortragenden Tiere dokumentiert und organbezogen ausgewiesen), kann jedoch auch die Inzidenz der Tiere mit bösartigen Tumoren im betrachteten Organ verwendet werden.**

Gegen eine Aufsummierung (Addition verschiedener bösartiger Tumortypen/Organ auf Basis tierexperimenteller Daten) spricht in der Regel auch, dass meist keine analogen aggregierten Daten aus epidemiologischen Studien vorliegen, so dass bei Berücksichtigung der Summe die quantitative Speziesvergleichbarkeit beeinträchtigt wäre.

- (9) Liegen in einem Organ gutartige und bösartige Tumoren vor, so wird deren Inzidenz in der Regel addiert. Liegen Hinweise darauf vor, dass z.B. eine Malignisierung eines gutartigen Tumors beim Menschen unwahrscheinlich ist (Beispiel Mammafibroadenome), kann begründet auf eine entsprechende Addition verzichtet werden.**

Für eine differenziertere Betrachtung siehe McConnell et al. (1986).

- (10) Auswahl der Schlüsselstudien:**

Wenn Studien mit inhalativer und oraler Exposition vorliegen, wird (bei ansonsten ähnlicher Qualität) in der Regel die Studie mit inhalativer Exposition als Schlüsselstudie bevorzugt, da sie das

Expositionsszenario „Arbeitsplatz“ besser abbildet.

3.2.2 Berücksichtigung der Hintergrundinzidenz

- (1) Entsprechend dem Standardvorgehen beim T25- und beim Benchmark-Verfahren (nach der Software der U.S.EPA oder der PROAST-Software) ist die Extra-Risk-Kalkulation heranzuziehen. Dabei wird die Hintergrundinzidenz so berücksichtigt, dass die beobachteten substanzbedingten Tumoren auf die Gesamtzahl der Tiere abzüglich der Hintergrundinzidenz bezogen werden: $ER = [P(\text{exponiert}) - P(\text{unexponiert})] / [1 - P(\text{unexponiert})]$. P = Inzidenz

Das T25-Verfahren wird in 3.2.5 und im Glossar näher erläutert.

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 des berechneten Tumorrisikos gegenüber dem added risk ($AR = P_{\text{exponiert}} - P_{\text{unexponiert}}$) bei niedriger Hintergrundrate gering ausfallen, (ii) eine Übereinstimmung mit vielen älteren Unit-Risk-Berechnungen besteht, (iii) so eine Übereinstimmung mit dem T25-Verfahren gewährleistet ist.

Historische Kontrolldaten des Versuchslabors können dabei helfen, seltene Tumoren bei der Auswertung zu berücksichtigen, auch wenn deren Inzidenz nicht statistisch signifikant erhöht ist. Daten zu historischen Kontrollen für die einzelnen Tumortypen finden sich fast immer in NTP-Studien. Für die Berechnung der Tumorrisiken werden jedoch nicht historische Kontrolldaten, sondern in der Regel die Daten der mitlaufenden Kontrolle verwendet (Greim et al., 2003). Eine Ausnahme könnte zum Beispiel eine Studie sein, in der die Kontrollgruppe aufgrund von Infektionen, die ausschließlich in dieser Gruppe auftraten, nicht zur Quantifizierung verwendet werden kann.

3.2.3 Auswahl eines point of departure (POD) im Tierversuch und Ermittlung eines entsprechenden Startpunkts Risikoextrapolation (SRE)

- (1) Der point of departure (POD) ist der aus Tierversuchsdaten ermittelte Ausgangspunkt für weitere Schritte der Risikoabschätzung vor Interspeziesextrapolation und vor Anpassung an das Standardexpositionsszenario. Zur Verdeutlichung wird der POD, wenn er aus Tierversuchsdaten ermittelt wurde, auch als POD_{Tier} indiziert. Der POD_{Tier} ist eine Dosis oder Konzentration, die einer definierten Inzidenz entspricht, die im unteren Bereich der tierexperimentellen Beobachtungen liegt. Der auf die Situation des arbeitenden Menschen im Standardexpositionsszenario umgerechnete POD_{Tier} wird als SRE bezeichnet. Der aus dem Tierexperiment umgerechnete SRE beinhaltet eine Umrechnung auf Lebens(arbeits-)zeitexposition, sowie ggf. eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation (von einer Studie mit oraler Applikation auf den Inhalationspfad, siehe 3.2.6). Dieser SRE dient als Startpunkt für eine Extrapolation oder zu Vergleichszwecken, z.B. mit einem aus Humandaten ermittelten SRE.

Die Nomenklatur zum Begriff POD ist in der Literatur im Rahmen der regulatorischen Toxikologie unterschiedlich und wird in 3.2.3 (1) für die

Anwendung im ERB-Leitfaden spezifiziert.

- (2) **Die Methode der Wahl zur Berechnung des POD ist das Benchmarkdosis- (BMD)-Verfahren. Die untere Grenze des zweiseitigen 90-Prozent-Vertrauensbereiches (BMDL)⁵ wird als POD herangezogen.⁶ Die Randbedingungen der Anwendung des Benchmark-Verfahrens sind jeweils präzise auszuweisen.**

Die Kriterien für eine ausreichende Qualität der Daten zur Modellierung nach dem Benchmark-Verfahren sowie zur Beurteilung der Qualität der erhaltenen BMDL sind in 3.2.4 beschrieben. Die BMDL berücksichtigt im Gegensatz zur BMD die den Daten inhärente Variabilität und Unsicherheit und ist deswegen zu bevorzugen. Durch die Anwendung des Model-Averaging-Verfahrens (siehe 3.2.4) wird eine übergroße Konservativität des Verfahrens vermieden.

- (3) **Die gewählte Risikohöhe (oder Inzidenz) beim POD wird „Benchmark-Response“ (BMR⁷) genannt und in der Regel auf 10% gesetzt, da nach modernen Standards durchgeführte Kanzerogenitätsstudien die Beobachtung von Inzidenzen in diesem Bereich noch erlauben. Abweichend kann eine BMDL mit einer BMR von 5% als POD_{Tier} herangezogen werden, wenn die Dosis-Wirkungs-Daten verlässliche Aussagen in diesem Bereich erlauben.**

In vielen Fällen gibt es keine starken Abweichungen im angenommenen Risiko, wenn die T25 mit der BMDL₁₀ unter Korrektur (lineare Umrechnung) des Risikoniveaus verglichen wird. ECHA, European Chemicals Agency (2012) zitiert Auswertungen, nach denen mit dem T25-Konzept auf ein bestimmtes Risikoniveau interpolierte Effektdosen in ähnlicher Höhe lagen wie nach dem linearisierten Multistage- oder Benchmark-Verfahren (BMD₅ oder BMD₁₀) modellierte Dosen. Ein Fehler ist jedoch dann zu erwarten, wenn die Dosis-Wirkungs-Beziehung unterhalb des zur Ableitung gewählten Dosispunktes vom linearen Verlauf abweicht. Da das Benchmark-Verfahren alle Dosis-Wirkungsdaten sowie deren Unsicherheit berücksichtigt, wird ihm gegenüber dem T25-Konzept der Vorzug gegeben.

- (4) **Ist die Ausweisung einer hinreichend qualifizierten BMDL nicht möglich, ist die T25 in der Berechnung nach dem Verfahren von Sanner et al. (2001) und Dybing et al. (1997) als POD heranzuziehen (siehe 3.2.5).**

Der T25 wird gegenüber anderen Werten als POD der Vorzug gegeben, wenn das Benchmark-Verfahren nicht eingesetzt werden kann, weil dies dem Verfahren der Risikoquantifizierung im Rahmen der Europäischen Chemikaliengesetzgebung (REACH; CLP) entspricht (EC, European Commission, 1999; ECHA, European Chemicals Agency, 2012).

- (5) **BMDL₁₀ bzw. T25 sind für alle humanrelevanten Tumorlokalisationen zu errechnen (zur Auswahl der Tumorlokalisationen und Spezies siehe**

⁵ Begrifflichkeit zum Benchmark-Verfahren vgl. Glossar

⁶ Im Folgenden wird übergreifend von BMD („Benchmarkdosis“) oder BMDL gesprochen, auch wenn es sich in diesem Falle um Luftkonzentrationen (BMC, BMCL) handelt

⁷ Begrifflichkeit zum Benchmark-Verfahren vgl. Glossar

3.2.1). Für die Risikoextrapolation wird der niedrigste als humanrelevant (in Bezug auf Spezies/Organ/Tumortyp) erachtete POD nach Umrechnung auf den Menschen im Standardexpositionsszenario (i.e., als SRE) verwendet.

- (6) Eine gegenüber der Standard-Lebensspanne der Versuchsspezies verkürzte Expositionsdauer und verkürzte Beobachtungszeit ist nach den Regeln in 3.2.6.5 zu berücksichtigen.

3.2.4 Anwendung des Benchmark-Verfahrens

- (1) Die Auswahl von Modellen zur Kurvenanpassung erfolgt ausschließlich nach mathematisch-statistischen Verfahren und nicht unter biologischen Gesichtspunkten. Da die Modelle nicht zur Extrapolation verwendet werden, sondern nur die Dosis-Wirkungsdaten im beobachtbaren Bereich abbilden, wird ihre Lage und Form ausschließlich durch die Daten bestimmt und unterschiedliche Modelle können sich als geeignet erweisen. Es stehen derzeit zwei unterschiedliche Software-Produkte für Modellierungen der Benchmarkdosis zur Verfügung, die beide zur Anwendung empfohlen werden:

A: Die Benchmark Dose Software (BMDS) der U.S.EPA⁸

B: PROAST des niederländischen „National Institute for Public Health and the Environment“⁹ sowie deren Implementierung durch die Europäische Lebensmittelsicherheitsagentur EFSA¹⁰

Andere Software-Produkte zur Benchmarkdosis-Modellierung sind im regulatorischen Kontext nicht ausreichend geprüft und sollten im Standardfall nicht angewendet werden. Mit dem aktualisierten Bericht Environmental Health Criteria (EHC) 240, Chapter 5 der Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization, 2020) liegt ein Leitfaden zur Dosis-Wirkungsmodellierung vor, der Anwendungsregeln unabhängig vom Produkt vorgibt.

- (2) Sowohl in BMDS- als auch in den PROAST-Tools wurde das Model-Averaging-Verfahren eingeführt. Model Averaging erlaubt die Berücksichtigung aller Modelle zur Bestimmung der BMDL.

Die Modelle gehen je nach ihrer Anpassungsgüte mit unterschiedlichem Gewicht ein: Modellen, die die Daten gut beschreiben, kommt ein höheres Gewicht zu als Modellen mit schlechter Anpassung. Die Notwendigkeit, unter verschiedenen möglichen Modellen das konservativste auszuwählen, selbst wenn es eine eher schlechte Datenanpassung aufweist, entfällt damit.

- (3) Bei kanzerogenen Effekten erfolgt eine Berechnung der kumulierten Dosis mit Berücksichtigung der angenommenen relativen gesamten Expositionsdauer (i.e., 75/40 Jahre) und der jährlichen Expositionsdauer (i.e., 52/48 Wochen). Damit liegt für krebserzeugende

⁸ <https://www.epa.gov/bmnds>

⁹ <https://www.rivm.nl/en/proast>

¹⁰ <https://r4eu.efsa.europa.eu/>

Wirkungen ein anderes Extrapolationsverfahren auf die chronische Wirkung als für nicht-kanzerogene Effekte (vgl. 3.2.7). Für Details der Berechnung wird auf 3.2.6 (1) verwiesen.

(4) Für die Anwendbarkeit des Benchmarkverfahrens sollten die Daten bestimmte Mindestkriterien erfüllen:

- **In der Regel sollten mindestens die Daten zur Kontrollgruppe und zwei Dosisgruppen vorliegen.**
- **Die Daten sollten einen klaren Trend bzw. eine Dosis-Wirkungs-Beziehung erkennen lassen.**

Als Beispiele für eine fehlende oder unklare Dosis-Wirkungsbeziehung werden in EHC 240 eine nicht-monotone Beziehung oder ein fehlender Effekt in allen Dosisgruppen genannt (WHO, World Health Organization, 2009).

- **Mindestens eine Dosis oder Konzentration sollte zu einem Effekt im ungefähren Bereich der BMR (10% erhöhte Inzidenz gegenüber der Kontrolle) führen.**

Führen alle Dosen zu hohen Inzidenzen (Plateau-effekt), so sind diese Daten häufig schlecht modellierbar, weil sie den relevanten Bereich nicht beschreiben. Dies wird üblicherweise durch einen schlechten Modellfit und einen großen Abstand zwischen BMDL (untere Grenze) und BMDU (obere Grenze eines zweiseitigen 90%-Konfidenzintervalls) sichtbar.

(5) Damit die Anwendung der Software zu gleichartigen und sachgerechten Ergebnissen führt, ist eine einheitliche Vorgehensweise notwendig:

- **Für die Modellierung sollten alle in den Software-Produkten angebotenen Modelle verwendet werden.**

Die Modelle selbst besitzen keine biologische Aussagekraft. Ihre Eignung ergibt sich durch ihre Fähigkeit, die Lage der experimentellen Daten adäquat zu beschreiben. Diese Fähigkeit wird in der jeweiligen Software durch statistische Verfahren geprüft. Durch die Anwendung des Model-Averaging-Verfahrens ist gewährleistet, dass alle Modelle berücksichtigt werden. In diesem Verfahren wird die Unsicherheit der einzelnen Modelle berücksichtigt.

- **Modellparameter sollten nicht beschränkt werden.**

Beim Model-Averaging-Verfahren werden unbeschränkte Parameter verwendet. Parameterbeschränkungen können zur Veränderung von Ergebnissen führen. Lediglich eine Beschränkung auf positive (Inzidenz-) Daten ist unter Umständen sinnvoll und erlaubt.

- **Falls das Model-Averaging-Verfahren nicht angewendet wird, ist dies zu begründen. Zur Auswahl eines einzelnen Modells wird auf die Methodik der EFSA (2017) verwiesen.**

Diese verwendet das Akaike Informationskriterium (AIC) als wichtigstes Auswahlkriterium. Zunächst muss gesichert sein, dass die Daten überhaupt einen Trend in der Exposition-Wirkungs-Beziehung aufweisen. Dazu muss mindestens ein Modell das Kriterium $AIC \leq AIC_{full} + 2$ erfüllen. Die BMDL aller Modelle, die dieses Kriterium erfüllen, werden berichtet und diskutiert. Wenn alle $BMDL_{10}$ in einem ähnlichen Wertebereich liegen, wird der niedrigste Wert als POD verwendet. Wenn sich die Werte stark unterscheiden, sollen die

Ursachen im Einzelfall untersucht und eine geeignete BMDL₁₀ ausgewählt werden.

- **Für die Modellierung dürfen nur dann höchste Dosisgruppen weggelassen werden, wenn dies biologisch begründbar ist, z.B. im Falle abfallender Inzidenzen bei steigender Dosis aufgrund einer erhöhten Mortalität, verursacht durch andere Ursachen als die betrachtete Tumorart.**

Eine absinkende Inzidenz oder auch ein Plateaueffekt (mit zwei oder mehr Dosen mit ähnlicher, hoher Inzidenz) bieten keine zusätzliche Information und können die Modellanpassung verzerren. Das Weglassen von Dosisgruppen führt zu einer Verminderung der Freiheitsgrade bei der Modellierung.

- (6) Die Vorgehensweise und das Ergebnis der Dosis-Wirkungs-Modellierung sind ausführlich zu dokumentieren.**

EHC 240 (WHO, World Health Organization, 2009) gibt Hinweise zum Umfang der Dokumentation: Mindestens sollten die für die Modellierung verwendeten Daten (Dosis, Inzidenz, Anzahl der Tiere), die BMR, die verwendete Software (mit Versionsnummer), alle Annahmen, die in die Modellierung einfließen (mit Begründung, insbesondere falls diese von der Standardprozedur abweichen), die Modelle und ihre Gewichtung im Model Averaging, eine graphische Darstellung des Ergebnisses des Model Averagings sowie das Ergebnis in Form von BMDL und BMDU berichtet werden.

- (7) Die Anwendung des Benchmarkverfahrens für die Quantifizierung eines POD bei nicht-karzinogenen Effekten verläuft nach BekGS 901 analog dem Vorgehen bei karzinogenen Effekten, allerdings mit abweichender Extrapolationsmethodik bezüglich chronischer Expositionsdauer (vgl. 3.2.7).**

Die bisherigen Regeln in BekGS 901¹¹ gehen nicht regelmäßig davon aus, dass das Benchmarkverfahren angewandt wird; stattdessen wird meist unterstellt, dass der POD z.B. ein NOAEC oder NOAEL ist.

3.2.5 Anwendung eines 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 und zur Umrechnungsformel 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

¹¹ Siehe dazu auch die Fußnote in Kap. 1.4.

siehe 3.2.5 (4).

(3) Details zur Vorgehensweise bei diesem T25-Verfahren sind der zitierten Literatur (Sanner et al., 2001) 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 (z.B. Fisher-Exact-Test zum Vergleich der Dosis- mit der Kontrollgruppe) oder auf biologischer Basis festzulegen. Analog FDA, Food and Drug Administration (2001) wird die Verwendung eines Signifikanzniveaus von $p < 0,05$ für seltene Tumoren bzw. Tumoren mit einer Spontaninzidenz $\leq 10\%$ oder $p < 0,01$ für Tumoren mit höherer Spontaninzidenz als 10% vorgesehen. Ggf. sind neben der experimentellen Kontrollgruppe auch die Daten der historischen Kontrolle vergleichend heranzuziehen (zu historischen Kontrollinzidenzen siehe z.B. Derelanko und Auletta (2014)).

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

Für die Korrektur bezüglich der Spontaninzidenz wird das Extra-Risk-Verfahren verwendet (siehe 3.2.2). Dieses ist in der Formel zur Berechnung der T25 inkludiert (siehe Glossar).

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 (siehe 2.2).

- **T25-Werte werden in der Regel getrennt für Spezies, Geschlecht und Organ/Tumortyp berechnet (siehe 3.2.1).**

Eine Zusammenfassung von Tumortypen/Organen/Geschlechtern kann mit Begründung analog den Regeln in 3.2.1 erfolgen.

(4) Die T25 ergibt den POD_{Tier} . Dieser wird mit den Faktoren, wie in 3.2.6 spezifiziert, in einen SRE umgerechnet und wird dann, zur Kennzeichnung, dass er auf das Standardexpositionsszenario umgerechnet wurde, als hT25 bezeichnet.

Bei der Umrechnung auf das Standardexpositionsszenario sind die Regeln zur Zeitextrapolation nach 3.2.4 (3) für kanzerogene Wirkung zu beachten.

3.2.6 Interspeziesextrapolation und Anpassung an das Standardexpositionsszenario

3.2.6.1 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) verglichen für zehn Kanzerogene die abgeleiteten effektiven Dosen (ED10) aus epidemiologischen Studien und tierexperimentellen Inhalationsstudien. Für sechs der zehn Substanzen wies der Mensch eine höhere Empfindlichkeit auf und für eine eine geringere. Für die restlichen drei Substanzen wiesen die verschiedenen Spezies eine ähnliche Empfindlichkeit auf. 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.“ Die Autoren sahen anhand dieser „Ergebnisse keinen wissenschaftlich begründeten Anlass, einen verallgemeinerbaren Korrektur- oder Extrapolationsfaktor einzuführen oder andere Dosismaße als die äquivalente Expositionskonzentration zu verwenden.“ Zudem haben ihre Ergebnisse gezeigt, „dass es angemessen sein kann, weitere Tumorlokalisationen als die für den Menschen primär als relevant vermutete Lokalisation in die Risikoberechnung einzubeziehen.“ Die Einschränkungen des Modells der Langzeit-Nagerstudien zur Vorhersage kanzerogener Wirkungen beim Menschen sind jüngst z.B. von Felter et al. (2021) zusammengefasst worden. Tierstudien können sowohl zur Über- als auch zur Unterschätzung der Potenz eines Kanzerogens beim Menschen führen.

(2) Stoffspezifische Angaben können für die Risikoquantifizierung Abweichungen vom Standard begründen.

Liegen stoffspezifische valide Daten vor, können diese für ein Abweichen vom Standard herangezogen werden. Welches Gewicht die mechanistischen oder kinetischen Erkenntnisse besitzen, die eine andere Empfindlichkeit des Menschen mit hinreichender Wahrscheinlichkeit vermuten lassen, ist eine Einzelfallabwägung („expert judgement“). Beispiel: Bei bekannten großen Unterschieden in der Eliminationshalbwertszeit zwischen Mensch und Tier sollte eine Speziesextrapolation über die innere Exposition (z.B. AUC) erfolgen.

3.2.6.2 Vorgehen bei Vorliegen einer tierexperimentellen Inhalationsstudie

- (1) In tierexperimentellen Inhalationsstudien erfolgt die Exposition mit den getesteten Substanzen in der Regel über 6 Stunden/Tag über chronische Zeitdauer. Unter Berücksichtigung der erhöhten körperlichen Aktivität des Menschen am Arbeitsplatz (Annahme: Atemvolumen 10 m³ über 8 Stunden Arbeitszeit/Tag) sind in der Regel die Umrechnungsfaktoren für die unterschiedliche Expositionszeit (8 Stunden statt 6 Stunden) und die unterschiedliche Atemtätigkeit (leichte Aktivität statt Ruhe = 10 m³ statt 6,7 m³) zu wählen, um auf das Standardexpositionsszenario umzurechnen. Diese Faktoren gelten für alle expositionsabhängigen (c x t) systemischen und lokalen Effekte im Respirationstrakt und sind bei anderen Expositionsbedingungen entsprechend anzupassen. Zusätzlich ist die Anzahl der Expositionstage im Tierversuch (z.B. 7 Tage pro Woche bei täglicher Exposition) im Vergleich zur 5-Tage-Arbeitswoche zu berücksichtigen.**

Liegt im Tierexperiment eine Lebenszeitexposition vor, erfolgt noch eine Korrektur auf die berufliche Lebensarbeitszeit nach 3.2.4 (3). Die humanäquivalente BMDL₁₀ (hBMDL₁₀) im Standardexpositionsszenario wird in der Regel als Startpunkt für die Risikoextrapolation (SRE) herangezogen, wenn der SRE auf tierexperimenteller Basis ermittelt wird. Diese hBMDL₁₀ aus dem Tierexperiment unter Berücksichtigung des Standardexpositionsszenarios am Arbeitsplatz ergibt sich wie folgt:

Humanäquivalente BMDL₁₀ =

$$\begin{aligned} & \text{BMDL}_{10} \text{ (Tierversuch)} * \frac{\text{Expositionsdauer / Tag (Tier)}}{\text{Expositionsdauer / Tag (Mensch)}} \\ & * \frac{\text{Atemvolumen in Ruhe pro 8 h (Mensch)}}{\text{Atemvolumen bei leichter Aktivität pro 8 h (Mensch)}} \\ & * \frac{\text{Expositionstage/Woche (Tier)}}{\text{Expositionstage/Woche (Mensch)}} * \frac{\text{Expositionswochen/Jahr (Tier)}}{\text{Expositionswochen/Jahr (Mensch)}} \\ & * \frac{\text{Lebensjahre (Mensch)}}{\text{Expositionsjahre (Mensch)}} \end{aligned}$$

Praktisch kann dies bedeuten:

$$\text{BMDL}_{10} \text{ (Tier)} * \frac{6 \text{ h / d}}{8 \text{ h / d}} * \frac{6,7 \text{ m}^3}{10 \text{ m}^3} * \frac{7 \text{ d / w}}{5 \text{ d / w}} * \frac{52 \text{ w / y}}{48 \text{ w / y}} * \frac{75 \text{ y}}{40 \text{ y}} = \text{hBMDL}_{10}$$

h = Stunde, d = Tag, w = Woche, y = Jahre.

Die konkreten Umrechnungsfaktoren ergeben sich aus dem Protokoll des jeweils zugrunde liegenden Tierexperiments. Im Beispiel wurde angenommen: Ratte, Exposition über Lebensdauer und in Ruhe, 6h/d, 7d/w, 52w/y.

Mit dieser Annahme wurde einer Konvention entsprochen, wie sie im entsprechenden REACH-Guidance-Dokument gewählt wurde (ECHA, European Chemicals Agency, 2012).

Eine allometrische Skalierung ist für externe Expositionseinheiten wie mg/m³ oder ppm nicht notwendig, da für systemische Effekte angenommen wird, dass das Atemminutenvolumen proportional zur metabolischen Rate ist (ECHA, European Chemicals Agency, 2012), so dass diese Berechnungsformel z.B. für Ratten ebenso wie für Mäuse gilt. (Hartwig und MAK-Kommission)

Bei einem Blut:Luft-Verteilungskoeffizienten von Gasen und Dämpfen < 5 ist

der Faktor 6,7/10 für die erhöhte Atemtätigkeit nicht zu berücksichtigen (Hartwig und MAK-Kommission).

Bei Effekten, die von der Konzentration (statt der Dosis) abhängen und ein Fließgleichgewicht innerhalb der Expositionszeit bestimmt wurde, ist nur der Faktor für das erhöhte Atemvolumen anzuwenden (Hartwig und MAK-Kommission).

Die lineare Umrechnung von 6 Stunden auf 8 Stunden 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.

Bei lokal im unteren Atemtrakt wirkenden Aerosolen, für die eine formale „humanäquivalente Konzentration (HEC)“ unter Anwendung eines Dosimetriemodells kalkuliert wurde, gilt eine abweichende Umrechnung (siehe 3.2.6.2 (3)).

Für die Interspeziesextrapolation bei lokal im oberen Atemtrakt wirkenden Gasen, Stäuben, Flüssigaerosolen und für Nanomaterialien liegt noch kein konsentiertes Dosimetriemodell vor, so dass zunächst die Vorgehensweise nach 3.2.6.2 (1) zur Interspeziesextrapolation bei lokal wirkenden Stoffen angewendet wird, von der im Einzelfall – zum Beispiel bei Verwendung eines qualifizierten Dosimetriemodells - begründet abgewichen werden kann. Details der Vorgehensweise sollten in BekGS 901¹² geregelt werden.

- (2) Wenn substanzspezifische Daten zur Resorption vorliegen, werden diese Daten, nicht der Standardwert, für die Quantifizierung der Dosis bei systemischen Effekten verwendet.**
- (3) Bei lokal im unteren Atemtrakt wirkenden Aerosolen, für die eine HEC-Berechnung vorgenommen wird, entfällt eine gesonderte Umrechnung auf das Standardexpositionsszenario unter Berücksichtigung erhöhter Aktivität nach 3.2.6.2 (1), da diese Unterschiede bereits in der HEC-Berechnung nach 3.2.6.3 (1); gewichtetes tägliches Atemvolumen) berücksichtigt werden.**

3.2.6.3 Interspeziesextrapolation bei lokal im unteren Respirationstrakt wirkenden Stäuben

- (1) Bei Stäuben wird die abgeschätzte humanäquivalente Konzentration („human equivalent concentration“, HEC) auf Basis der Daten des Tierexperiments (Ratten- oder Mausstudie) 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:**

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

¹² Siehe dazu auch die Fußnote in Kap. 1.4.

C_T Expositionskonzentration; Angabe als Massenkonzentration [mg/m^3]
AgV gewichtetes tägliches Atemvolumen
ELR durchschnittliche Eliminationsrate (abhängig von der Clearancerate)
NF Normalisierungsfaktor (Bezugsgewebe)
DF Depositionsfraktion (Prozent/100)
T Tier (Ratte oder Maus)
H Mensch

Bei der AgV-Berechnung werden nach 3.2.4 (3) unterschiedliche Werte für das Standardexpositionsszenario bei kanzerogenen oder bei nicht-kanzerogenen Effekten ermittelt.

Eine ausführliche Beschreibung des HEC-Modells sowie der Kriterien zur Auswahl der Rahmenbedingungen bei der Verwendung des HEC-Modells und bei der Berechnung der deponierten Dosis mit Hilfe der MPPD-Software sind im Endbericht zum Forschungsprojekt F2437 der BAuA (Schneider et al., 2022) zu finden. Der Bericht enthält auch eine Diskussion zur beschränkten Qualität der HEC-Berechnung in einigen Anwendungsfällen (z.B. bei Anwendung bei der Maus), jedoch keine abschließende Aussage zu den geforderten Bedingungen für eine regulatorische Umsetzung des Modells.¹³

(2) **Anwendungsregeln zur HEC-Berechnung werden im Rahmen der BekGS 901 14 gegeben. Sofern diese noch nicht aktualisiert vorliegen, ist das etablierte HEC-Verfahren mit Stand 2013 heranzuziehen (AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe, 2013). Davon kann begründet abgewichen werden. Insbesondere wird empfohlen, die aktuelle Version 3.04 der MPPD-Software für die Depositionsberechnung heranzuziehen¹⁵.**

(3) **Die Anwendung des Interspezies-Extrapolationsfaktors HEC/CT hat keine Auswirkungen auf die Höhe des Variabilitätsfaktors (Intraspezies- und Interspeziesvariabilität)**

Bei der HEC-Berechnung für krebserzeugende Stoffe werden in der Regel keine Extrapolationsfaktoren (etwa für Inter- und Intraspeziesvariabilität) zur Umrechnung auf den SRE berücksichtigt; wenn jedoch – etwa für die Berechnung einer Wirkschwelle bei einem lokal im unteren Respirationstrakt wirksamen Schwellenwertkanzerogen, für die Berechnung eines AGW-analogen Werts oder einer Knickstelle – das HEC-Verfahren herangezogen wird, hat die HEC-Berechnung keinen Einfluss auf die Höhe des zu wählenden Inter- und Intraspeziesvariabilitäts-Extrapolationsfaktors (siehe 5.3.3 (3), Tabelle 5)).

(4) **Das Dosimetriemodell MPPD 3.04 (oder Vorversion 2.11) und die standardmäßige Berechnung HEC/ C_T sind in folgenden Fällen im Standard nicht anwendbar:**

¹³ Ableitung von Luftgrenzwerten für chemische Stoffe am Arbeitsplatz - Vergleich von Methoden und Schutzniveaus <https://www.baua.de/DE/Aufgaben/Forschung/Forschungsprojekte/f2437.html> (letzter Zugriff 31.5.2022)

¹⁴ Siehe dazu auch die Fußnote in Kap. 1.4.

¹⁵ ARA, Applied Research Associates, Inc., Multiple-Path Particle Dosimetry Model (MPPD v 3.04), <https://www.ara.com/products/multiple-path-particle-dosimetry-model-mppd-v-304>

- **Bei Partikelgrößen > 3 µm sind die Ungenauigkeiten der Modellierung nach praktischen Erfahrungen zu groß**
- **Wenn deutliche „Dust Overload“-Phänomene in der Lunge für die beobachteten Effekte maßgeblich sind**
- **Wenn tierexperimentelle Daten anderer Spezies (als Ratten oder Mäuse) die Basis für die HEC-Berechnung sind**
- **Wenn beobachtete Effekte eindeutig nicht mit der deponierten oder retinierten Dosis korrelieren**
- **Wenn die Tumorlokalisierung nicht vornehmlich den unteren Atemtrakt (PU-Bereich) betrifft, sondern auch den interstitiellen Bereich, den Tracheobronchialbereich und/oder den oberen Respirationstrakt**

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

3.2.6.4 Vorgehen bei Vorliegen einer tierexperimentellen Studie mit oraler Applikation

- (1) **Im ersten Schritt sollte die orale Studie auf bestimmte Kriterien geprüft werden, da diese gegen eine „Pfad-zu-Pfad-Extrapolation“ sprechen können:**
- **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 mit speziesspezifischen MoA**
 - **es sind deutlich abweichende bewertungsrelevante Organkonzentrationen im kritischen Zielorgan bei Inhalation zu erwarten (z. B. bei Studien mit Schlundsondenapplikation).**
- (2) **Die Effekt-Konzentrationen tierexperimenteller Studien mit oraler Applikation werden in der Regel als tägliche körperrgewichtbezogene Dosen angegeben. Wenn für eine Studie weder körperrgewichtbezogene Dosen noch Angaben zum Futter- bzw. Wasserverbrauch vorliegen, sondern nur Konzentrationen im Futter oder Wasser berichtet sind, können folgende Werte zur Umrechnung verwendet werden (EFSA Scientific Committee, 2012).**

Tabelle 1: Als Standardwerte anzunehmende Wasser- und Futtermverbräuche pro kg Körpergewicht und Tag für die Ermittlung oraler Dosen bei Verabreichung über Trinkwasser oder Futter bei Mäusen und Ratten, wenn keine studienspezifischen Angaben vorliegen. Quelle: EFSA Scientific Committee (2012).

Spezies	Geschlecht	Futtermverbrauch [kg/ (kg KG x d)]	Wasserverbrauch [l/ (kg KG x d)]
Maus	Männchen	0,130	0,103
	Weibchen	0,167	0,083
	gemischt	0,15	0,09
Ratte	Männchen	0,045	0,052
	Weibchen	0,058	0,057
	gemischt	0,05	0,05

- (3) 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 Skalierungsfaktors umgerechnet.

Tabelle 2: Allometrische Skalierungsfaktoren für verschiedene Spezies im Vergleich zum Menschen (70kg) (ECHA, European Chemicals Agency, 2012)

Spezies	Körpergewicht [kg]	Allometrischer Skalierungsfaktor (ASF)
Ratte	0,25	4
Maus	0,03	7
Hamster	0,11	5
Meerschweinchen	0,8	3
Kaninchen	2	2,4
Affe	4	2
Hund	18	1,4

Mit dem Skalierungsfaktor wird der speziesspezifische Grundumsatz, die basale metabolische Rate berücksichtigt, die proportional zum durchschnittlichen Körpergewicht^{3/4} ist (ECHA, European Chemicals Agency, 2012; Schneider et al., 2022). Die o.g. Standardfaktoren ergaben sich aus dem empirisch abgeleiteten Zusammenhang zwischen äquipotenten Dosen

in mg/kg Körpergewicht (LOAEL) und Körpergewicht (KG):

$$LOAEL_{Mensch} \times KG_{Mensch} = LOAEL_{Tier} \times KG_{Tier} \times (KG_{Mensch}/KG_{Tier})^{0,75}$$

$$LOAEL_{Mensch} = LOAEL_{Tier} / (KG_{Mensch}/KG_{Tier})^{0,25}$$

$$LOAEL_{Mensch} = LOAEL_{Tier} / ASF_{Spezies}$$

- (4) **Die durch Anwendung des ASF erhaltene humanäquivalente Tagesdosis ist im Folgeschritt unter Einbeziehung des Körpergewichts und des erhöhten Atemvolumens am Arbeitsplatz in eine Luftkonzentration umzurechnen. Die humanäquivalente BMDL₁₀ im Standardexpositionsszenario wird in der Regel als Startpunkt für die Risikoextrapolation (SRE) herangezogen, wenn der SRE auf tierexperimenteller Basis ermittelt wird. Bei der Pfad-zu-Pfad-Extrapolation sind unterschiedliche pfad-spezifische Absorptionsraten (abs(oral), bzw. abs(inh)) zu berücksichtigen. Liegen hierzu keine Daten vor, wird von einer 50%igen Absorption bei oraler (abs(oral)) und von einer 100%igen Absorption bei inhalativer Applikation (abs(inh)) ausgegangen (ECHA, 2012b).**

Dieser Ansatz wird unterstützt durch vergleichende statistische Analysen oraler und inhalativer Studien der Datenbank RepDose[®], die für systemische Effekte im Median ebenfalls einen Faktor von 2 lieferten; für das 95. Perzentil ergab sich ein Extrapolationsfaktor von 3 (Schröder et al., 2016).

Mit den Standardannahmen für das Standardexpositionsszenario von 70 kg Körpergewicht und 10 m³ Atemvolumen in 8 Stunden ergibt sich folgende Formel. Die allometrischen Skalierungsfaktoren (ASF) können Tabelle 2 entnommen werden.

Wie schon unter 3.2.6.2 und 3.2.4 (3) ausgeführt, erfolgt weiterhin eine Korrektur für eine unterschiedliche Expositionsfrequenz (Anzahl von Expositionstagen pro Woche, pro Jahr und in Bezug auf die berufliche Gesamtexpositionsdauer) bei Tier und Mensch

$$\begin{aligned}
 & \text{Humanäquivalente BMDL}_{10} \text{ [mg/m}^3\text{]} = \\
 & \text{BMDL}_{10,\text{oral}} \text{ (Tierversuch) [mg/kg x d]} \\
 & * \frac{\text{Absorptionsrate [\%] (oral, Tier)}}{\text{Absorptionsrate [\%] (inhal., Mensch)}} \\
 & * \frac{70 \text{ kg KG}}{\text{ASF} * 10 \text{ m}^3} * \frac{\text{Expositionstage pro Woche (Tier, Futter)}}{\text{Expositionstage pro Woche (Mensch, Arbeit)}} \\
 & * \frac{\text{Expositionswochen/Jahr (Tier)}}{\text{Expositionswochen/Jahr (Mensch)}} * \frac{\text{Lebensjahre (Mensch)}}{\text{Expositionsjahre (Mensch)}}
 \end{aligned}$$

*KG = Körpergewicht; ASF = allometrischer Skalierungsfaktor
Es wird vorausgesetzt, dass die Tiere lebenslang täglich über 52w/a über Futter oder Schlundsonde exponiert wurden (übliches Protokoll)*

3.2.6.5 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 ppm x 70 / (30 + 70) = 35 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.

Der einfache Ansatz eines kumulativen Dosismaßes über die gesamte Lebenszeitspanne berücksichtigt nicht, dass ein krebserzeugender Stoff spezifisch eine oder mehrere Stufen der Kanzerogenese auszulösen vermag. Wenn ein frühes Stadium der Kanzerogenese betroffen 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" der U.S. EPA (EPA, Environmental Protection Agency, 2005) geben zu bedenken: „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. “

Tumorigenität ist das Ergebnis einer im Laufe des Lebens einwirkenden Gesamtdosis ($d \times t = \text{const.}$). Diese Beschreibung hat für viele genotoxische 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). Diese Regel kann auch die Spätfolgen kurzfristig einwirkender hoher, gewebsschädigender Dosen unterschätzen, etwa, weil gesteigerte Zellproliferationsraten die Empfindlichkeit der Zielgewebe erhöhen, genotoxische Läsionen fixiert und Einwanderung von Stammzellen in Zielgewebe begünstigt werden. Die Annahme einer kumulativen Gesamtdosis ist jedoch die Grundlage der linearen Dosisextrapolation und auch der üblichen Zeitextrapolation.

- (2) **Ist die Experimentdauer (= Expositionsdauer + Nachbeobachtungsdauer) kleiner als die Standardlebensspanne, erfolgt in der Regel eine weitere Korrektur von Experimentdauer auf Lebensspanne. Als Standardlebensspannen werden angenommen: Maus, Ratte, Hamster: zwei Jahre, Hund: 10 Jahre, Affe (Macaca): 20 Jahre.**

Formel: (Expositionsdauer/Standardlebensspanne) x (Experimentdauer / Standardlebensspanne) nur, wenn Experimentdauer < Standardlebensspanne.

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. Quelle: Gold et al. (2005).

Auch Dybing et al. (1997) wählen bei ihrem T25-Konzept einen entsprechenden Ansatz (siehe auch 3.2.5):

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. 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) Experimente, bei denen die Expositionszeit weniger als die Hälfte der Standardlebensspanne 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.**

3.2.7 Zeitextrapolation auf Standardexpositionsszenario bei nicht-karzinogenen Effekten im Tierexperiment

- (1) Die Zeitextrapolation auf das Standardexpositionsszenario erfolgt bei nicht-karzinogenen Effekten (z.B. bei der Quantifizierung einer Knickstelle, bei der Berechnung AGW-analoger Werte oder bei Vorläufereffekten im Rahmen der Abschätzung einer karzinogenen Wirkschwelle) nach den Regeln der BekGS 901¹⁶. Die Extrapolationsregeln unterscheiden sich insofern von denjenigen bei karzinogenen Wirkungen (vgl. 3.2.4 (3)).**

Ausgehend vom NOAEC oder LOAEC oder der BMDL erfolgt nach BekGS 901 eine Berechnung der chronischen Belastungsdosis durch den Extrapolationsfaktor von 6 (ausgehend von einer subakuten Studie) bzw. 2 (ausgehend von subchronischer Studie); eine weitere Differenzierung der Dosis in Abhängigkeit der Expositionsdauer erfolgt nicht.

Davon unabhängig wird für karzinogene und nicht-karzinogene Effekte eine Umrechnung der täglichen Exposition auf 8 Stunden/Tag und der wöchentlichen Expositionsdauer auf 5 Tage/Woche vorgenommen.

Die unterschiedlichen Belastungsberechnungen für karzinogene und nicht-karzinogene Effekte bei chronischer Expositionsdauer sind durch die Annahme einer kumulativen Wirkung bei krebserzeugender Wirkung gegeben, während die Konvention für nicht-karzinogene Effekte im Standardfall davon ausgeht, dass kein relevanter Zuwachs in der Wirkung eintritt, wenn eine chronische Einwirkung bereits gegeben ist.

Die unterschiedlichen Konventionen können z.B. dazu führen, dass der Startpunkt zur Risikoextrapolation für krebserzeugende Wirkung (SRE) von dem Startpunkt zur Abschätzung des AGW-analogen Werts (siehe 6.1) in der hBMDL abweicht, obwohl im Tierexperiment eine identische BMDL für beide Endpunkte gezeigt wurde. Ähnliche Unterschiede können bei Vorläufereffekten (siehe 5.3.1 vs. 5.3.2) und bei Knickstellenberechnungen (siehe 5.2) zu beachten sein.

¹⁶ Siehe dazu auch die Fußnote in Kap. 1.4.

3.3 Bestimmung eines Startpunkts für die Risikoextrapolation (SRE)

Der SRE für die Ableitung einer ERB aus Tiermodellen oder Humandaten wird – falls möglich - zunächst getrennt ermittelt. Es wird geprüft, ob beide SRE-Ableitungen kompatibel sind oder welche Randbedingungen möglicherweise für Unterschiede verantwortlich sind. Anschließend wird daraus ein übergreifender SRE ermittelt, der Grundlage für die ERB-Ableitung ist.

3.3.1 Kompatibilitätsprüfung

- (1) **Liegen sowohl aus Humandaten wie aus tierexperimentellen Daten die notwendigen Angaben für die Ableitung eines SRE vor, ist deren Kompatibilität zu prüfen und zu diskutieren.**

Kompatibel bedeutet, dass unter Berücksichtigung von Substanzcharakteristik (z.B. Partikelgrößenverteilung, exakte chemische Spezifikation der Chemikalie in Humanstudien vs. Tierexperiment, Verbindung, gegenüber der exponiert wurde) oder Expositionscharakteristik (abweichende Expositionsszenarien in der jeweiligen SRE-Kalkulation - z.B. wechselnde Arbeitsplatzverhältnisse gegenüber konstanten Bedingungen im Tierexperiment) der Unterschied bzgl. des Risikos bei vergleichbarer Exposition erwartbar / plausibel ist. Unterscheiden sich die beiden SRE hinsichtlich der Risikohöhe, so wird von dem SRE mit dem höheren Risikowert eine lineare Umrechnung bis zum Risikowert des anderen SRE durchgeführt, so dass beide SRE bei gleichem Risiko verglichen werden können. Außerdem ist ggf. ein unterschiedlicher Verlauf der Exposition-Risiko-Beziehungen Humandaten vs. Tierexperiment im beobachteten Bereich zu berücksichtigen.

Eine weitere Möglichkeit ist, mit beiden SRE alternativ die Risikoextrapolationen (ERB-Ableitung) testweise durchzuführen, und dann abschließend über die Auswahl des maßgeblichen SRE zu entscheiden, wenn durch die quantitative Berechnung die Auswirkungen von Diskrepanzen verdeutlicht werden können.

Zur Prüfung der Kompatibilität kann z. B. die aus dem Tierexperiment abgeleitete ERB für den Menschen angenommen und damit das Risiko bei der Exposition, welche in einer Kohortenstudie beobachtet wurde, vorhergesagt werden. Dieses absolute substanzbedingte Exzess-Lebenszeitrisiko für die Krebserkrankung kann bei Annahme einer Hintergrundinzidenz in ein relatives Risiko umgerechnet werden (vgl. 3.1.4 (4)). Dieses ist schließlich das relative Risiko, was sich bei der beobachteten Exposition in der epidemiologischen Studie ergeben müsste, wenn die aus den Tierdaten abgeleitete ERB auch für den Menschen gelten würde. Es kann als Kompatibilitätsprüfung mit dem relativen Risiko verglichen werden, welches tatsächlich in der epidemiologischen Studie beschrieben ist. Ein Beispiel für eine solche Abschätzung findet sich im ERB-Begründungsdokument Cobalt (AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe, 2022)).

Bei Verfügbarkeit entsprechender Daten einer Kohortenstudie kann auch unter Kenntnis der kumulativen Exposition eines Probanden auf Basis der aus dem Tierexperiment gewonnenen ERB in Verbindung mit der

entsprechenden Hintergrundinzidenz das Lebenszeitrisiko dieses Probanden geschätzt werden. Dieses ist dann unter Berücksichtigung des Alters und der Beobachtungszeit, welche der Proband in die Studie eingebracht hat, in die Wahrscheinlichkeit des (erwarteten) Auftretens eines Tumors umzurechnen. Die Summe dieser Wahrscheinlichkeiten über alle Probanden wird dann mit der Zahl der tatsächlich in der Kohorte aufgetretenen Tumor-Fälle verglichen.

Für die Bedingungen dabei ggf. anzuwendender statistischer Verfahren (z.B. χ^2 -Test) und das weitere Vorgehen wird auf die Fachliteratur verwiesen (z.B. Rosner (2016)).

(2) Sind die SRE kompatibel, erfolgt eine Festsetzung des SRE für die Risikoextrapolation im Allgemeinen auf Basis des SRE aus den Humandaten.

(3) Bestehen Diskrepanzen zwischen den SRE, sollte versucht werden, in einer breit definierten Weight-of-evidence-Betrachtung – nicht nur aufgrund der Datenanalyse zu einer Spezies, sondern durch den Einbezug mehrerer Spezies in diese Abwägung –, eine qualitative Einordnung der anteiligen jeweiligen Unsicherheiten an der Diskrepanz der SREs vorzunehmen und den Ausgangsparametern zuzuordnen. Hieraus wiederum kann sich ergeben, dass bei beiden Ausgangspositionen begründet quantitative Änderungen erfolgen und in der Auflösung von Diskrepanzen als Weight-of-evidence-Ergebnis münden.

(4) Sonderfall ohne SRE aus 3.1 oder 3.2

Im Einzelfall kann an Stelle von Schlüsselstudien eine Weight-of-evidence-Betrachtung von mehreren Humanstudien, mehreren Versuchstierstudien oder ihrer Kombination verwendet werden (auch wenn jede für sich die Kriterien für eine Schlüsselstudie nach 2.2 nicht notwendigerweise erfüllt).

Dabei könnten ggf. auch in vitro-Daten und Analogiebetrachtungen sowie mechanistische Studien einbezogen werden, sofern diese eine 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 mit hinreichender Sicherheit ein gemeinsamer SRE quantifizieren lässt.

3.3.2 Bestimmung des für die Risikoextrapolation relevanten SRE

(1) Ergibt sich aus der Kompatibilitätsprüfung nach 3.3.1 eine Diskrepanz zwischen den nach 3.1 bzw. 3.2 abgeleiteten SRE oder liegt nur der SRE zu einer Spezies vor, gelten folgende Regeln:

- **Ist nur aus dem Tierexperiment ein SRE vorhanden, relevante Humandaten liegen aber nicht vor, so ist der SRE aus dem Tierexperiment zu übernehmen.**
- **Ist nur aus Humandaten ein SRE vorhanden, ein SRE aus tierexperimentellen Daten liegt aber nicht vor, so ist der SRE aus**

den Humandaten zu übernehmen.

- Ist weder in 3.1 noch in 3.2 die Datenqualität als ausreichend für die Bestimmung eines SRE beurteilt worden, so ist keine ERB-Ableitung möglich („Kein SRE - keine ERB“)
- Ist sowohl aus 3.1 (Humandaten) als auch 3.2 (tierexperimentelle Daten) ein SRE vorhanden, so ist grundsätzlich davon auszugehen, dass der aus Humandaten abgeleitete SRE Priorität hat.
- Sind jedoch die Mindestkriterien für den Tierversuch zwar erfüllt (SRE ableitbar), jedoch nicht für Humandaten, *und* ist aus den für eine Ableitung unzureichenden Humandaten eine höhere Empfindlichkeit des Menschen im Vergleich zum Versuchstier zu vermuten (kanzerogene Wirkung bei geringerer kumulativer Dosis), ist im Allgemeinen keine ERB-Ableitung möglich.
- Beziehen sich die SRE aus 3.1 (Humandaten) und 3.2 (tierexperimentelle Daten) auf unterschiedliche Tumorentitäten, so wird im Allgemeinen der SRE aus den Humandaten verwendet. Falls die tierexperimentellen Daten Hinweise darauf geben, dass beim Menschen Tumoren auftreten können, für die die vorliegenden epidemiologischen Daten keine Aussage erlauben, ist zu erwägen, im Einzelfall die SRE aus den Tierdaten zu verwenden.

Das Ergebnis der Festlegung ist im Begründungsdokument zu erläutern. Es handelt sich dabei um eine Standardregel, von der im Einzelfall begründet abgewichen werden kann.

4 Ermittlung des Extrapolationsprinzips in den Niedrigrisikobereich

Gegenstand dieses Kapitels ist die Ausweisung von Regeln für die Auswahl des Extrapolationsprinzips aus einem Bereich mit beobachteten kanzerogenen Effekten (Tiermodell oder Humandaten) in den Niedrigrisikobereich.

Diese Extrapolationsprinzipien gelten in der Regel unabhängig davon, ob Humandaten oder tierexperimentelle Daten vorliegen.

Unter Niedrigrisikobereich wird im Folgenden der Bereich verstanden, in dem üblicherweise keine hinreichenden Beobachtungsdaten zum Krebsgeschehen vorliegen, sondern in den das expositionsbedingte Risiko in der Regel zu extrapolieren ist. Im Niedrigrisikobereich liegt das zusätzliche Krebsrisiko meist < 5%. In diesem Niedrigrisikobereich können jedoch noch Daten zu (gentoxischen und nicht-gentoxischen) Vorläufereffekten und für eine direkte Risikocharakterisierung meist unzureichende Beobachtungsdaten zum Krebsgeschehen vorliegen. Der Niedrigrisikobereich umfasst in der Regel die Belastungshöhe beim Toleranz- und Akzeptanzrisiko.

Der beobachtete Bereich wird vom Extrapolationsbereich (Niedrigrisikobereich) durch den „Startpunkt Risikoextrapolation“ (SRE) abgegrenzt. Die Ermittlung des SRE erfolgt nach den Regeln des Kapitels 3 des ERB-Leitfadens.

Grundsätzlich ist eine *datenbasierte* Quantifizierung der ERB auch im Bereich niedriger Krebsrisiken anzustreben. Dafür liegen bisher jedoch nur für wenige krebserzeugende Stoffe quantitativ verwertbare Daten vor. Deshalb ist es oft erforderlich, eine Extrapolation vorzunehmen, die mangels stoffspezifischer Daten auf der Basis des dominierenden Wirkprinzips („Mode of action“ (MoA)) erfolgt. Hier ist insbesondere von Bedeutung, ob gentoxische oder nicht-gentoxische Mechanismen eine dominierende Rolle spielen. Bei einem dominierend gentoxischen Mechanismus ist zu unterscheiden zwischen einem maßgeblich *direkt* gentoxischen oder *indirekt* gentoxischen Wirkprinzip. In früheren Versionen dieses Leitfadens wurden die Begriffe „primäre Gentoxizität“ und „sekundäre Gentoxizität“ verwendet, auf die jedoch jetzt wegen uneinheitlicher Definitionen verzichtet wird.

Die Initiation und Progression von Tumoren sind das Ergebnis einer Ansammlung von permanenten genetischen Veränderungen sowie dynamischen epigenetischen Veränderungen. Zentrale Kriterien bei der Ermittlung des dominierenden MoA sind die Bedeutung der Gentoxizität (direkte Reaktion mit der DNA oder indirekte Mechanismen der DNA-Schädigung) sowie die Relevanz nicht-gentoxischer und epigenetischer Ereignisse bei der Kanzerogenese.

Gentoxizität ist ein breit gefasster Begriff, bezieht sich auf alle schädigenden Wirkungen auf das genetische Material und schließt somit auch Wirkungen ein, die nicht vererbbar sind. Das betrifft direkte Interaktionen von Substanzen mit der DNA oder – als indirekte Interaktion – Beeinträchtigungen des zellulären Apparates wie Spindelapparat und Enzyme (Topoisomerase, DNA-Reparatur), die die Integrität und Stabilität des Genoms regulieren.

Der Begriff Mutagenität bezieht sich auf eine dauerhafte (vererbare) Veränderung des genetischen Materials (DNA), die zur Entstehung von Tumoren führen kann. Mutagenität umfasst die Veränderung einzelner Gene (Genmutation), die Struktur von

Chromosomen (Klastogenität) oder die Anzahl der Chromosomen (Genommutation, speziell Aneuploidie).

Gentoxizitätstests umfassen auch solche, die einen Hinweis auf eine Schädigung der DNA liefern ohne Nachweis einer Mutation; Mutationstests sind eine Untergruppe der Gentoxizitätstests.

In diesem Dokument wird in der Regel der übergeordnete Begriff Gentoxizität verwendet. Für die hier verwendeten Begrifflichkeiten wird zudem auf das → Glossar verwiesen.

Unter Epigenetik versteht man alle meiotisch und mitotisch vererbaren Veränderungen der Struktur des Chromatins, die nicht in der DNA-Sequenz selbst codiert sind, und daraus resultierende Veränderungen der Genexpression (Egger et al., 2004). Diese strukturellen Veränderungen sind dynamisch und reversibel und sind entscheidend an Entwicklungsprozessen und der Genregulation beteiligt. Allerdings kann eine Fehlregulation auch zur Kanzerogenese beitragen. Die wichtigsten epigenetischen Veränderungen, die zum Krebsgeschehen beitragen, sind Methylierungen und Acetylierungen (Mehta et al., 2015; Virani et al., 2012; Singh et al., 2010). Der Beitrag der epigenetischen Veränderungen für die Krebsentstehung ist bisher noch nicht vollständig untersucht (Mehta et al., 2015; Virani et al., 2012). Epigenetische Veränderungen können aber u.a. die Expression von Tumorsuppressorgenen hemmen oder Protoonkogene aktivieren und treten häufiger als genetische Veränderungen auf. Bei Lungenkrebs wurden z.B. in allen Stadien (Initiation, Wachstum und Metastasierung) epigenetische Veränderungen (unter anderem DNA-Methylierung, Histon-Modifikationen) nachgewiesen (Mehta et al., 2015). Bei entzündlichen Prozessen, die als bedeutende Initiatoren und Promotoren von Kanzerogenese bekannt sind, sind epigenetische Modifikationen der Genexpression durch DNA-Methylierung sowie Histon-Modifikationen beschrieben (Adcock et al., 2007). Epigenetische Ereignisse sind nach herrschender Meinung grundsätzlich mit einer Wirkschwelle zu assoziieren (Kobets und Williams, 2019).

Nach Identifikation des dominierenden MoA (siehe 4.1) erfolgt die Zuordnung zu einem der drei Extrapolationsprinzipien (lineare oder sublineare Extrapolation oder Schwellenwertabschätzung), wenn eine datenbasierte Extrapolation nicht möglich ist. Abschnitt 4.2 enthält Regeln für diese Zuordnung und grenzt zunächst Fälle ab, in denen eine datenbasierte ERB-Quantifizierung im Niedrigrisikobereich möglich wird (zur Begrifflichkeit einer datenbasierten Quantifizierung siehe 4.2 (2)).

In der Fachliteratur und in Gremienbewertungen werden bisweilen auch für gentoxische Kanzerogene Schwellenwerte vorgeschlagen. Dabei ist die dort gewählte Schwellenwertdefinition zu beachten und von derjenigen im ERB-Konzept (siehe 5.3) zu unterscheiden. Nach ERB-Methodik kann eine Schwelle für gentoxische Kanzerogene, falls überhaupt möglich, nur im Rahmen einer datenbasierten Extrapolation identifiziert werden.

4.1 Auswahl des dominierenden Wirkprinzips

- (1) Das für die Kanzerogenese dominierende Wirkprinzip ist unter Abwägung zwischen beobachteten direkt gentoxischen, indirekt gentoxischen und nicht-gentoxischen Testbefunden zu ermitteln. Bei der Abwägung zum dominierenden MoA sind die Regeln dieses Abschnitts (4.1. (2) -(14)) in Zusammenschau zu berücksichtigen.**

Indikatortests (siehe Tabelle 4) zeigen zwar Gentoxizität, belegen jedoch keine Mutagenität und sind insofern eingeschränkt aussagekräftig für die differenzierende Charakterisierung des dominierenden Wirkprinzips.

Positive Befunde in Genmutationstests sind in der Regel indikativ für eine direkte Gentoxizität der Substanz oder eines Metaboliten (siehe Tabelle 4).

Positive Befunde in Tests auf Chromosomenmutationen können entweder durch eine direkte Gentoxizität der Substanz oder eines Metaboliten an der DNA oder durch indirekte Gentoxizität verursacht werden (siehe Tabelle 4).

Folgende Mechanismen weisen bei positiven Befunden in Chromosomen-Mutationstests auf eine indirekte gentoxische Wirkung hin:

- *Generierung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS)*
- *Störung der Transkription oder Replikation der DNA, z.B. durch Hemmung der Topoisomerase*
- *Störungen der DNA-Reparatur, z.B. durch Hemmung von DNA-Reparatur-Enzymen (z.B. ATM, ATR)*
- *Störung der Zellteilung, z.B. durch Spindelgifte*
- *Störung der Zellzykluskontrolle*
- *Andere Faktoren, die zur Instabilität des Genoms führen*

Folgende Befunde verweisen auf nicht-gentoxische Ursachen der Tumorentstehung:

- *Veränderung von epigenetischer Modifikation von DNA oder Histonen (z.B. Methylierung, Acetylierung; neben Methylierung und Acetylierung, finden auch Phosphorylierung, Ubiquitinisierung, oder Sumoylierung statt)*
- *Entzündungen, Zellschädigungen und induzierte Zellproliferation*
- *Immunsuppression*
- *direkte hormonelle Wirkung oder indirekter Einfluss auf Hormonregelkreise.*

Es ist zu beachten, dass sekundär zu nicht-gentoxischen Effekten auch Gentoxizität auftritt, die jedoch bei eindeutig sekundärem Auftreten nicht als Hinweis auf ein gentoxisches Wirkprinzip anzusehen ist.

Zur Identifikation von veränderten zellulären Prozessen oder der Übersteuerung/Ausschaltung der zellulären Homöostase, die zu einem erhöhten Tumorrisiko beitragen, können Daten aus omics-Analysen oder quantitative adverse outcome pathways (AOPs) zu Hilfe genommen werden. Die hier zu betrachtenden omics-Technologien sind im Leitfaden nicht differenziert in ihrer Aussagekraft im Bezug zum MoA diskutiert. Die Veränderungen der Expressionsmuster von kritischen Makromolekülen nach Fremdstoffeinwirkung in Zellen und Geweben können eine tiefere Einsicht in die Veränderungen der funktionellen Aktivitäten biochemischer Signalwege und deren möglichen Beitrag zur Pathogenese liefern (Selley et al., 2019; Titz et al., 2020). Eine einzelne omics-Technologie liefert dabei spezifische Informationen zu einem Biomolekül (vgl. → Glossar für Differenzierung von

Transcriptomics, Proteomics, Metabolomics, Epigenomics). Die Anwendung einer einzelnen omics-Analyse kann zur Identifikation von Biomarkern verwendet werden, aber dient nicht dem systematischen Verständnis des Toxizitätssignalwegs (adverse outcome pathway (AOP)). Erst die Integration verschiedener omics-Ebenen (multi-omics oder cross-omics) ermöglicht die Analyse von relevanten Veränderungen der verschiedenen Makromoleküle und damit die Detektion von Fremdstoff-bedingten Veränderungen der biochemischen Signalwege

(Singh et al., 2010; Canzler et al., 2020; Karkossa et al., 2020).

Die Beurteilung einer (direkten oder indirekten) Gentoxizität kann zum Beispiel über Prüfung der Ergebnisse der Testbatterie nach EFSA, Scientific Committee (2011, Scientific Opinion on genotoxicity testing strategies) erfolgen, sofern ausreichende Daten verfügbar (oder generierbar) sind. Für nicht-gentoxische Kanzerogene ist eine integrierte Teststrategie der OECD in Entwicklung (Jacobs et al., 2020), die bei der Einordnung einzelner Testbefunde hilfreich ist. Für die Einordnung von In-silico-Befunden zur Kanzerogenese wird auf einen Statusreport von Tice et al. (2021) verwiesen.

Bei Exposition gegenüber einem gentoxischen krebserzeugenden Stoff spielt bei einer multifaktoriellen und mehrstufigen Kanzerogenese in der Regel nicht nur ein einziger MoA, sondern oft mehrere, sich gegenseitig beeinflussende Wirkmechanismen eine Rolle. Die Entscheidung, welcher MoA dabei dominiert, also effektprägend und wirkstärkeprägend ist, ist im Einzelfall fachlich abzuwägen und zu begründen. Die Regeln in 4.1 (2) bis (14) in Verbindung mit Tabelle 3 und Tabelle 4 geben eine Orientierung für den Rahmen dieser Abwägung.

Tabelle 3: Gentoxizitätstests (Indikator-Tests) ohne Nachweis einer Mutagenität (Auswahl)

Indikator	Geeignete Testmethode zum Nachweis
DNA-Strangbrüche	Comet Assay <i>in vitro</i> und <i>in vivo</i> (OECD 489)
Induktion von DNA-Reparatur als Antwort auf DNA-Schädigung	Unscheduled DNA-Synthesis (UDS) Assay <i>in vitro</i> (OECD 482) und <i>in vivo</i> (OECD 486)
Schwesterchromatidaustausch	Sister Chromatid Exchange <i>in vitro</i> (OECD 479)
DNA-Adduktbildung oder DNA-Alkylierung	Schadensspezifische Nachweismethoden
Mitotische Rekombination	<i>S. cerevisiae</i> Mitotic recombination assay (OECD 481)

Tabelle 4: Prüfsysteme, die direkte oder indirekte Mutagenität nachweisen

Genmutation	Chromosomenmutation (strukturell, numerisch)
Bacterial Reverse Mutation Test (Ames-Test) (OECD 471)	<i>In vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Test (OECD 473)
<i>In vitro</i> Mammalian Cell Gene Mutation Test (OECD 476, 490)	Mammalian bone marrow chromosomal aberration (CA) assay in rodents (OECD 475)
<i>In vivo</i> erythrocyte Pig-a gene mutation assay (Heflich et al., 2020)	Mammalian Erythrocyte Micronucleus (MN) Assay in rodents (OECD 474)
Transgenic rodent somatic and germ cell gene mutation assay (OECD 488)	<i>In Vitro</i> Mammalian Cell Micronucleus Test (OECD 487)

- (2) **Zur Identifizierung des dominierenden MoA sind insbesondere Effekte im kritischen Zielorgan heranzuziehen oder solche, bei denen eine Relevanz im Zielorgan anzunehmen ist.**

Dominierende Mechanismen für die Kanzerogenese können sich je nach betrachteter Tumorlokalisierung unterscheiden. Ggf. kann eine vergleichende Betrachtung mehrerer dominierender Mechanismen für mehrere Tumorlokalisationen erforderlich sein, mit abschließender Abwägung, welches als das kritische Zielorgan und als maßgeblicher dominierende Mechanismus schließlich herangezogen werden soll. Zur Identifizierung des dominierenden MoA werden gentoxische und nicht-gentoxische Effekte betrachtet.

- (3) **Zur qualitativen Identifizierung des MoA können neben In-vivo- auch In vitro-Daten geeignet sein. Zur quantitativen Analyse des MoA im maßgeblichen Dosisbereich haben in vivo-Daten prioritäre Bedeutung.**

Die Relevanz von In-vitro-Befunden in bereits zytotoxischen Konzentrationen erfordert für die Bewertung der Gentoxizität eine genaue Betrachtung. Hier sind möglicherweise zelluläre Prozesse beeinträchtigt, die erst sekundär, d.h. als Folge der toxischen Schädigung der Zellen, zu gentoxischen Veränderungen führen und deshalb nicht als eigenständige, auch für den Niedrigrisikobereich relevante Gentoxizität eingeordnet werden (EMA, European Medicines Agency, 2012).

- (4) **Werden gentoxische Effekte in vivo ausschließlich im hohen Dosisbereich beobachtet, in dem zusätzlich tumorpromovierende Effekte auftreten, ist die Relevanz für den Bereich niedriger Exposition unter Berücksichtigung toxikokinetischer Informationen (z. B. Enzyminduktion, Sättigung, dosisabhängiges Metabolitenprofil, Erreichen des Zielorgans) zu prüfen. Bewertungsrelevant ist der MoA,**

der im Niedrigrisikobereich als dominierend angesehen wird.

(5) Lineare Extrapolation bei direkter oder indirekter Gentoxizität

Für einige direkt gentoxische Substanzen konnte gezeigt werden, dass auch im niedrigen Dosisbereich die Reparatur unvollständig ist und somit gentoxische Veränderungen in Mutationen umgesetzt werden (z.B. Benzo[a]pyren-induzierte DNA-Schäden). Deshalb erfolgt bei direkt gentoxischen Substanzen in der Regel eine lineare Extrapolation; dies gilt auch für den Fall, dass keine spezifischen Daten vorliegen.

Obwohl z.B. bei Metallen aufgrund der dominierenden indirekten Gentoxizität prinzipiell eine sublineare Extrapolation erfolgen kann (siehe 4.1 (6)), treten in einigen Fällen sehr effektive Hemmungen der relevanten Reparaturmechanismen bereits in niedrigsten Konzentrationen auf (z. B. bei anorganischen Arsenverbindungen; zusammengefasst in Hartwig et al. (2020)). Da die Funktionsfähigkeit von DNA-Reparaturprozessen von entscheidender Bedeutung für die Aufrechterhaltung der genomischen Stabilität ist, spricht diese Datenlage für eine lineare Extrapolation.

(6) Sublineare Extrapolation bei direkter oder indirekter Gentoxizität

Einige gentoxische Substanzen wie z.B. einige Metalle und ihre Verbindungen wirken dominierend indirekt gentoxisch durch eine Hemmung von DNA-Reparaturprozessen. In der Regel kann bei dominierend indirekter Gentoxizität als kanzerogenes Wirkprinzip eine sublineare Extrapolation der Exposition-Risiko-Beziehung angenommen werden (siehe jedoch 4.1(5)).

Es gibt Hinweise darauf, dass bestimmte direkt gentoxische Substanzen DNA-Schäden induzieren, die im Niedrigdosisbereich sehr effektiv und fehlerfrei repariert werden (z.B. einige alkylierende Agenzien). Wichtige Indikatoren für eine solche effektive und fehlerfreie Reparatur sind sublineare Dosis-Wirkungs-Beziehungen in der Mutagenität. Hierbei sind organspezifische Unterschiede zu berücksichtigen. Im Falle einer diesbezüglich sehr guten Datenlage kann ebenfalls eine sublineare Extrapolation erwogen werden.

Zur Entfernung von DNA-Schäden stehen der Zelle eine Reihe von DNA-Reparaturprozessen zur Verfügung, die sowohl endogene DNA-Schäden als auch durch exogene Agenzien induzierte DNA-Schäden entfernen können. Dabei hängt die Effektivität und Genauigkeit der DNA-Reparaturprozesse zum einen von dem jeweiligen DNA-Schaden ab; andererseits gibt es auch deutliche Unterschiede in der Reparaturkapazität der einzelnen Organe.

(7) Negative in vivo-Testbefunde sind für den Ausschluss eines gentoxischen Effekts nicht zu berücksichtigen, wenn angenommen werden darf, dass die Substanz das betrachtete Zielorgan unter den gewählten Testbedingungen nicht oder nicht in ausreichendem Ausmaß erreicht.

(8) Einige Mechanismen der Kanzerogenese gelten als speziesspezifisch und besitzen daher keine oder nur eingeschränkte Relevanz bei der

Einschätzung des MoA für den Menschen. Auf die entsprechenden Ausführungen in 4.2 wird verwiesen.

- (9) Molekularbiologische Erkenntnisse auf Gen- oder Proteinebene sowie auf der Ebene von Genom oder Proteom („-omics“) und Informationen aus In-silico-Modellierungen sind bei der Identifizierung des dominierenden MoA angemessen zu berücksichtigen.**

Für diese ergänzenden Informationen kann derzeit kein differenziertes Vorgehen beschrieben werden. Für die Einordnung von In-silico-Befunden zur Kanzerogenese wird auf einen Statusreport von Tice et al. (2021) verwiesen. Sofern die Daten ausreichend qualifiziert und quantitativ verwertbar sind, ergibt sich daraus möglicherweise eine datenbasierte Einzelfall-ERB-Quantifizierung nach 4.2 (2).

- (10) Für den als dominierend betrachteten MoA sind Read-across-Erkenntnisse zu gut untersuchten Substanzen zu berücksichtigen, sofern die Read-across-Bedingungen als erfüllt angesehen werden können.**

Zur Einordnung von read-across - Überlegungen wird auf 2.3 verwiesen.

- (11) Sofern eine krebserzeugende Substanz oder ihre Metaboliten auch ohne berufliche Exposition im Menschen in biologischen Medien auftreten (z.B. endogen gebildet, über die Nahrung oder über Umweltquellen aufgenommen), ist zu prüfen, ob eine datenbasierte Extrapolation möglich ist.**

In diesem Fall liegen im Niedrigrisikobereich oft gute Befunde zur Gentoxizität und quantitativ verwertbare mechanistische Erkenntnisse vor. In der Regel ist dann eine datenbasierte Extrapolation möglich und die qualitativen MoA-basierten Extrapolationsprinzipien besitzen weniger Relevanz, wobei bei endogener Belastung abweichende Konsequenzen im Vergleich zu geogen oder anthropogen induzierter außerberuflicher Zusatzbelastung zu erwarten sind (siehe 4.2 (2) und 5.5).

- (12) Ist in Zusammenschau aller stoffspezifischen Daten und mechanistischen Erkenntnisse anhand der hier genannten Kriterien die Identifizierung eines dominierenden Wirkprinzips (direktes oder indirektes oder nicht-gentoxisches Wirkprinzip) für die Krebsentstehung beim betrachteten Expositionsszenario nicht möglich, ist ein relevanter Beitrag direkter Gentoxizität zur Kanzerogenese anzunehmen. Nur wenn qualitativ und quantitativ gute stoffspezifische Daten dafürsprechen, können andere Mechanismen (indirekte Gentoxizität und/oder nicht-gentoxische Einflüsse auf die Krebsentstehung) als maßgeblich angenommen werden.**

- (13) Vorliegende Einstufungsbegründungen, Risikoquantifizierungen und kommentierte Grenzwertableitungen (insbesondere durch ECHA/RAC, CLH, DFG oder IARC) sind im ERB-Begründungsdokument in die Diskussion des dominierenden Wirkprinzips einzubeziehen. Eine von diesen Einstufungsbegründungen abweichende Einordnung zum MoA im ERB-Dokument ist zu erläutern.**

- (14) Die Bewertung von Keimzellmutagenität selbst ist nicht Gegenstand des Leitfadens. Doch kann bei Vorliegen von Keimzellmutagenität auch**

Somazellmutagenität vorausgesetzt werden. Ist eine Substanz zwar als Kanzerogen eingestuft, jedoch nicht als Keimzellmutagen, ist daraus in der Regel keine Schlussfolgerung für den MoA der Kanzerogenese ableitbar.

4.2 Schlussfolgerungen zum Extrapolationsprinzip

Die Entscheidung zum dominierenden MoA kann relevante Unsicherheiten beinhalten. Dies erfordert eine besonders sorgsame und qualifiziert abwägende Begründungsdokumentation im ERB-Begründungsdokument unter Beachtung von 4.1 (12).

- (1) Auf Basis quantitativer toxikologischer Erkenntnisse aus dem Niedrigrisikobereich und des dominierenden Wirkprinzips (MoA) nach 4.1 wird das Extrapolationsprinzip festgelegt.**

Es liegen keine ausreichenden Beobachtungsdaten direkt zum Krebsgeschehen im Niedrigrisikobereich vor. Es können jedoch noch Daten zu (gentoxischen und nicht-gentoxischen) Vorläufereffekten und mechanistische Erkenntnisse vorliegen, die bei der Extrapolation des Krebszusatzrisikos in den Niedrigrisikobereich qualitativ und quantitativ zu berücksichtigen sind.

Die einzelnen Kategorien sind nachfolgend ((2)-(6)) erläutert.

- (2) Eine datenbasierte Extrapolation im Niedrigrisikobereich wird vorgenommen, wenn in diesem Bereich ausreichende Daten vorliegen. Die Vorgehensweise kann z.B. dann gerechtfertigt sein, wenn i) der SRE $\leq 1\%$ Exzessrisiko beinhaltet, ii) Effektdaten zur Kanzerogenität bei außerberuflicher (geogener oder anthropogener) Belastung gegenüber diesen Arbeitsstoffen vorliegen, iii) am Arbeitsplatz eine Exposition gegenüber auch endogen gebildeten krebserzeugenden Arbeitsstoffen erfolgt, iv) sehr gute In-vivo-Daten zu Vorläufereffekten der Kanzerogenität oder Genexpressionsdaten im Niedrigrisikobereich im Zielorgan vorliegen.**

Bei datenbasierter Extrapolation ist die Plausibilität der ERB anhand der Kenntnisse zum MoA zu prüfen.

Zum Beispiel kann bei Formaldehyd trotz der Gentoxizität ein Schwellenwertmechanismus angenommen und die Höhe dieses Schwellenwerts abgeschätzt werden, weil einerseits sehr umfangreiche Daten zur endogenen Belastung vorliegen und zum anderen die mit umfangreichen Daten charakterisierbare Reizwirkung eine entscheidende Rolle bei der Kanzerogenese spielt. Aus diesen Gründen wurde für Formaldehyd datenbasiert ein Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) abgeleitet.*

Bei Asbest kann angesichts des SRE $\ll 1\%$ Exzessrisiko vor allem datenbasiert ohne Fokus auf den MoA eine Risikoextrapolation erfolgen. Bei Arsen ist ebenfalls bekannt, dass zwar die indirekte Gentoxizität den dominierenden MoA darstellt – die gute Datenlage in Verbindung mit der hohen Wirkstärke kann jedoch eine abweichende, lineare, Extrapolation rechtfertigen (vgl. 4.1 (5)).

Der Verlauf der datenbasiert abgeleiteten Exposition-Risiko-Beziehung kann

von einer linearen oder sublinearen (Hockeystick-) Funktion abweichen und kann z.B. auch supralinear oder nichtmonoton verlaufen, wenn dies durch qualifizierte Daten im Niedrigrisikobereich gestützt wird.

Sofern Daten aus dem Niedrigrisikobereich für die Ableitung der ERB berücksichtigt werden können, liegt möglicherweise keine Extrapolation, sondern eine Interpolation vor. In Regel (2) wird jedoch keine begriffliche Differenzierung vorgenommen.

(3) Bei dominierend direkter Gentoxizität ist in der Regel eine lineare Exposition-Risiko-Beziehung ohne quantifizierbaren Schwellenwert anzunehmen.

Das LNT-Prinzip (LNT, i.e. „linear no threshold“) wird bei direkt gentoxischen Substanzen vorgesehen, weil es einige Substanzbeispiele gibt, die dieses Extrapolationsprinzip nahelegen:

i) bei denen Mutagenität als dominierender MoA auch im Niedrigrisikobereich eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung zeigt,

ii) bei denen auch bei den kanzerogenen Effekten im Bereich des Promille-Exzessrisiko eine Linearität nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann (z.B. beim Megamaus-Experiment in einzelnen Zielorganen),

iii) bei denen die lineare Extrapolation bei unsicherer SRE-Basis das „tatsächliche“ Risiko bei sehr niedriger Expositionshöhe noch immer unterschätzen könnte (Supralinearität nicht auszuschließen),

iv) bei denen durch Hintergrundbelastung auch durch gentoxische Agenzien bereits Schutzmechanismen im Körper überwunden sind, so dass man sich durch zusätzliche berufliche Exposition bei Zusatzrisiken > 4:100.000 schon in einem linearen steileren Anstiegsbereich des Risikos befindet.

(4) Bei dominierend indirekter Gentoxizität ist in der Regel eine sublineare Exposition-Risiko-Beziehung anzunehmen. Die sublineare Extrapolation erfolgt durch Approximation mittels zweier linearer Funktionen. Der Übergang zwischen beiden wird als Knickstelle bezeichnet. Zur Quantifizierung dieser Knickstelle im Rahmen der ERB-Ableitung liegen pragmatische Methoden vor (siehe Kapitel 5).

Neuere mechanistische Erkenntnisse weisen darauf hin, dass eine lineare Extrapolation bei dominierender indirekter Gentoxizität ein für den Standardfall übermäßig konservatives Verfahren darstellen würde (Kobets und Williams, 2019). Indirekte Gentoxizität (wie Störungen der DNA-Reparatur) kann mit einer Wirkschwelle assoziiert sein, so dass auch die ERB für den Endpunkt Kanzerogenität in der Regel sublinear verläuft.

Die Knickstelle muss mit dem erwarteten dominierenden MoA in enger Verbindung stehen. In der Regel sind keine ausreichend geeigneten Gentoxizitätsdaten zur angemessenen Quantifizierung der Knickstelle verfügbar. Ersatzweise können Verstärkereffekte auf die Tumorigenität

(meist nicht-gentoxische Ereignisse, z.B. Entzündungen oder Metaplasie) für die Quantifizierung der Knickstelle herangezogen werden. Die Eckpunktdaten (z.B. geeignete In-vivo-Studie mit Verstärkereffekt im Zielorgan), und Effektstärke (LOAEC oder NOAEC in den herangezogenen kritischen Studien) sind für die Berechnungen in Kapitel 5 zu dokumentieren (siehe 5.4).

Wenn allerdings keine Daten zur Dosis bei einer Knickstelle vorliegen, ist es aus Präventionsgründen angemessen, diese Knickstelle in einem Expositionsbereich, der mit sehr niedrigen Risiken assoziiert ist, anzunehmen, da sonst eine Risikounterschätzung wahrscheinlicher wird (das Vorgehen dazu ist in Kapitel 5 spezifiziert).

Ein typisches Beispiel für sublineare Extrapolation wegen dominierender indirekter Gentoxizität als MoA ist Cadmium (siehe auch 5.2 (2), Abbildung 3). Die eigentlich gesuchte Knickstelle, die sich auf die Verstärkung der kanzerogenen Wirkung aufgrund der indirekten Gentoxizität beziehen würde, kann auch für Cadmium mangels Daten nicht eindeutig quantifiziert werden. Ersatzweise wurde hier der beginnende Verstärkereffekt durch Entzündungsreaktionen für den Knickpunkt gewählt.

Literatur: AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2021)

Als Beispiel für indirekte Gentoxizität als MoA ohne bekannte Knickstelle ist Acrylnitril zu nennen. ECHA, European Chemicals Agency, Risk Assessment Committee (2018) schlussfolgert für diese Substanz: „Although acrylonitrile may have genotoxic potential, and therefore could be considered a genotoxic carcinogen, there is compelling evidence for indirect DNA damage (from oxidative stress) as the main mechanism in rat brain tumour formation“. Eine Knickstelle auf Basis von Verstärkereffekten kann für diese Substanz jedoch nicht quantifiziert werden.

Es kann nicht mit absoluter Sicherheit angenommen werden, dass in jedem Fall eine sublineare Extrapolation bei indirekter Gentoxizität zutrifft, insbesondere dann, wenn die Knickstelle bei Expositionen anzusiedeln wäre, die weit unter dem 4:100.000-Risiko liegen. Dieser Fall wird bei entsprechenden Hinweisen aufgefangen, indem bei guter Datenlage den konkreten Anhaltspunkten durch eine datenbasierte ERB-Einzelfall-Quantifizierung nach 4.2 (2) durchgeführt wird.

Ein entsprechendes Beispiel, wo für eine indirekt gentoxische Substanz als dominierendem MoA eine sublineare Extrapolation nicht angemessen wäre, stellt Asbest mit der ERB für Lungenkrebs und Mesotheliome dar (ECHA, European Chemicals Agency, 2021). Obwohl auch im Fall von anorganischen Arsenverbindungen von einer indirekten Gentoxizität ausgegangen wird, treten diese Effekte bei so niedrigen Konzentrationen auf, dass keine Knickstelle oberhalb realistischer Expositionen identifiziert werden kann, die eine sublineare Extrapolation ermöglichen würde (u. a. Hartwig et al. (2020)).

- (5) Für dominierend nicht-gentoxische und epigenetische Wirkprinzipien der Kanzerogenese ist in der Regel eine Wirkschwelle anzunehmen und zu quantifizieren.**

Der pragmatische Begriff einer Wirkschwelle für krebserzeugende Wirkung

ist im Rahmen des ERB-Konzepts in 5.3 definiert. Bei nichtgentoxischen Schwellenwertkanzerogenen ist in der Regel ein Grenzwert (AGW) ableitbar. Der Grenzwert ist nach Möglichkeit auf Basis nichtkanzerogener Vorläufereffekte mit einer angemessenen Sicherheitsmarge abzuleiten, um ausreichenden Schutz auch vor dem kanzerogenen Zusatzrisiko zu liefern. Für Regeln der Quantifizierung wird auf Kapitel 5 verwiesen.*

- (6) Liegen für eine Substanz unzureichende Daten vor, um ohne große Unsicherheiten das Extrapolationsprinzip (linear, sublinear, Wirkschwelle in Verbindung mit nicht-gentoxischem MoA) für die beobachtete Kanzerogenese zu bestimmen, ist zunächst zu prüfen, ob die notwendigen Daten zum MoA mit vertretbarem Aufwand und zeitnah ergänzt werden können. Unter Berücksichtigung der ergänzten Daten erfolgt dann eine Zuweisung des Extrapolationsprinzips.**

Grundsätzlich soll eine schlechte Datenlage zum MoA nicht „belohnt“ werden, indem eine weniger konservative Extrapolation (zum Beispiel sublinear statt linear) vorgenommen wird, auch wenn der MoA sehr unsicher zu identifizieren ist. Es gibt jedoch Substanzen, bei denen trotz umfassend vorliegenden Studien zur Gentoxizität und zu sonstigen Aspekten des Mechanismus der „dominierende“ MoA nur mit relevanten Unsicherheiten identifiziert werden kann (siehe 4.1 (12)). Zuvor ist jedoch grundsätzlich abzuwägen, ob noch mit angemessenem Aufwand beschaffbare Zusatzdaten (z.B. neben Tests auch Nachfrage beim Labor nach unveröffentlichten ergänzenden Informationen, weitere Read-across-Überlegungen, In-silico-Analysen oder der Einschluss von Daten mit schlechterer Qualität) die eindeutigere Benennung des dominierenden MoA ermöglichen. Es ist zu vermeiden, dass mit Hinweis auf erforderliche weitere Testungen eine ERB-Ableitung auf nicht absehbare Zeit verzögert wird.

- (7) In der Regel wird bei Substanzen mit dominierend gentoxischem Wirkprinzip keine Wirkschwelle für die krebserzeugende Wirkung angenommen; es erfolgt eine Extrapolation zum Koordinatenursprung. Die Identifikation einer Wirkschwelle für gentoxische Kanzerogene ist nicht grundsätzlich auszuschließen, kann dann jedoch nur im Rahmen einer datenbasierten Extrapolation begründet werden.**

Die Quantifizierung einer Wirkschwelle (Definition: siehe 5.3) ist dabei nicht allein auf Basis von epidemiologischen Daten zur Krebsinzidenz am Arbeitsplatz und/oder tierexperimentellen Befunden auf Basis der Krebsinzidenz möglich. Es sind weitere quantitativ interpretierbare in vivo-Daten zur Gentoxizität erforderlich und der MoA muss adäquat verstanden sein.

5 Extrapolation der Exposition-Risiko-Beziehung in den Niedrigrisikobereich

Unter Niedrigrisikobereich wird im Folgenden der Bereich verstanden, bei dem üblicherweise keine hinreichenden Beobachtungsdaten zum Krebsgeschehen vorliegen, sondern das expositionsbedingte Risiko in der Regel zu extrapolieren ist. Im Niedrigrisikobereich liegt das zusätzliche Krebsrisiko meist < 5%. In diesem Niedrigrisikobereich können jedoch noch Daten zu (gentoxischen und nicht-gentoxischen) Vorläufereffekten und für eine direkte Risikocharakterisierung meist unzureichende Beobachtungsdaten zum Krebsgeschehen vorliegen. Der Niedrigrisikobereich umfasst in der Regel die Belastungshöhe beim Toleranz- und Akzeptanzrisiko.

Der beobachtete Bereich wird vom Extrapolationsbereich (Niedrigrisikobereich) durch den „Startpunkt Risikoextrapolation“ (SRE) abgegrenzt. Die Ermittlung des SRE erfolgt nach den Regeln des Kapitels 3 des ERB-Leitfadens.

Die Prinzipien für eine Extrapolation (datenbasiert oder MoA-basiert: linear, sublinear oder Schwelle) werden in Kapitel 4 benannt und differenziert.

Kapitel 5 beschreibt Regeln zum Vorgehen bei der Extrapolation ausgehend vom SRE in den unzureichend oder nicht beobachtbaren Niedrigrisikobereich.

5.1 Lineare Extrapolation

- (1) **Eine lineare Extrapolation erfolgt, ausgehend vom SRE linear zum Nullpunkt (kein Zusatzrisiko, wenn keine berufliche Exposition gegenüber dem Kanzerogen besteht).**

Eine lineare Extrapolation zum Ursprung wird üblicherweise bei direkt gentoxischen Substanzen als dominierendem MoA nach 4.2 (3) vorgesehen.

Weitere Optionen für lineare Extrapolation ergeben sich aus den Regeln des Kapitels 4.

Das Vorgehen gehorcht üblichen Dreisatzrechnungen. Der Ursprung (Null-Exposition) wird zwar für die Aufstellung der Exposition-Risiko-Beziehung benötigt, jedoch werden die Risiken unterhalb des 4:100.000-(Zusatz-)Risikos nicht zahlenmäßig ausgewiesen.

Bei einem erhöhten Krebsrisiko bereits ohne berufliche Exposition ist das Krebsrisiko bei der Hintergrundbelastung zur Quantifizierung des Zusatzrisikos zu berücksichtigen.

5.2 Sublineare Extrapolation

- (1) **Eine sublineare Extrapolation erfolgt, ausgehend vom SRE sublinear – über Approximation mit einer Hockeystickfunktion - zum Nullpunkt (kein Zusatzrisiko, wenn keine berufliche Exposition gegenüber dem Kanzerogen besteht). Diese Extrapolation hängt von der Datenlage zur Beschreibung der Sublinearität ab. Sofern ein Verstärkereffekt identifizierbar und die zugehörige Belastungshöhe quantifizierbar ist („Knickstelle“), erfolgt die Approximation der Sublinearität nach 5.2 (2).**

Sofern ein solcher Verstärkereffekt zwar mit dem dominierenden MoA kompatibel und mechanistisch plausibel ist, jedoch nicht quantifiziert werden kann, erfolgt die Approximation der Sublinearität nach 5.2 (3).

In der Regel erfolgt eine sublineare Extrapolation, wenn eine indirekte Gentoxizität als dominierender MoA identifiziert wurde.

- (2) **Sofern die Datenlage die Quantifizierung der Belastungshöhe eines beginnenden Verstärkereffekts zulässt, wird die Schwelle für diesen Verstärkereffekt als „Knickstelle“ (TC*; *turnpoint concentration) des Hockeysticks in der Exposition-Risiko-Beziehung definiert. Das Vorgehen ist in Abbildung 2 schematisch verdeutlicht. Dabei wird die Knickstelle nach 5.4 quantifiziert. In diesem Falle erfolgt eine Modellierung der Exposition-Risiko-Beziehung in vier Schritten:**

Schritt 1: Für die für sich allein nicht kanzerogene, aber die Kanzerogenese verstärkende Wirkung wird eine humanäquivalente Wirkschwelle (TC*; als Konzentration in der Luft ermittelt).

Schritt 2: Ausgehend vom SRE wird linear zum Ursprung das Krebsrisiko 10^{-p} zur Konzentration TC* berechnet.

Schritt 3: Der Konzentration TC* wird dann als pragmatische Konvention 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 zum SRE und andererseits herunter zum Ursprung (Hintergrundrisikoniveau) extrapoliert.

Die Belastungshöhe, die der Schwelle für einen Verstärkereffekt (TC) entspricht, liefert zugleich die Konzentration für die Knickstelle der ERB. Diese Effektschwelle kann bestimmt sein durch oberhalb beginnende i) adverse nicht-kanzerogene Effekte, die das Krebsrisiko verstärken, ii) nicht-adverse Effekte, die mechanistisch eine Knickstelle der ERB nahelegen, oder iii) indirekte Gentoxizität im Zielorgan, die das Krebsrisiko verstärkt.*

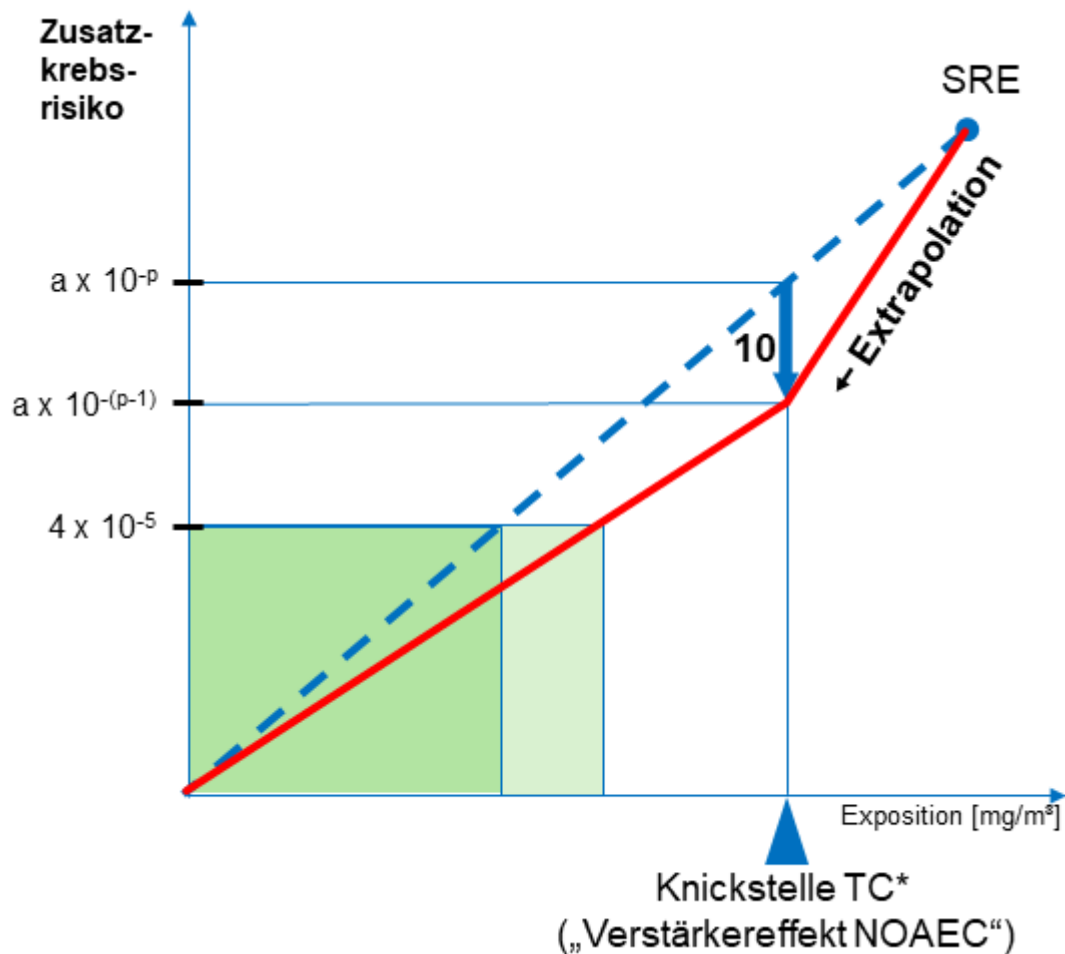


Abbildung 2: Sublineare ERB-Approximation mit bekannter Knickstelle (Verstärkereffekt bei Konzentration TC^*)

Am Beispiel Cadmium (AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe, 2021) lässt sich das Vorgehen quantitativ erläutern. Cadmium führt im Tierexperiment zu Lungenkrebs mit einem SRE von $21,6 \mu g/m^3$ ($hBMD_{10}$)¹⁷. Die Datenbasis dafür war eine tierexperimentelle Studie (Takenaka et al., 1983). Die NOAEC für Respirationstoxizität liegt nach Umrechnung auf eine humanäquivalente Konzentration bei $2 \mu g/m^3$ und stellt die Knickstelle dar (TC^*). Die Basis dafür war eine subchronische Rattenstudie (NTP, National Toxicology Program, 1995). Bei linearer Extrapolation (ausgehend vom SRE zum Ursprung) liegt das zusätzliche Krebsrisiko bei der Knickstelle ($2 \mu g/m^3$) bei $0,9\%$. Es erfolgt eine Reduktion des Zusatzrisikos von $0,9\%$ auf $0,09\%$ an der Knickstelle. Die Exposition bei 4:1.000 (Toleranzrisiko) beträgt – korrigiert – dann $2,6 \mu g/m^3$, das Risiko 4:10.000 liegt dann bei $0,9 \mu g/m^3$ und das Risiko bei 4:100.000 bei $0,09 \mu g/m^3$. Die Extrapolation ist in Abbildung 3 verdeutlicht.

¹⁷ Im zum Zeitpunkt der Bewertung gültigen ERB-Leitfaden wurde die $hBMD_{10}$ (statt neu: $hBMDL_{10}$) für die Ermittlung des SRE herangezogen

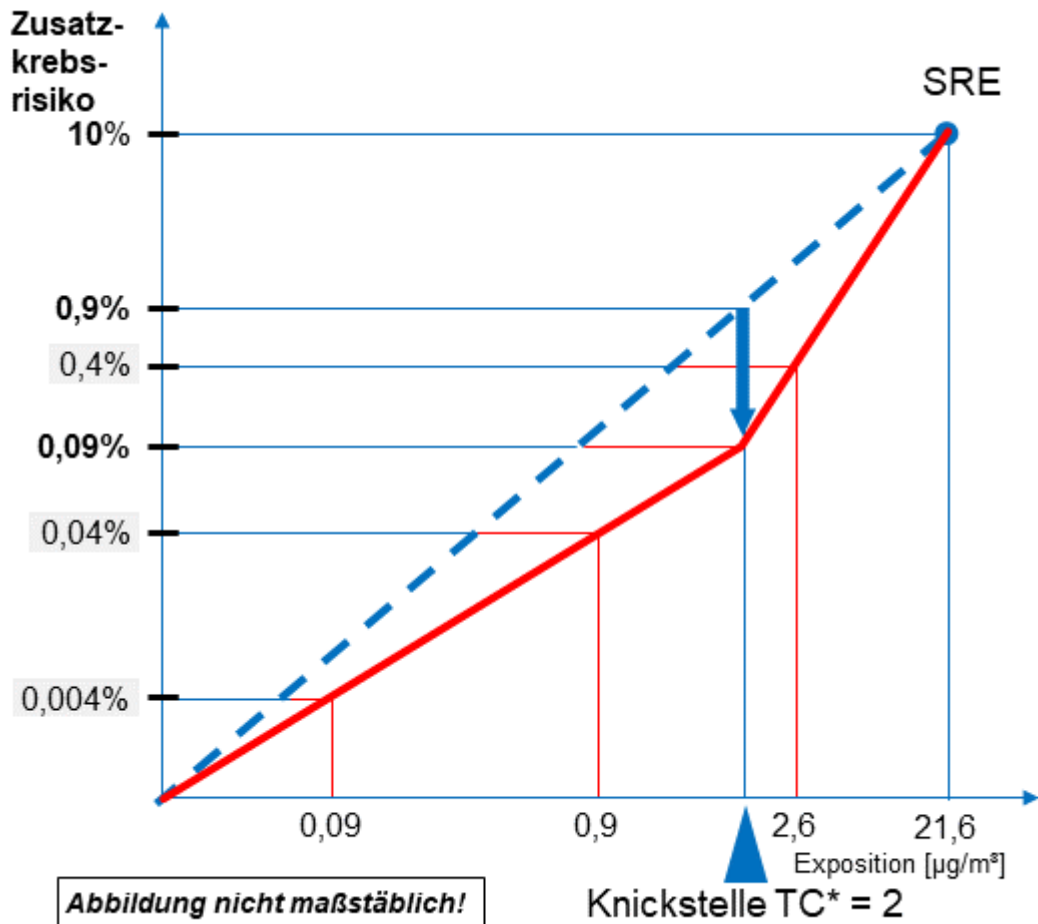


Abbildung 3: Beispiel Cadmium; ERB-Approximation mit bekannter Knickstelle (Verstärkereffekt bei Konzentration TC^*) (AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe, 2021)

- (3) Falls die Daten für die Quantifizierung einer Knickstelle TC^* nicht ausreichen, erfolgt die Modellierung in einem 3-Schritte-Verfahren (Schematische Darstellungen, Abbildung 4 und Abbildung 5):

Schritt 1: Ausgehend vom SRE wird zunächst eine lineare Extrapolation zum Ursprung vorgenommen (LNT-Extrapolation). Das 4:100.000-Risiko und die zugeordnete Exposition $EC^*_{\text{linear, 4:100.000}}$ werden ermittelt.

Schritt 2: Die Expositionshöhe EC^* ($EC =$ „exposure concentration“), die mit dem 4:100.000-Risiko bei linearer Extrapolation verknüpft ist, wird um den Faktor 3 erhöht, woraus sich die $EC^*_{\text{sublinear}}$ ergibt

$$(EC^*_{\text{sublinear, 4:100.000}} = EC^*_{\text{linear, 4:100.000}} \times 3).$$

Zur Darstellung vgl. Abbildung 4. Der Faktor 3 ist, da die Knickstelle des Hockeystick und das Ausmaß der Sublinearität („Winkel des Abknickens“ des Hockeystick) nicht bestimmbar sind, in der Höhe nicht wissenschaftlich ableitbar. Der Bezug des Faktors 3 zum niedrigen Risiko von 4:100.000 stellt sicher, dass die Sublinearität erst bei niedrigen Risiken signifikant ausgeprägt ist. Dies entspricht einer leichten Sublinearität bei einer sehr niedrig anzusiedelnden Knickstelle, um einerseits der anzunehmenden

Sublinearität in signifikantem Umfang Rechnung zu tragen und um andererseits weiterhin eine konservative Setzung wegen hoher Unsicherheit der quantitativen Auswirkungen der Sublinearität vorzusehen. Der Faktor 3 wurde pragmatisch so festgesetzt, dass das sublinear quantifizierte Risiko von 4:100.000 etwa identisch wäre mit einem linear extrapolierten Risiko von 1:10.000.

Schritt 3: Die Gerade zwischen SRE und $EC^*_{\text{sublinear}}$ wird über eine 2-Punkte-Gleichung berechnet und stellt den steilen Teil der approximierten sublinearen ERB dar. Der flache Teil der sublinearen Knickfunktion verläuft im Bereich unterhalb des 4:100.000-Risiko und muss deshalb nicht quantitativ beschrieben werden.

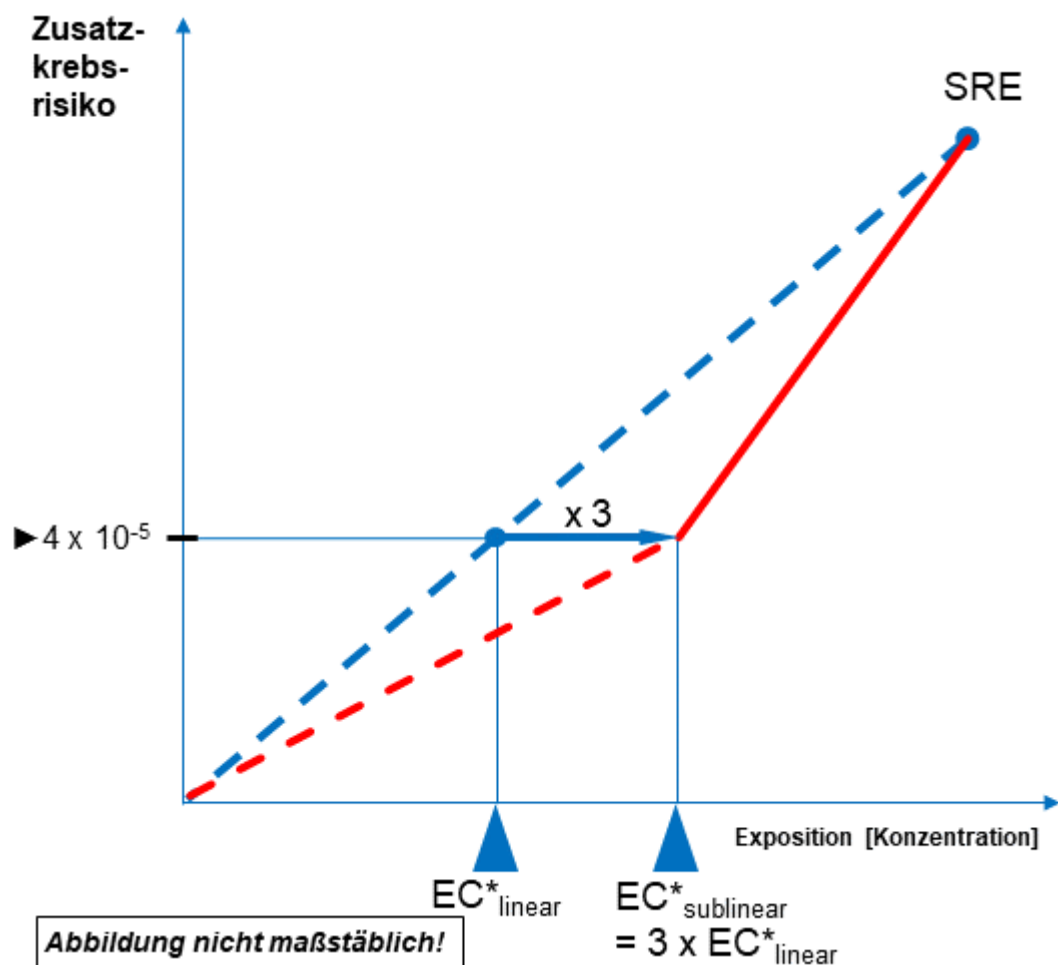


Abbildung 4: Schematische Darstellung der sublinearen Extrapolation ohne bekannte Knickstelle (rote durchgezogene Doppellinie: oberer Teil der Knickfunktion; rote gestrichelte Doppellinie: ein möglicher (nicht definierter) Verlauf des unteren Teils der Knickfunktion)

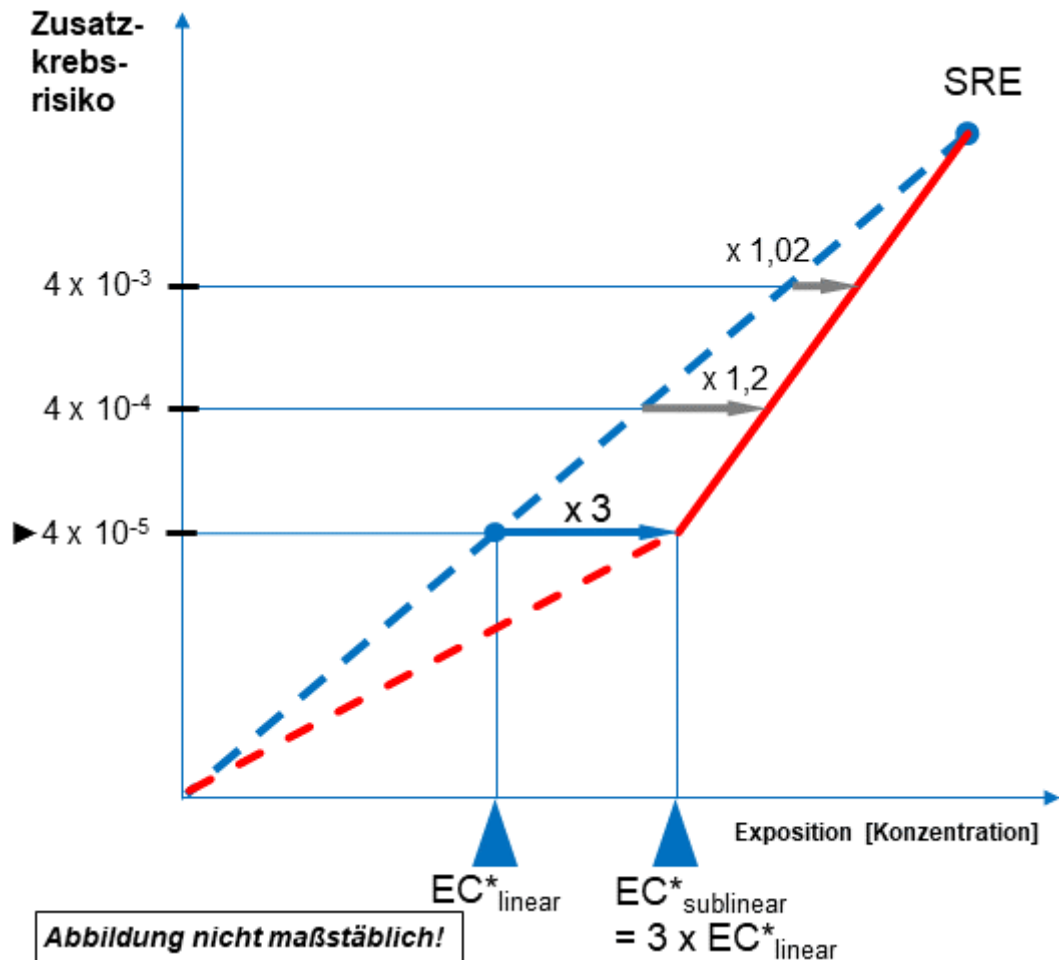


Abbildung 5: Schematische Darstellung der sublinearen Extrapolation ohne bekannte Knickstelle.

Resultierende Änderung auf dem Risikoniveau: 4:10.000 (Faktor 1,2) und 4:1.000 (Faktor 1,02); gestrichelte rote Linie: Verlauf des unteren Teils des Hockeysticks, nicht zu quantifizieren, da im Bereich mit Risiko < 4:100.000)

Die Knickstelle (TC^* in Abbildung 2 bei gegebenen Daten zum Verstärkereffekt) wird bei diesem Konzept bei fehlenden quantitativen Daten zum Verstärkereffekt nicht fixiert: sie liegt in jedem Falle bei oder unterhalb des 4:100.000-Risikos und ist damit sehr niedrig anzusiedeln.

Graue waagrechte Pfeile beim 4:10.000- und beim 4:1.000-Risiko in Abbildung 5 zeigen die marginalen Auswirkungen der steileren Hockeystickfunktion im steilen Teil des resultierenden Hockeysticks im Vergleich zur linearen Extrapolation, wenn der SRE bei der $BMDL_{10}$ liegt. Es ergeben sich dadurch für das 4:10.000-Risiko und das 4:1.000-Risiko in der Regel keine Änderungen (weil innerhalb der Rundungsungenauigkeiten im Vergleich zum linear extrapolierten Risiko).

Andernfalls, d.h. wenn der SRE nicht die $BMDL_{10}$ ist, können größere Diskrepanzen zur linearen Extrapolation auftreten. Daher muss die dem 4:1.000-Risiko bzw. 4:10.000-Risiko zugeordnete Exposition entsprechend bestimmt werden.

5.3 Extrapolation bei Schwellenwertkanzerogenen

Der pragmatische Begriff für eine Schwelle ist für diesen Leitfaden mathematisch definiert als:

a) der Berührungspunkt einer ERB mit der x-Achse (x-Achse= berufliche inhalative Expositionshöhe; y-Achse= Zusatzkrebsrisiko. Es folgt: kein zusätzliches Krebsrisiko bei Unterschreitung der entsprechenden Expositionshöhe). Dabei kann prinzipiell nicht ausgeschlossen werden, dass ein nicht angemessen quantifizierbares expositionsbedingtes Zusatzkrebsrisiko $\ll 4:100.000$ bei dieser „Schwelle“ besteht;

b) die Knickstelle einer Hockeystickfunktion, bei der unterhalb der Knickstelle der flache Teil eine Steigung gleich oder nahe Null hat, während oberhalb der Knickstelle die Steigung \gg Null vorliegt. Eine Steigung = Null kann dabei oft mathematisch/wissenschaftlich nicht von einer Steigung nahe Null unterschieden werden. Die der Knickstelle zugeordnete Expositionshöhe enthält pragmatisch akzeptierte Unsicherheiten. Da auch eine Hockeystickfunktion grundsätzlich nur eine Approximation einer sublinearen Funktion darstellt, bestehen Ungenauigkeiten in den Steigungsangaben zum Hockeystick und in der Quantifizierung der Knickstelle. Die Definitionen nach a) oder b) widersprechen sich nicht.

Kanzerogene mit Schwellenwert werden nach den Kriterien in Kapitel 4 (4.1, 4.2 (5)) identifiziert.

Für nicht-gentoxische Kanzerogene kann in der Regel ein gesundheitsbasierter Schwellenwert (Schwellenwert mit Grenzwertcharakter: AGW*) abgeleitet werden. Ein solcher AGW* kann auf der Basis von Daten zu Vorläufereffekten, die mechanistisch der Krebsentstehung vorangehen (Vorgehen siehe 5.3.1), oder von Tumordaten (Vorgehen siehe 5.3.2) erfolgen. Welcher Datenbasis der Vorzug gegeben werden soll und wie abzuwägen ist, wird in 5.3.3 beschrieben.

5.3.1 AGW*-Ableitung auf Basis von Vorläufereffekten

Die Ausführungen in 5.3.1 gelten sowohl bei der Ableitung des AGW* aus Humandaten als auch bei der Ableitung aus tierexperimentellen Daten.

(1) Eine Wirkschwelle in Verbindung mit einem AGW* basiert in der Regel auf einem dominierend nicht-gentoxischen Wirkprinzip. Die Extrapolation eines AGW* erfolgt bei ausreichender Datenqualität auf Basis der sicheren Vermeidung adverser Vorläufereffekte. Bei Überschreitung der Wirkschwelle von Vorläufereffekten wird angenommen, dass auch die Wirkschwelle für die daraus folgende nicht-gentoxisch induzierte krebserzeugende Wirkung überschritten wird.

Ein nicht-gentoxisches Wirkprinzip kann auch dann vorliegen, wenn sekundär zur nicht gentoxischen Wirkung durch Vorläufereffekte (z.B. Entzündung) Gentoxizität zu beobachten ist.

Die Expositionshöhe, die zu ersten beobachteten Vorläufereffekten einer krebserzeugenden Wirkung führt, steht nicht in einem festen quantitativen Zusammenhang mit der Wirkschwelle für das kanzerogene Ereignis selbst.

Die Extrapolation des AGW über den Vorläufereffekt, der im niedrigsten AGW* mündet, stellt in der Regel eine vorsichtigere Schätzung im Vergleich zu einer Ableitung auf Basis von Tumordaten dar (siehe 5.3.2).*

Bei kleiner Datenbasis und schlechter Datenqualität für die dokumentierten Vorläufereffekte kann es jedoch angezeigt sein, einer Ableitung des Schwellenwerts für nicht-gentoxische Kanzerogene über die berichteten Tumordaten den Vorzug zu geben. Die entsprechende Abwägung ist in 5.3.3 thematisiert.

Bei endogen auftretenden krebserzeugenden Substanzen kann ein AGW auch bei gentoxischen Kanzerogenen (datenbasiert) ableitbar sein (siehe 5.5).*

- (2) **Die Abschätzung der Wirkschwelle von Vorläufereffekten erfolgt in der Regel mit Hilfe der üblichen Extrapolationsverfahren für nicht-kanzerogene Wirkungen (BekGS 901)¹⁸, ggf. jedoch zusätzlich unter Berücksichtigung eines Sicherheitsfaktors wegen der besonderen Schwere des kanzerogenen Effekts, vor dem über die Vermeidung von Vorläufereffekten geschützt werden soll. Die Standardfaktoren sind in 5.3.3 (3), Tabelle 5 im Überblick gelistet.**

Bei einem NOAEC im Tierexperiment wie bei Humanstudien ist es grundsätzlich möglich, dass der nicht mehr beobachtete Effekt doch noch (in leichter Ausprägung) auftritt. Will man den befürchteten Folgeeffekt sicher vermeiden, ist demnach der Vorläufereffekt mit Hilfe des hier angesprochenen Sicherheitsfaktors zu vermeiden.

- (3) **Für die Quantifizierung dieses Faktors zwischen 1 und 10 für die Vermeidung von Vorläufereffekten bei der Ableitung der Kanzerogenitätsschwelle sind Abwägungen mit expliziter Begründung erforderlich:**

- **Abstand in den Effektkonzentrationen: Ein großer Abstand zwischen Effektschwelle für den Vorläufereffekt zu ersten Tumoreffekten (NAEC_{Vorläufer} / SRE_{Kanzerogenität}) spricht für einen kleineren Sicherheitsfaktor.**

Beim NAEC ist zuvor eine Transformation auf das Standardexpositionsszenario durchzuführen, das beim SRE zugrunde gelegt wird. Ist der NAEC nicht extrapoliert, sondern ein Wert aus der Studie (NOAEC), so ist ebenfalls eine Transformation auf das Standardexpositionsszenario vorzunehmen.

- **Art des Vorläufereffekts: Handelt es sich um einen Vorläufereffekt, der zugleich im Prozess der Kanzerogenese auf einer weit fortgeschrittenen Stufe auftritt (z.B. Metaplasien, Fibrose), so ist dem mehr Gewicht zuzuordnen (hoher Sicherheitsfaktor) als einem auf früher Stufe anzunehmendem Effekt (niedriger Sicherheitsfaktor, indiziert durch erste adaptive und reversible Effekte).**
- **Stringenz des kausalen Zusammenhangs zwischen Kanzerogenität und Vorläufereffekt: bei einigen krebserzeugenden Wirkungen mit Schwellenwert und Vorläufereffekten kann letzterer kausal gut dem krebserzeugenden Effekt zugeordnet werden, während bei anderen eher pauschal ein Zusammenhang diskutiert wird. Die Stringenz**

¹⁸ Siehe dazu auch die Fußnote in Kap. 1.4.

des kausalen Zusammenhangs kann bei der Wahl des Sicherheitsfaktors berücksichtigt werden: Die Höhe richtet sich danach, wie sicher beim NOAEC des Vorläufereffekts auch der schwere Folgeeffekt vermieden werden kann.

Die drei Aspekte sind im Zusammenhang zu analysieren, um einen Sicherheitsfaktor zwischen 1 und 10 für die Extrapolation des AGW zu begründen.*

5.3.2 AGW*-Ableitung auf Basis kanzerogener Effekte (Tumoren)

- (1) Liegen keine hinreichenden Daten zu Vorläufereffekten vor, können ersatzweise auch Tumordaten als SRE für die Schwellenwertabschätzung (als AGW*) herangezogen werden. Die Extrapolationsfaktoren (jetzt bei Tumordaten als SRE) zielen darauf ab, die Vorläufereffekte mit so großer Sicherheit zu vermeiden, dass auch keine Tumoren auftreten.**
- (2) Im Falle einer tierexperimentellen Basis erfolgt die Extrapolation des AGW* auf Basis beobachteter Tumoren ausgehend von einem (auf das Standardexpositionsszenario normalisierten) SRE als hBMDL₀₅ für kanzerogene Effekte. Grenzwertableitungen bei einem SRE ≠ hBMDL₀₅ für Tumordaten auf tierexperimenteller Basis sind in der Regel unzulässig.**

Für die Extrapolation einer ERB für gentoxische Kanzerogene liegt der SRE in der Regel bei der BMDL₁₀ oder auch bei einer T25 nach Umrechnung auf das Standardexpositionsszenario am Arbeitsplatz (hBMDL₁₀ bzw. hT25). Die BMDL-Kalkulation ist für die AGW-Berechnung abweichend auf die hBMDL₀₅ zu beziehen, auch wenn ein BMR von 5% außerhalb des beobachteten Bereichs liegen sollte.*

Die Benchmarkresponse von 5% wird herangezogen, weil eine Effektschwelle näher am NAEC liegen soll, während ein BMR von 10% noch mit einer Effektkonzentration (LOAEC) assoziiert ist.

Ist es nicht möglich, eine hBMDL₀₅ qualifiziert zu modellieren, kann in der Regel kein AGW auf Basis von tierexperimentellen Tumordaten abgeleitet werden, möglicherweise jedoch auf Basis der Vorläufereffekte oder auf Basis von Humandaten.*

- (3) Ausgehend vom SRE (als hBMDL₀₅ für Tumorigenität aus dem Tierexperiment) wird in der Regel mit einem Faktor von maximal 50 (Faktor 5 für Inter- und Intraspeziesvariabilität nach AGW-Konzept¹⁹ und weiterer Faktor 10 wegen der Schwere des betrachteten Effekts (krebserzeugende Wirkung) auf den AGW* extrapoliert. Die Standardfaktoren sind in 5.3.3 (3), Tabelle 5 im Überblick gelistet.**

Reduktionen gegenüber dem Maximalwert von 50 sind dann möglich, wenn a) tierexperimentelle Daten oder Humandaten zu Vorläufereffekten einen kleineren Faktor rechtfertigen, oder b) Tumorinzidenzdaten aus der Epidemiologie einen kleineren Faktor rechtfertigen.

¹⁹ Siehe dazu auch die Fußnote in Kap. 1.4.

Der Sicherheitsfaktor wegen der Schwere des zu vermeidenden Effekts ist bei Extrapolation auf Basis von Tumordaten im Default 10.

- (4) Ein AGW* kann bei einem bestätigten Wirkprinzip als Schwellenwertkanzerogen auf Basis von Tumorinzidenzdaten aus der Epidemiologie abgeleitet werden, wenn dafür ein ausreichend valider NOAEC festgestellt werden kann. Ein valider BMDL₀₅ aus der Epidemiologie wird einem NOAEC gleichgestellt. Ausgehend von einem NOAEC (oder von einem BMDL₀₅) wird in der Regel mit einem Faktor von maximal 30 (Faktor bis zu 3 für Intraspeziesvariabilität nach AGW-Konzept und ein weiterer Faktor 10 wegen der Schwere des betrachteten Effekts der krebserzeugenden Wirkung) auf den AGW* extrapoliert. Die Ableitung eines AGW* auf Basis von erhöhten Tumorinzidenzen aus der Epidemiologie (BMDL₁₀ oder LOAEC) ist in der Regel nicht vorzunehmen. Die Standardfaktoren sind in 5.3.3 (3), Tabelle 5, im Überblick gelistet.

Als Kriterien für einen NOAEC für Tumorinzidenzdaten mit hoher Zuverlässigkeit gelten:

- Bestätigung durch Effektdaten (dosisabhängig erhöhtes Krebsrisiko) bei höherer Exposition,
- Kompatibilität der Höhe des NOAEC für krebserzeugende Wirkung mit Effektkonzentrationen von Vorläufereffekten,
- Ausreichende Größe des Humankollektivs, für das der NOAEC postuliert wird oder ausreichende Anzahl von Studien, in denen der NOAEC bestätigt wird,
- Bestätigung durch tierexperimentelle Daten, soweit diese vorliegen, oder angemessene Begründung für vorliegende Speziesdifferenzen im Wirkprinzip und/oder in der Wirkstärke.

Reduktionen gegenüber dem Maximalwert von 30 sind dann möglich, a) wenn qualifizierte Humandaten oder tierexperimentelle Daten zu Vorläufereffekten einen kleineren Faktor rechtfertigen, b) wenn qualifizierte Tumorinzidenzdaten aus dem Tierexperiment einen kleineren Faktor rechtfertigen.

5.3.3 Abwägung zwischen der Ableitung eines AGW* über Vorläufereffekte oder Tumordaten

- (1) Grundsätzlich ist die Ableitung eines AGW* über Vorläufereffekte der Ableitung über kanzerogene Effekte (Tumordaten) vorzuziehen. Es erfolgt eine Abwägung im Einzelfall unter Berücksichtigung der Datenqualität und der erforderlichen Konservativität.
- (2) Für die Ableitung des AGW* soll eine Zusammenschau der gesamten Humandaten und tierexperimentellen Daten erfolgen, wobei bei ähnlich qualifizierter Datenbasis im Zweifel den Humandaten die höhere Relevanz zuzuordnen ist.
- (3) Die Standard-Extrapolationsfaktoren für die Ableitung von AGW* inkl. der üblichen Spanne, wie sie von der Datenbasis abhängt, sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 5: Standardextrapolationsfaktoren zur Ableitung von AGW* bei nicht-gentoxischen Schwellenwertkanzerogenen (von Standardfaktoren kann begründet – nach oben oder nach unten – abgewichen werden)

Datenkonstellation beim SRE*	Vorläufereffekt (Tierbasis)	Vorläufereffekt (Humanbasis)	Tumor (Tierexperiment)	Tumor (Epidemiologie)
SRE*	Falls SRE a) <u>hBMDL₁₀</u> : Berechne hBMDL ₀₅ b) <u>LOAEC**</u> : Extrapoliere NAEC** mit Faktor 3 c) <u>hBMDL₀₅ oder NOAEC**</u> : starte mit dieser Konzentration	Falls SRE a) <u>BMDL₁₀</u> : Berechne BMDL ₀₅ b) <u>LOAEC</u> : Extrapoliere NAEC mit Faktor 3 c) <u>BMDL₀₅ oder NOAEC</u> : starte mit dieser Konzentration	hBMDL ₀₅ (ggfs. modelliert) (Ein SRE als hT25 ist nicht zulässig)	SRE: NOAEC oder BMDL ₀₅ (Ein SRE als LOAEC oder BMDL ₁₀ ist nicht zulässig)
Sicherheitsfaktor wegen Schwere des Tumoreffekts	1 bis 10	1 bis 10	10	10
Variabilitätsfaktor	5	1 bis 3	5	1 bis 3
Gesamt	5 bis 150	1 bis 90	50	10 bis 30
<p>*) Der Begriff „SRE“ wurde hier auch für <u>Vorläufereffekte</u> angewendet, da es sich um den Startpunkt der Extrapolation (SRE) im Expositionsszenario Arbeitsplatz handelt, von dem aus auf eine Wirkschwelle für die kanzerogenen Effekte extrapoliert wird. Im Rahmen dieses Leitfadens wird der Terminus SRE sonst nur als Startpunkt der Extrapolation für die ERB (ohne Wirkschwelle) herangezogen.</p> <p>***) Es gelten hier auch die auf das Standardexpositionsszenario transformierten NOAEC, LOAEC oder NAEC; vgl. jedoch 3.2.7 (1) zur Berechnung bei nicht-kanzerogenen Vorläufereffekten!</p>				

Die in Tabelle 5 genannten Standardextrapolationsfaktoren können mit qualifizierter Begründung modifiziert (erhöht oder reduziert) werden.

Epidemiologische Tumordaten zum NOAEC oder zur BMDL₀₅ (keine Tumoren bei dieser Expositionshöhe beobachtet oder nur wenige oder keine Tumoren aufgrund einer Modellierung erwartet) können ohne Unterstützung durch Vorläuferdaten (aus Tierexperiment oder Humandaten) oder durch tierexperimentelle Tumordaten nur dann als Basis für eine AGW-Ableitung herangezogen werden, wenn die Daten eine ausreichend hohe Aussagekraft aufweisen (insbesondere hinreichend großes Kollektiv, gute quantitative*

Daten zur (kumulativen) Exposition, adäquates Follow-up). Diese Datenqualität impliziert, dass kein Variabilitätsfaktor benötigt wird. Dieses Kriterium für epidemiologische Tumordaten könnte insbesondere bei gepoolten Daten und Metaanalysen erfüllt sein. Wenn die epidemiologische Datenbasis für die Tumorigenität keine Quantifizierung des NOAEC oder einer BMDL₀₅ zulässt, sondern nur höhere Inzidenzen (LOAEC oder BMDL₁₀) im beobachteten Bereich beschreibbar sind, kann keine Extrapolation des AGW auf Basis der epidemiologischen Tumordaten erfolgen.*

Bei tierexperimentellen Tumordaten ist es ausreichend, wenn ein hBMDL₁₀ im beobachteten Bereich beschreibbar und damit auch eine hBMDL₀₅ modellierbar ist. Ein hT25 ist kein ausreichender Startpunkt für eine AGW-Ableitung auf tierexperimenteller Tumordatenbasis. Für Tumordaten oder Vorläufereffektdaten werden für den SRE humanäquivalente Konzentrationen genutzt, die auf das Standardexpositionsszenario am Arbeitsplatz umgerechnet wurden (ggf. handelt es sich beim LOAEC oder beim NOAEC, NAEC auch um die humanäquivalenten Konzentrationen).*

- (4) Im Falle von Unterschieden zwischen Ableitungen auf Basis von Vorläufereffekten (Epidemiologie oder Tierexperiment) und Tumordaten aus der Epidemiologie oder aus dem Tierversuch sind in der Regel die Ableitungen auf Basis der Vorläufereffekte maßgeblich.**

In der Epidemiologie zur Tumorigenität werden bisweilen Vorläufereffekte nicht differenziert erfasst: nur bei hinreichender statistischer Qualität der epidemiologischen Information zu den Vorläufereffekten gilt diese als hinreichend verlässlich. Im Falle unzureichender Verlässlichkeit kann begründet eine Extrapolation auf Basis der Tumorinzidenz erwogen werden.

5.3.4 Schwellenwertableitung bei datenbasierter Extrapolation

- (1) Im Einzelfall können möglicherweise sehr gute Daten zur Kanzerogenität und/oder gentoxischen Vorläufereffekten die Quantifizierung eines datenbasierten Schwellenwerts für die Kanzerogenität erlauben. Differenzierte Regeln für eine solche Schwellenwertquantifizierung werden in diesem Leitfaden für den datenbasierten Sonderfall nicht entwickelt. Die Vorgehensweise erfolgt entsprechend den Ausführungen in 5.6 (1).**

Die Schwellenwertdefinition im Rahmen dieses Leitfadens ist zu beachten. In internationalen Risikobewertungen werden bisweilen auch für gentoxische Kanzerogene Schwellenwerte abgeleitet. Ein von anderen Institutionen postulierter „Schwellenwert“ für Kanzerogene resultiert in der Regel aus einer abweichenden Schwellenwertdefinition und einer abweichenden Ableitungsmethodik (z.B. beim „mode of action based threshold“ der ECHA oder beim „praktischen Schwellenwert“ von SCOEL).

5.3.5 AGW*-Ableitung auf Basis nicht-kanzerogener Effekte, die kein Vorläufereffekt sind

- (1) Bei schwacher kanzerogener Wirkstärke und ausgeprägter nicht-kanzerogener Wirkstärke einer Substanz mit kanzerogenem Schwellenwert können auch die nicht-kanzerogenen Effekte, die kein**

Vorläufereffekt für Tumoren sind, für den AGW* bestimmend sein. Nicht-karzinogene Effekte ohne Zusammenhang mit der Tumorentwicklung werden ohne Berücksichtigung der Schwere eines (hier nicht relevanten) karzinogenen Folgeeffekts zusätzlich zur Ableitung des (dann nicht maßgeblichen) karzinogenen Schwellenwertes für die AGW*-Ableitung bewertet.

Es könnte sich z.B. um ein nicht-gentoxisches Schwellenwert-Lungenkarzinogen handeln, wobei die Substanz so stark neurotoxisch wirkt, dass die Grenzwertableitung auf Basis der Neurotoxizität maßgeblich wird. Die AGW-Ableitung erfolgt dann identisch zur Berechnung eines AGW-analogen Werts (siehe Kapitel 6), im Beispiel über die Neurotoxizität. Dieser AGW-analoge Wert stellt jedoch ausnahmsweise für diesen krebserzeugenden Stoff zugleich den AGW* dar, weil die Schwelle für nicht-karzinogene Effekte unterhalb der Karzinogenitätsschwelle liegt.*

5.4 Quantifizierung einer Knickstelle

- (1) Eine Knickstelle dient der Modellierung einer sublinearen Extrapolation nach 5.2. Handelt es sich bei den hier herangezogenen Verstärkereffekten um adverse nicht-karzinogene Wirkungen, kommen im Regelfall die üblichen Extrapolationsfaktoren zur Abschätzung des NAEC nach BekGS 901²⁰ zur Anwendung; bei der Zeitextrapolation ist 3.2.7 (1) zu nicht-karzinogenen Effekten zu beachten. Ein zusätzlicher Sicherheitsfaktor (zum Schutz vor dem karzinogenen Folgeeffekt; siehe 5.3.3 (3)) wird dabei nicht berücksichtigt.**
- (2) Handelt es sich, abweichend von (1), um nicht-adverse Verstärkereffekte, können begründete Abweichungen vom Standardwert der Extrapolationsfaktoren erfolgen.**
- (3) Handelt es sich, abweichend von (1), um gentoxische Verstärkereffekte, so sind in der Regel höhere Extrapolationsfaktoren als für nicht-karzinogene adverse Effekte heranzuziehen. Die beobachtete Gentoxizität muss in vivo im Zielorgan der Karzinogenese gezeigt sein oder auf das Zielorgan quantitativ übertragbar sein. Die Quantifizierung einer Knickstelle auf Basis gentoxischer Verstärkereffekte erfolgt im Einzelfall mit ausdrücklicher Begründung; in diesem Leitfaden werden keine Regeln für die Quantifizierung der Knickstelle auf Basis gentoxischer Effekte abgeleitet.**

Biomarker für Gentoxizität, auch wenn sie in epidemiologischen Studien erhoben werden, repräsentieren in der Regel nur einen vom jeweiligen Test abhängigen Einwirkungszeitraum und nicht die Lebensarbeitszeit gemäß Standardexpositionsszenario oder die mittlere Lebenszeitexposition. Dies müsste bei der quantitativen Bewertung gentoxischer Effekte berücksichtigt werden. Es fehlen jedoch meist geeignete Transformationsregeln, insbesondere wenn solche Gentoxizitätsdaten in experimentellen Tests ermittelt wurden. Ansätze für die quantitative Extrapolation von Textbefunden zur Gentoxizität werden z.B. in White et al. (2020) diskutiert.

²⁰ Siehe dazu auch die Fußnote in Kap. 1.4.

- (4) Bei unzureichenden Daten für eine Knickstellenquantifizierung ist in der Regel eine sublineare Extrapolation nach den Regeln in 5.2 (3) vorzunehmen, falls keine datenbasierte Extrapolation nach 5.6 (1) möglich ist.

5.5 Extrapolation bei endogenen Kanzerogenen

- (1) Für endogene Kanzerogene werden in diesem Leitfaden keine Regeln zur Etablierung einer ERB bereitgestellt, da eine datenbasierte Extrapolation des zusätzlichen Krebsrisikos bei beruflicher Exposition im Einzelfall erfolgen muss. Die gewählte Extrapolationsmodellierung ist zu begründen.

Das Konzept für das quantifizierte Akzeptanz- oder Toleranzrisiko dieses Leitfadens ist für endogene Kanzerogene nicht durchgängig anwendbar, falls die endogene Belastung bereits dieses generell als akzeptabel oder als tolerabel erachtete Risikoniveau übersteigt. Insofern sind abweichende Kriterien für die Bewertung der Belastung heranzuziehen. Ein möglicher Maßstab könnte sein, dass 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 wird. Der Leitfaden fixiert jedoch keine solche Maßstäbe, fordert jedoch die transparente Darstellung und Begründung der gewählten Vorgehensweise bei der ERB-Ableitung.

- (2) Oft kann für gentoxische endogene Kanzerogene ein gesundheitsbasierter Grenzwert (AGW*) abgeleitet werden, wobei im Einzelfall Extrapolationsfaktoren Anwendung finden können, die vom Standard abweichen. Die genutzten Extrapolationsfaktoren sind zu begründen.

Die Möglichkeit, für endogene Kanzerogene einen AGW ableiten zu können, unterscheidet diese Substanzen von anderen gentoxischen Schwellenwertkanzerogenen (siehe 5.3.4(1)).*

Bei der Ableitung eines AGW ist bei endogenen Kanzerogenen auch die Intraspeziesvariabilität – z.B. wegen Polymorphismen - zu beachten und bei der Quantifizierung zu berücksichtigen (vgl. Tabelle 5 zu AGW*-Extrapolationsfaktoren, die jedoch nur Standardwerte aufweist).*

5.6 Weitere Regeln zur Extrapolation in den Niedrigrisikobereich

- (1) Für datenbasierte Extrapolationen (einzelfallbezogene ERB-Quantifizierung) nach 4.2 (2) sind die Extrapolationsregeln in 5.1 bis 5.4 nicht regelmäßig anwendbar. Es erfolgt eine Einzelfallabwägung, bei der die stoffspezifischen Informationen quantitativ auszuwerten sind und Vorrang vor grundsätzlichen Abwägungen zum MoA haben. Es ist eine differenzierte Begründung für das gewählte Extrapolationsverfahren und die gewählten Extrapolationsfaktoren vorzulegen.

Diese Regel ermöglicht es, datenbasiert ERB-Quantifizierungen im Niedrigrisikobereich vorzunehmen. Dabei können z.B. Erkenntnisse aus dem nichtberuflichen Bereich (ubiquitäre Belastung) oder differenzierte quantitativ

interpretierbare Daten zur Gentoxizität oder Genexpression sowie Hinweise auf z.B. supralineare Dosis-Wirkungszusammenhänge im Niedrigrisikobereich abweichende Vorgehensweisen mit entsprechender Begründung rechtfertigen.

Es gibt statistisch-mathematische Verfahren, die auch Erkenntnisse aus Genexpressionsdaten, in vitro-Daten etc. aggregiert für eine Modellierung im Niedrigrisikobereich nutzen können (Cox, 2021; Wilde et al., 2018), deren Eignung und Ergebnisqualität im Einzelfall zu bewerten ist.

Sofern Daten aus dem Niedrigrisikobereich für die Ableitung der ERB berücksichtigt werden können, liegt möglicherweise keine Extrapolation, sondern eine Interpolation mit entsprechenden Interpolationsverfahren vor. In Regel (1) wird jedoch keine begriffliche Differenzierung vorgenommen.

- (2) Mathematische Funktionen für die ERB, die im beobachteten Bereich in tiereperimentellen oder epidemiologischen Studien modelliert wurden, können nur in begründeten Ausnahmefällen direkt in den Niedrigdosis- bzw. Niedrigrisikobereich extrapoliert werden. Diese Modellierung stellt einen speziellen Fall einer datenbasierten Extrapolation (4.2 (2)) dar.**

Modellierungen über das Benchmarkverfahren sollten in der Regel nur den beobachteten Bereich betreffen, da im Extrapolationsbereich unterhalb des SRE andere Wirkprinzipien zu einem von der Modellierung abweichenden ERB-Verlauf führen können. Bei guter Datenlage (SRE bei $\leq 1\%$ Exzessrisiko) kann es jedoch begründbar sein, die Modellierung aus dem beobachteten Bereich als Extrapolationsprinzip in den nichtbeobachteten Bereich (etwa bis zum Toleranzrisiko von 4:1.000 oder darunter) fortzusetzen. Im EPA-Linearized Multistage (LMS-) –Verfahren wurde noch im Regelfall die Modellierung aus dem beobachteten Bereich als Extrapolationsprinzip in den nichtbeobachteten Bereich herangezogen (EPA, 1985). Es zeigte sich jedoch, dass diese Regression in den Niedrigrisikobereich in vielen Fällen nicht gerechtfertigt war.

LITERATUR: Crump et al. (2010) und Crump (2018).

- (3) Mindestkriterien für eine Extrapolation in den Niedrigexpositionsbereich: Liegen ausreichend valide Daten vor, um im beobachteten Bereich einen SRE zu ermitteln (Kapitel 3), so ist auch eine Extrapolation in den Niedrigrisikobereich möglich.**

Eine Extrapolation (risikobasierte ERB oder Schwellenwert) unterhalb des SRE kann nicht mit Hinweis auf die unsichere Datenlage unterbleiben. Es kann jedoch sein, dass die Datenlage keine hinreichend qualifizierte Quantifizierung eines SRE ermöglicht (vgl. Kapitel 3). In diesem Fall ist auch keine Extrapolation durchführbar.

6 Weitere Leitlinien und Abgrenzungen

6.1 Ableitung von AGW-analog

Ein AGW-analoger Wert ist die Expositionshöhe im Standardexpositionsszenario, die der niedrigsten bekannten Wirkschwelle für nicht-kanzerogene Effekte eines krebserzeugenden Stoffs entspricht. AGW-analoge Werte werden nach der Methodik für AGW (BekGS 901²¹) abgeleitet. Sie sind analog zum AGW einzuordnen, weil eine Überschreitung zu (nicht tolerierbaren) gesundheitlichen Effekten führen kann. Sie sind insofern nicht mit den AGW gleichzusetzen, weil bei Unterschreitung noch immer mit einem in der Regel relevanten Krebsrisiko gerechnet werden muss (während bei einem AGW im Allgemeinen keine gesundheitlichen Effekte bei Unterschreitung dieser Wirkschwelle befürchtet werden müssen).

Ein AGW-analoger Wert ist nicht mit einem AGW* zu verwechseln. Ein AGW* ist eine gesundheitsbasierte Wirkschwelle, die vor krebserzeugender Wirkung schützt, jedoch bevorzugt auf Basis nicht-kanzerogener Vorläufereffekte von Tumoren abgeleitet wird (siehe 5.3.1), während ein AGW-analoger Wert allein in der Regel nicht vor krebserzeugender Wirkung schützt.

- (1) **Neben der ERB-Quantifizierung nach Kapitel 5 ist eine Berechnung des AGW-analogen Werts erforderlich, um zu prüfen, ob die maximal erlaubte Expositionshöhe durch krebserzeugende oder nicht krebserzeugende Wirkung bestimmt wird.**
- (2) **Der niedrigere Wert (4:1.000-Exzessrisiko für Krebs bzw. Schwellenwert für nicht-kanzerogene Effekte) bestimmt die Toleranzkonzentration.**

Dem AGW-analogen Wert kann durch Betrachtung des ERB-Verlaufs in Höhe der Wirkschwelle für nicht-kanzerogene Effekte ein Krebsrisiko zugeordnet werden. Liegt dieses > 4:1.000 (Toleranzrisiko), gilt weiterhin das Krebsrisiko als Toleranzkonzentration. Ist der AGW-analoge Wert mit einem zusätzlichen Krebsrisiko < 4:1.000 verbunden, wird der AGW-analoge Wert zur maßgeblichen Toleranzkonzentration (siehe auch 1.4).

In der Regel ist die jeweils aktuelle Methodik zur Ableitung von AGW (BekGS 901²²) anzuwenden. Von dieser Methodik kann jedoch begründet abgewichen werden.

Der AGW-analoge Wert kann auch dann zur Toleranzkonzentration werden, wenn – wegen fehlender Daten oder unzureichender Datenqualität – kein (mit der krebserzeugenden Wirkstärke korrespondierendes) Toleranzrisiko ausweisbar ist.

- (3) **Eine AGW-analoge Konzentration wird üblicherweise für gentoxische Kanzerogene neben der Toleranz- und Akzeptanzkonzentration für krebserzeugende Wirkung abgeleitet. Für nicht-gentoxische Schwellenwertkanzerogene kann der AGW-analoge Wert dann den AGW* auf Basis von Krebs-Vorläufereffekten als Grenzwert ersetzen, wenn die Wirkschwelle für nicht-kanzerogene Effekte niedriger liegt als die Wirkschwelle für die Kanzerogenität. In diesem Fall wird der AGW-**

²¹ Siehe dazu auch die Fußnote in Kap. 1.4.

²² Siehe dazu auch die Fußnote in Kap. 1.4.

analoge Wert zum AGW*, da ein solcher AGW* sowohl vor kanzerogenen als auch vor nicht-kanzerogenen Effekten durch eine Substanz schützt.

6.2 Spezifische Regeln für krebserzeugende Nanomaterialien

Dieser Abschnitt ist stark fokussiert und vereinfacht zusammengefasst auf einen möglichen Einfluss einer Nanoskaligkeit auf die kanzerogene Wirkung und/oder Wirkstärke. Bezüglich weiterer möglicher Besonderheiten in der Toxikologie von Nanomaterialien wird auf die umfangreiche Literatur zu diesem Thema verwiesen. Im Bereich technologischer Anwendungen werden partikuläre Strukturen, die in einer von drei Dimensionen kleiner als 100 nm sind, als nanoskalig bezeichnet (siehe zum Beispiel ISO 2008). Bei Primärpartikelgrößen von weniger als 30 nm können neuartige physikalische und chemische Eigenschaften zum Tragen kommen. Aufgrund physikalischer Gegebenheiten haben kleinere Partikel die Tendenz, aneinander zu adhären und zu größeren Strukturen zu agglomerieren. Freie Primärpartikel kommen in am Arbeitsplatz bewertungsrelevanten Konzentrationen nur selten beziehungsweise nur in sehr geringen Mengen vor.

Weiter können Nanoprimärpartikel bei der Herstellung Aggregate bilden. Die Primärpartikel in Aggregaten sind nochmals fester aneinandergebunden als in Agglomeraten, was zum Beispiel durch höhere Temperaturen wie beim Sintern bewerkstelligt werden kann. Auch Agglomerate und Aggregate von nanoskaligen Primärpartikeln werden als Nanomaterialien angesehen. Generell versteht man unter dem Begriff Nanomaterialien technisch gezielt hergestellte Partikel. Diese sind von Partikeln abzugrenzen, die durch natürliche Prozesse wie Verbrennung oder durch menschliche Tätigkeiten wie Schweißen generiert werden können. Diese Prozessstäube enthalten auch nanoskalige Primärpartikel. Begrifflich werden diese Partikel als *ultrafeine Stäube* bezeichnet. Unabhängig von der Nanoskaligkeit sind bei der Bewertung granuläre von faserigen Partikeln zu unterscheiden.

- (1) Auf der Basis der derzeit vorliegenden Daten hat es in Bezug auf eine krebserzeugende Wirkung eines Stoffes generell keinen Einfluss, ob ein Stoff in nanoskaliger Form oder in mikroskaliger Form vorliegt. Weiter liegen bisher keine Belege vor, dass ein kanzerogener Stoff in nanoskaliger Form eine ausgeprägt andere Wirkstärke bezüglich dieser Eigenschaft besitzt. Daher kann generell in Abhängigkeit vergleichbarer Stoffidentität eine gemeinsame Bewertung verschiedener Materialien erfolgen.**

Die neuartigen technologisch relevanten Eigenschaften von Nanomaterialien standen zunächst im Verdacht, mit neuartigen toxikologischen Eigenschaften verbunden zu sein. Dies hat sich bisher nicht bestätigen lassen.

Bei der Ableitung einer ERB für krebserzeugende Nanomaterialien gelten somit auf für Nanomaterialien die Regeln dieses Leitfadens. Aufgrund möglicher spezifischer Unterschiede in Bioverfügbarkeit oder Kinetik (siehe 6.2 (2)) kann jedoch ein Abweichen vom Standardvorgehen erforderlich sein (siehe auch Hinweis auf mögliche Abweichungen in der Deposition nach 3.2.6.3 (1)).

- (2) Verglichen mit einem von der Stoffidentität her identischem mikroskaligen Material kann die Nanoskaligkeit einen Einfluss auf die Kinetik des jeweiligen Materials haben. Eine geringe Partikelgröße kann**

einen Einfluss auf die zelluläre Bioverfügbarkeit haben und/oder die Verteilung des Stoffes im Körper modulieren. Dies kann an einer unterschiedlichen Geschwindigkeit der Bioverfügbarkeit liegen. Sollten sich kinetik-basierte Unterschiede in Krebslokalisierung oder Wirkstärke quantitativ nachweisen lassen, so kann von dem in (1) beschriebenen Verfahren einer gemeinsamen Bewertung verschiedenskaliger Materialien begründet abgewichen werden.

Es ist möglich, dass im Rahmen technologischer Weiterentwicklung Materialien mit bestimmten neuartigen Eigenschaften auffällig werden, für die ebenfalls von einer gemeinsamen Bewertung abzuweichen ist. Dies ist dann ebenfalls datenbasiert zu begründen.

6.3 Alveolengängiger Staub und einatembarer Staub bei krebserzeugenden Substanzen

- (1) Eine Umrechnung des Krebsrisikos auf Basis einer Risikoquantifizierung für alveolengängigen Staub auf das Krebsrisiko für einatembaren Staub und umgekehrt, d.h. von E-Staub auf A-Staub, ist in der Regel nicht möglich. Für beide Partikelfractionen müssen jeweils datenbasierte getrennte Risikoquantifizierungen erfolgen. Die Zusammenhänge sind meist nicht linear auf verschiedene Expositionshöhen extrapolierbar.
- (2) Bei gentoxischen Kanzerogenen ist sicherzustellen, dass ein auf Basis nicht-kanzerogener Effekte abgeleiteter AGW-analoger Wert nicht isoliert als AGW oder als AGW* herangezogen wird. Bei Vorliegen einer ERB für den A-Staub kann die Beurteilung der krebserzeugenden Wirkung nur für diese Fraktion erfolgen. Bei alleiniger Einhaltung eines AGW-analogen Wertes für die E-Staub-Fraktion kann ein Krebsrisiko für diese Fraktion nicht ausgeschlossen werden.

6.4 Kurzzeitwerte

Verbindliche Beurteilungsmaßstäbe für die inhalative Exposition stellen Schichtmittelwerte der Luftkonzentrationen des jeweiligen Stoffes dar (Einheit: mg/m³ oder ppm (mL/m³)). Gemäß dieser Festlegung sind auch Phasen mit Überschreitungen dieser Beurteilungsmaßstäbe zulässig, sofern sie im Schichtmittelwert eingehalten werden. Um gesundheitsschädigende Wirkungen durch zu hohe Luftkonzentrationen (Expositionsspitzen) zu verhindern, wurden in der TRGS 900 Regeln für Beschränkungen hinsichtlich Expositionshöhe, Dauer und Häufigkeit für Zeiträume mit Überschreitungen im Rahmen des Kurzzeitwertkonzepts für nicht-krebserzeugende Gefahrstoffe festgelegt. In der TRGS 910 wird dieses Konzept in angepasster Form auch auf krebserzeugende Gefahrstoffe übertragen. (Unabhängig von den nachfolgenden Regeln für Kurzzeitwerte ist zur Beurteilung der Einhaltung von verbindlichen Beurteilungsmaßstäben allein der Schichtmittelwert relevant.)

Überschreitungsfaktoren (ÜF) für krebserzeugende Gefahrstoffe nach TRGS 910 werden stoffspezifisch für Überschreitungen von Toleranzkonzentrationen (TK), Arbeitsplatzgrenzwerten (AGW*) und Beurteilungsmaßstäben aus stoffspezifischen TRGS (BM) festgelegt. Die Akzeptanzkonzentration (AK) ist zur Beurteilung von Kurzzeitwerten nicht relevant.

Zum Schutz vor lokalen, nicht krebserzeugenden Wirkungen (z.B. Reizwirkung) kann es erforderlich sein, den ÜF als Momentanwert gemäß den Vorgaben der TRGS 900 festzulegen.

Die folgenden vorgeschlagenen Regeln zur Quantifizierung von ÜF orientieren sich an den Vorgaben der TRGS 900 sowie der Methodik zur Spitzenbegrenzung der DFG (Hartwig und MAK-Kommission, 2011). In Ausnahmefällen kann begründet von dem hier beschriebenen Standardvorgehen abgewichen werden.

- (1) Zur Ableitung eines ÜF müssen alle kritischen Endpunkte bezüglich der Wirkung eines Stoffes (sowohl kanzerogene als auch zusätzliche nicht-kanzerogene Effekte), die bei Luftkonzentrationen in dem Bereich zwischen der nach den Regeln dieses Leitfadens festgelegten Toleranzkonzentration bzw. dem AGW* und der zugehörigen Kurzzeitwertkonzentration (Überschreitungsbereich) relevant sein können, berücksichtigt werden. Der Überschreitungsbereich liegt bei Luftkonzentrationen oberhalb des jeweiligen verbindlichen Beurteilungsmaßstabs bis maximal dem 8-fachen Wert, größere ÜF als 8 sind nicht erlaubt.**
- (2) Der ÜF muss so gewählt werden, dass kurzzeitige Überschreitungen des jeweiligen Beurteilungsmaßstabs (standardmäßig 4-mal pro Schicht über einen Zeitraum von jeweils 15 Minuten) weder zu einer Erhöhung des Krebsrisikos führen noch andere Gesundheitsschädigungen verursachen.**
- (3) Entsprechend der empfindlichsten Wirkung im Überschreitungsbereich werden ÜF für krebserzeugende Gefahrstoffe gemäß folgenden Kategorien vergeben:**
 - a. Kategorie nach TRGS 910, für die die krebserzeugende Wirkung im Überschreitungsbereich allein maßgeblich ist (siehe 6.4 (4)),**
 - b. Kategorie I nach TRGS 900 für zusätzliche nicht-kanzerogene Effekte im Überschreitungsbereich bei lokaler oder atemwegssensibilisierender Wirkung (siehe TRGS 900 sowie Maßgaben zu Kurzzeitwerten analog dem Vorgehen zu nicht-kanzerogenen Substanzen, wie sie in BekGS 901 zur Regelung vorgesehen sind),**
 - c. Kategorie II nach TRGS 900 für zusätzliche nicht-kanzerogene Effekte im Überschreitungsbereich der TK bei systemischer (resorptiver) Wirkung (siehe TRGS 900 und Maßgaben zu Kurzzeitwerten analog dem Vorgehen zu nicht-kanzerogenen Substanzen, wie sie in BekGS 901 zur Regelung vorgesehen sind).**
- (4) Kategorie nach TRGS 910**
 - a. ÜF dieser Kategorie werden nur für krebserzeugende Stoffe vergeben, für die verbindliche Beurteilungsmaßstäbe als Risikokonzentrationen festgelegt werden, und wenn keine weiteren, nicht-kanzerogenen Effekte die Vergabe von ÜF der Kategorien I oder II nach TRGS 900 erfordern.**
 - b. Für systemisch-toxische Effekte ist das Produkt aus Dosis und Zeit (AUC: Area Under The Curve) als Maß für die Gesamtbelastung eher**

bestimmend für die Ausprägung einer Wirkung als kurzzeitige Expositionsspitzen, solange die entgiftenden Stoffwechselwege im Überschreibungsbereich noch einer linearen Kinetik unterliegen und nicht gesättigt sind. Dies ist auch für viele gentoxische Kanzerogene zutreffend, bei denen die Wahrscheinlichkeit eines DNA-Schadens von der Summe der über die Zeit einwirkenden reaktiven Metaboliten abhängt. Für Stoffe, deren krebserzeugende Wirkung vorrangig diesen Gesetzmäßigkeiten unterliegt, ist daher standardmäßig ein ÜF von 8 heranzuziehen.

- c. Für lokale gentoxische krebserzeugende Wirkungen, die häufig im Respirationstrakt auftreten, kann nur dann der Standardfaktor (ÜF = 8) herangezogen werden, wenn ausgeschlossen ist, dass beispielsweise Verstärker- bzw. Vorläufereffekte den Kurzzeitwert relevant beeinflussen.
- d. Liegen Informationen über gentoxische Wirkungen bei kurzer Zeitdauer vor oder ist die krebserzeugende Wirkung überwiegend von der Konzentration abhängig, ist dies durch kleinere ÜF als 8 zu berücksichtigen.
- e. Für krebserzeugende Gefahrstoffe sind in vielen Fällen kleinere ÜF als 8 festzulegen, um beispielsweise Verstärker- bzw. Vorläufereffekte für die krebserzeugende Wirkung oder zusätzliche, nicht-kanzerogene Effekte, die nicht im Zusammenhang mit der krebserzeugenden Wirkung stehen, zu vermeiden. Die Ableitung der ÜF erfolgt dann entsprechend den Maßgaben zu Kurzzeitwerten analog der TRGS 910 und dem Vorgehen zu nicht-kanzerogenen Substanzen, wie sie in BekGS 901 zur Regelung vorgesehen sind).

Informationen zur messtechnischen Überwachung liefern die TRGS 900, 910 und 402.

- (5) Sind im Überschreibungsbereich des nach den Regeln des Leitfadens festgelegten verbindlichen Beurteilungsmaßstabs mehrere gesundheitsschädigende Effekte relevant, gilt folgende Regel zur Auswahl des ÜF:

Für alle relevanten gesundheitsschädigenden Effekte (bzw. deren hypothetische Grenzwerte) im Überschreibungsbereich werden die zugehörigen Kurzzeitwertkonzentrationen abgeleitet. Der ÜF wird dann so berechnet, dass er, angewandt auf den festgelegten verbindlichen Beurteilungsmaßstab, die niedrigste Kurzzeitwertkonzentration wiedergibt.

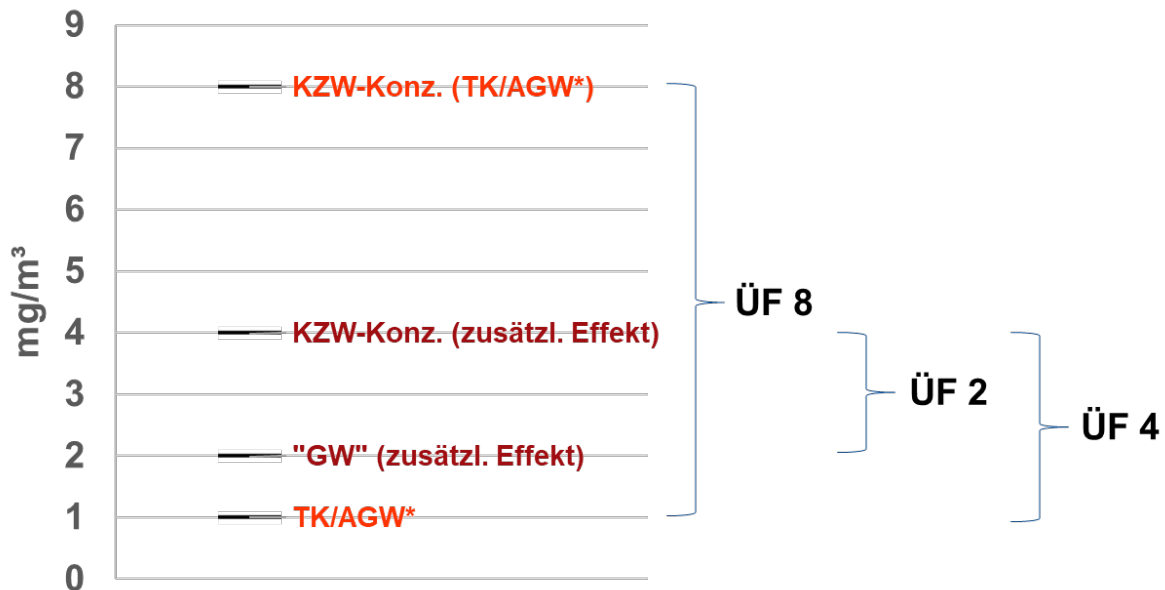


Abbildung 6: Schematischer Zusammenhang zur Berücksichtigung von Überschreitungsfaktoren (ÜF) am Beispiel

Für einen krebserzeugenden Stoff wurde als verbindlicher Beurteilungsmaßstab eine TK oder ein AGW* von 1 mg/m³ festgelegt, für diesen Wert resultiert ein ÜF von 8. Der Stoff verursacht eine weitere gesundheitsschädliche Wirkung, für die ein hypothetischer Grenzwert von 2 mg/m³ mit einem ÜF von 2 abgeleitet wird. Folglich wird für TK/AGW* ein ÜF von 4 festgelegt, der dann die KZW-Konzentration des zusätzlichen Effekts wiedergibt.

6.5 Rundungsregeln

- (1) Das finale regulatorische Ergebnis der ERB-Berechnungen (i.e., Akzeptanz-, Toleranzkonzentration, AGW-analoger Wert und AGW*) ist als Zahl für Expositionshöhen mit 2 signifikanten Stellen anzugeben. Die Zahl 5 wird aufgerundet (DIN 1333). Für Zwischenrechnungen ist mit maximal 4 signifikanten Stellen zu operieren. Erlaubt die Datenlage nur die Ausweisung von 1 signifikanten Stelle, ist die Expositionshöhe mit 1 signifikanten Stelle anzugeben.

Beispiele: 1,463 mg/m³ werden im finalen Ergebnis auf 1,5 mg/m³ gerundet und 1.962 mg/m³ (→ 2.000 mg/m³), 175 µg/m³ (→ 180 µg/m³), 0,456 mg/m³ (→ 460 µg/m³).

Ob endende Nullen signifikant sind, muss fallweise beantwortet werden. Nach der hier vorgesehenen Vorgehensweise kann eine Null auch durch Rundung entstanden (signifikant) sein.

- (2) Ergebnisse von Risikoquantifizierungen sind in Exponentialschreibweise anzugeben, die Mantisse mit 2 signifikanten Stellen. Als Ausnahme gelten Risikoquantifizierungen für das Toleranz- oder Akzeptanzrisiko, die auf 1 signifikante Stelle zu runden sind (z.B. 4×10^{-3}). Für Zwischenrechnungen ist mit maximal 4 signifikanten

Stellen zu operieren.

Beispiele: genau errechnetes Risiko $3,46 \times 10^{-3}$; Risikodarstellung im Endergebnis: $\rightarrow 3,5 \times 10^{-3}$; 23×10^{-4} ($\rightarrow 2,3 \times 10^{-3}$); $4,97 \times 10^{-3}$ ($\rightarrow 5,0 \times 10^{-3}$). Jedoch: $3,97 \times 10^{-3}$ ($\rightarrow 4 \times 10^{-3}$ oder 4:1.000, weil 4×10^{-3} Toleranzrisiko).

- (3) **Soll eine Expositionsangabe sowohl in mg/m^3 wie in ppm erfolgen, ist zunächst für Berechnung und Rundung die in der Schlüsselstudie verwendete Einheit maßgeblich. Die Umrechnung auf die korrespondierende Einheit erfolgt auf Basis des 2-stellig signifikanten Wertes (bei einem Molvolumen 24,1 L bei 20°C). Dieses Ergebnis wird sodann 2-stellig gerundet.**
- (4) **Das finale regulatorische Ergebnis für Risikohöhen (z.B. Akzeptanzrisiko, Toleranzrisiko) ist auf 2 signifikante Stellen und auf ganze Zahlen (keine Nachkommastellen) zu runden. Für Zwischenrechnungen ist mit 4 signifikanten Stellen zu operieren.**
- (5) **Das Preferred-Value“-Konzept (priorisierte Rundung auf die Werte 1, 2, 5 mg/m^3 oder ppm etc.) wird im Rahmen dieses ERB-Leitfadens nicht angewendet.**

6.6 Simultane Exposition gegenüber mehreren Kanzerogenen

Gegenstand des ERB-Leitfadens ist das Vorgehen bei der Ableitung von Exposition-Risiko-Beziehungen für Einzelstoffe. Der Umgang mit einer Mehrstoffexposition gegenüber krebserzeugenden Stoffen ist anderenorts (z.B. im Rahmen der TRGS 910) zu adressieren. Im ERB-Leitfaden sind nur grundlegende Prinzipien der Risikoquantifizierung bei Mehrstoffexposition und die aus Transparenzgründen erforderlichen Konsequenzen für die Dokumentation im ERB-Begründungsdokument zu beschreiben.

- (1) **In der Regel ist davon auszugehen, dass die Zusatzkrebsrisiken für einzelne Stoffe bei Mehrstoffexposition voneinander unabhängig sind. Folglich ist in der Regel eine Risikoaddition für das Zusatzrisiko anzunehmen.**
- (2) **Liegen typische Gemische als Mehrstoffexposition an einem Arbeitsplatz vor, so sind mögliche qualitative und quantitative Informationen zu dieser spezifischen Mehrstoffexposition im Hinblick auf die kanzerogenen und nicht-kanzerogenen Effekte im ERB-Begründungsdokument der Einzelstoffe zu dokumentieren und zu diskutieren. Etwaige Erkenntnisse zu einer von der Risikoadditivität abweichenden Wirkstärke wären zu berichten.**

Begrifflich wird unter „Mehrstoffexposition“ die Exposition gegenüber mehreren Arbeitsstoffen verstanden. Liegen qualitative oder quantitative Informationen zu kanzerogenen oder nicht-kanzerogenen Effekten bei einer gleichzeitigen Exposition gegenüber der betrachteten Zielsubstanz und Umweltchemikalien, Nahrungsmittel oder Lebensstil-Expositionen (wie Tabakrauch) vor, so sind diese zu dokumentieren und in ihrem Einfluss auf die quantitative Bewertung des substanzbezogenen Krebsrisikos durch Exposition am Arbeitsplatz zu diskutieren. Im Grundsatz ist jedoch bei der ERB-Ableitung nur die Einzelstoffbewertung der Arbeitsstoffe vorzusehen.

- 6.7 Bedeutung anderer regulatorischer Werte für die nationale Bewertung**
- (1) Regulatorische Werte anderer internationaler oder nationaler Institutionen in der EU sind in der jeweils aktuell publizierten Form**
- a. im Begründungsdokument zu berichten,
 - b. im Hinblick auf die dort verwendete Literatur, soweit verfügbar, auszuwerten,
 - c. im Hinblick auf die Schlüsselstudien, den herangezogenen SRE, den ERB-Verlauf, den angenommenen MoA und die Risikoquantifizierung vergleichend zu berichten und zu diskutieren.
- (2) Handelt es sich um sozioökonomisch basierte europäische regulatorische Werte, so sind diese insofern zu berichten und zu diskutieren, als dies gesundheitsbasierte oder risikobasierte Aspekte betrifft.**
- (3) Das nach ERB-Methodik errechnete Risiko ist auch für solche anderen Werte zu errechnen und zu diskutieren, die nach abweichender Methodik (ggf. nach sozioökonomischen Maßstäben) etabliert wurden.**

7 Anforderungen an Dokumentation

Mit dem ERB-Leitfaden soll bei der Ableitung regulatorischer Eckpunkte für den Umgang mit krebserzeugenden Stoffen am Arbeitsplatz ein transparentes Vorgehen sichergestellt werden und die Möglichkeit einer Überprüfung, Kritik, Ergänzung und Aktualisierung gewährleistet sein. Kapitel 7 konkretisiert die resultierenden Dokumentationsanforderungen für Ableitungen von Exposition-Risiko-Beziehungen und AGW* einschließlich der Anforderungen an begleitende Informationen.

7.1 Begründungsdokumente

- (1) Es sind öffentlich zugängliche Begründungsdokumente für die Ableitung von stoffbezogenen Exposition-Risiko-Beziehungen, Risikokonzentrationen einschließlich Grenzwerten für kanzerogene Substanzen und begleitende regulatorisch relevante Eckpunkte (z.B. Ableitung von AGW-analogen Werten) zu erstellen. Die Begründungsdokumente sollen sich in ihrem Aufbau und ihrem Detaillierungsgrad an der in ergänzenden Materialien zu diesem Leitfaden verfügbaren Mustervorlage orientieren.**
- (2) Für folgende Themen ist eine sorgfältige Dokumentation der Datenlage und deren Bewertung (Umgang mit den berichteten Daten) im ERB-Begründungsdokument unverzichtbar:**
 - (a) Verwendete Datenbanken und Suchstrategie bei der Literatur-/Datenrecherche (siehe Kapitel 2; Dokumentation nach 7.4)**
 - (b) Studienqualität bei den bewertungsrelevanten Studien (siehe Kapitel 2; Dokumentation nach 7.5)**
 - (c) Wahl des SRE einschließlich der hierfür maßgeblichen Studie(n) und ggf. der Abwägung zwischen mehreren potenziellen Schlüsselstudien (siehe Kapitel 3),**
 - (d) Abwägung zwischen Human- und tierexperimentellen Bewertungsansätzen und Diskussion der Kompatibilität und der Unsicherheiten, soweit relevant (siehe 3.3),**
 - (e) Begründung des Abwägungsergebnisses zum vorherrschenden Wirkprinzip und zum Extrapolationsprinzip (siehe Kapitel 3),**
 - (f) Abweichen von Standardwerten oder vom Standardvorgehen bei ausdrücklicher Aufforderung zur Begründung in diesem Leitfaden (siehe ausführlicher hierzu 7.3),**
 - (g) Darstellung der mathematischen Berechnungen, wo zutreffend: z.B. für BMDL-Berechnung (siehe auch 3.2.4 (6)), andere Modellierungen im beobachteten Bereich, HEC-Berechnung, SRE, ERB-Verlauf, Toleranz- und Akzeptanzrisiko, AGW-analog, Knickstelle, AGW*. Diese Anforderung trifft auch zu auf selbst erstellte statistische**

Berechnungen (wie selbst durchgeführte Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen oder Tests im Rahmen von Trendberechnungen etc.).

Details solcher Berechnungen nach g) sind in der Regel in ANHÄNGEN zum ERB-Begründungsdokument verfügbar zu machen.

(h) Vergleich zwischen dem Risiko für krebserzeugende Wirkungen und nicht-kanzerogener Wirkstärke.

(i) Begründung, wenn keine ERB bzw. kein AGW* quantifiziert werden kann (siehe 3.3).

- (3) Für bestimmte methodische Schritte des Ableitungsverfahrens kann nicht immer ein regelbasiertes Vorgehen im Leitfaden angeboten werden. In diesen Fällen ist es wichtig, die gewählte Vorgehensweise im Einzelfall (auch ohne Referenz auf ein regelbasiertes Vorgehen) zu begründen.**

So ist zum Beispiel bisher keine generalisierbare Methode der Berücksichtigung mechanistischer In-vitro- oder In-silico-Daten verfügbar (siehe 4.1 (9)). Eine datenbasierte Extrapolation nach 5.3.4 (1) erfolgt bisher nicht nach näher beschreibbaren Regeln. Eine geeignetes HEC-Berechnungsverfahren für Stäube, die im Tracheobronchialbereich zu Tumoren führen, wird bisher nicht empfohlen (siehe 3.2.6.3 (6)). In solchen Fällen ist es dann erforderlich, das Vorgehen im Einzelfall nachvollziehbar zu begründen und zu dokumentieren.

- (4) Es ist ein Abschnitt „schlussfolgernde Zusammenfassung“ (siehe Mustervorlage; dort Abschnitt 9) als eigenständiges Kapitel der Begründung so zu gestalten, dass dieser Abschnitt ohne Lektüre des Hauptteils auch als Zusammenfassung genutzt und verstanden werden kann.**
- (5) Begründungsdokumente für eine ERB-Ableitung können auch dann hilfreich sein, wenn diese ERB schließlich nicht zur maßgeblichen Grundlage regulatorischer Maßnahmen wird (z.B. bei Krebsverdachtstoffen, wo in der Regel keine Exposition-Risiko-Beziehungen etabliert werden oder bei Stoffen, bei denen – z.B. aus Harmonisierungsgründen – schließlich andere Kriterien für die regulatorische Handhabe gewählt werden). In diesen Fällen dient ein solches ERB-Begründungsdokument der Hintergrundinformation.**

7.2 Eingrenzung der Dokumentationspflichten bei ERB-Begründungsdokumenten

- (1) Das Begründungsdokument für eine Exposition-Risiko-Beziehung stellt keine erschöpfende toxikologische und epidemiologische Stoff-Monographie und -bewertung dar, sondern betrifft gezielt den quantitativen Zusammenhang zwischen Expositionshöhe und Tumorraten (ERB) bzw. den AGW* oder andere toxische Wirkungen (AGW-analoger Wert). Insofern besteht kein Vollständigkeitsanspruch bezüglich darüberhinausgehender Dokumentation toxikologischer Daten zum betrachteten Stoff. Die Mindestdokumentationsanforderungen an ein ERB-Begründungsdokument nach 7.1 (2) sind**

jedoch in jedem Fall zu gewährleisten.

- (2) **Begründungsdokumente können in ihrem methodischen Vorgehen auf diesen Leitfaden verweisen, so dass z.B. Standardfaktoren oder methodische Einzelschritte bei Übereinstimmung mit den Angaben in diesem Leitfaden nicht in jedem Einzelfall begründet werden müssen. Sofern nicht ohne weiteres verständlich, sollte der Verweis auf die Methodik des Leitfadens jedoch explizit erfolgen.**

Ein Leitfadenverweis in folgender Form reicht zum Beispiel aus: „Die Verkürzung der Expositionsdauer wurde entsprechend den Regeln des ERB-Leitfadens, Version 2022, 3.2.6.5, berücksichtigt“.

- (3) **Soweit Begründungen auf veröffentlichten Daten beruhen und in der zitierten Quelle alle erforderlichen Angaben im Sinne dieses Leitfadens enthalten sind, ist im begründeten Ausnahmefall ein eindeutiges Zitat der Quelle zur Beschreibung der Datenbasis einer Risikoquantifizierung ausreichend.**

Ein solcher begründeter Ausnahmefall kann z.B. vorliegen, wenn eine ausreichend umfangreiche Dokumentation einer aktuellen Datenbasis erforderlich wäre, die anderswo in angemessener Aufbereitung bereits vorgestellt und öffentlich verfügbar ist. Sofern jedoch eine knappe Dokumentation möglich ist und die diesbezüglichen Daten für die ERB-Ableitung hohe Relevanz besitzen, sollte aus Transparenzgründen eine Redundanz zur zitierten Quelle in Kauf genommen werden.

- (4) **Soweit Begründungen auf unveröffentlichten Studien beruhen, müssen die zur Bewertung dieser Studien erforderlichen Daten im ERB-Begründungsdokument referiert werden. Ein Verweis auf eine unveröffentlichte Studie ohne diese Daten ist unzureichend (siehe 7.6 (1)).**

- (5) **Ein Verweis auf publizierte Risikoquantifizierungen durch Dritte und die dort erfolgte Begründung ist als Begründung für das eigene Vorgehen nur dann ausreichend, wenn die zitierte Referenz den Anforderungen dieses Leitfadens in Methodik und Transparenz entspricht.**

7.3 Umgang mit Standardwerten und Standardvorgehen

- (1) **Ein Abweichen vom Standardwert (Defaultwert), wie er gemäß Leitfaden „in der Regel“ anzuwenden ist, ist zu begründen. Die Begründung ist zu dokumentieren (siehe 7.1 (2) f).**

Ein Standardwert ersetzt Nichtwissen durch eine Konvention, die ihrerseits statistisch begründet sein kann oder die auch nur eine in der Größenordnung als plausibel erachtete Setzung darstellt (siehe 1.6).

Von solchen Konventionen kann nicht allein durch Verweis auf das Nichtwissen, die nur statistische Begründung (Unsicherheitsniveau, Schutzniveau) oder eine generell für fraglich erachtete Plausibilität abgewichen werden. Stattdessen ist es erforderlich, dass einzelne bei der Festlegung des Standards herangezogene Annahmen im konkreten Fall ausdrücklich nicht oder nur in unzureichendem Ausmaß zutreffen. Es ist also immer zusätzliches und/oder abweichendes Wissen gegenüber den

Annahmen für den Standard erforderlich, um das Abweichen zu rechtfertigen. Dieses zusätzliche oder abweichende Wissen ist zu dokumentieren. Minimale Abweichungen im Informationshintergrund sind meist kein ausreichender Grund, vom Standard abzuweichen. Abweichungen können sowohl „nach oben“ oder „nach unten“ begründbar sein.

- (2) Abweichen vom Standardvorgehen, d. h. vom „in der Regel“ vorgesehenen Procedere nach Leitfaden ist grundsätzlich ebenfalls möglich. Dieses Abweichen ist dann zu begründen und zu dokumentieren. Dabei ist darzulegen, welche speziellen Bedingungen im Einzelfall vom Standardfall abweichen, so dass ein abweichendes Vorgehen gewählt wird.**

Der Leitfaden nennt explizit mehrere Bedingungen für Situationen, in denen ein Abweichen vom Standardprocedere mit Begründung möglich ist, z.B.

- Nichtberücksichtigung von qualifizierten Datensätzen, obwohl diese den Kriterien für Schlüsselstudien genügen (siehe 3.1.1 (3)),*
- Verwendung eines anderen Dosismaßes als das der kumulativen Exposition in der Epidemiologie (siehe 3.1.4 (1)),*
- Verwendung anderer Software als die PROAST-Benchmark-Modellierungs-Software bzw. die Benchmark Dose Software der U.S.EPA (siehe 3.2.4 (1)).*
- Abweichen von der Standardannahme gleicher Empfindlichkeit von Tier und Mensch beim Einzelstoff (siehe 3.2.6.1 (1)),*

7.4 Dokumentation der Recherche und der Auswahl der Daten

- (1) Eine umfassende Dokumentation der Datenrecherche, wie sie nach 2.1 durchzuführen ist, enthält folgende Informationen im Begründungsdokument:**

- Datenbanken und weitere Quellen, in denen nach relevanter Literatur gesucht worden ist,**
- Verwendete Suchstrings und -filter, Datum der Literatursuche je Datenbank**
- Abgrenzung des Publikationszeitraums für die Recherche und ggf. Begründung**
- Anzahl gefundener Artikel**
- Anzahl der Artikel, die nach Durchsicht von Titel und Abstract als potentiell relevant eingestuft wurden und deren Volltexte durchgesehen wurden**
- Ggf. Liste der ausgeschlossenen Studien (mindestens Referenz und Grund für Ausschluss)**
- Liste der Studien, die in die weitere Betrachtung eingeschlossen wurden (mindestens Referenz und Studiendesign).**
- Bei größerer Anzahl identifizierter Studien (Link zu Template) ist ein**

Flow-Chart zu empfehlen

Bei der Literaturrecherche zeigt sich meist im ersten Schritt, dass es Artikel gibt, die direkt aussortiert werden können, da offensichtlich erkennbar ist, dass sie nicht geeignet sind (z. B. Leserbrief, oder am Abstract falsches Thema erkennbar). Diese müssen nicht dokumentiert werden. Die im nächsten Schritt ausgeschlossenen Studien sollten in einer Tabelle im Anhang mit einer kurzen Begründung für den Ausschluss erfasst werden. Das betrifft z. B. Studien, die thematisch passend sind, aber methodisch z. B. aufgrund des Studiendesigns oder fehlender quantitativer Expositionserhebung für eine ERB-Ableitung nicht geeignet sind. Die Studien, die danach übrigbleiben, werden in einer Liste erfasst sowie in den ERB-Dokumentationen beschrieben.

Die differenzierte Dokumentation der Recherchequalität erfolgt im ANHANG zum Begründungsdokument.

Literatur: Page et al. (2021) und PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (o.J.)

- (2) **Im Einzelfall kann es gerechtfertigt sein, den Dokumentationsumfang gegenüber dem oben skizzierten Umfang (siehe 7.4 (1)) zu reduzieren; dies kann z.B. aus einem reduzierten Rechercheumfang resultieren (siehe 2.1 (6)). Das ERB-Begründungsdokument einer stoffspezifischen ERB-Ableitung enthält *im Allgemeinen Teil* i) eine zusammenfassende Charakterisierung des Rechercheumfangs nach 2.1 und ii) des Detaillierungsgrads, wie im konkreten Fall anlassbezogen vorgegangen wird, sowie iii) welche Dokumentationsanforderungen anlassbezogen – in Abgrenzung zu einer umfassenden Dokumentation nach 7.4 (1) - im vorliegenden ERB-Begründungsdokument zu Grunde gelegt wurden. Aus diesem Text soll erkenntlich sein, warum ggf. und in welchen Aspekten im Einzelfall die Datenrecherche und/oder deren Dokumentation eingegrenzt wurde.**

Der Grund für eine weniger umfassende Recherche kann z.B. darin liegen, dass in einer Aktualisierung einer ERB nur gezielt bestimmte neue Studien ergänzend auszuwerten sind oder dass es nur gewünscht ist, eine DFG-Begründung ohne erweiterte Datenrecherche für ein ERB-Begründungsdokument angepasst zu übernehmen. Auf den Grundsatz in 7.2 (1) „Die Ableitung einer Exposition-Risiko-Beziehung und das zugehörige Begründungsdokument stellen keine erschöpfende toxikologische und epidemiologische Stoff- Monographie und - Bewertung dar“ ist ggf. zu verweisen. Der Unterausschuss Gefahrstoffbewertung des AGS gibt im Einzelfall vor, welche Differenzierung in Datenrecherche und Dokumentation vorzusehen ist.

7.5 Dokumentation der Studienqualität

- (1) **Die Studienqualität der verwendeten Schlüsselstudien ist nach den Grundsätzen des Kapitel 2 sicherzustellen. Der zu dokumentierende Qualitätsausweis erfolgt in der Regel qualitativ (nicht anhand von formalisierten Kriterien, wie z.B. Klimisch-Scores; siehe Kapitel 2) und**

wird im ERB-Begründungsdokument direkt bei dem Datenbericht zur jeweiligen Studie vermerkt, sofern die Studienqualität bei der anschließenden Bewertung (z.B. Auswahl des SRE; Auswahl des MoA) maßgebliche Bedeutung erhält. Bei der anschließenden Bewertung ist die Berücksichtigung der Datenqualität explizit zu bestätigen und – wenn z.B. eine unzureichende Studienqualität in Kauf genommen wird – hinsichtlich Unsicherheit abwägend zu diskutieren (siehe 2.2, 3.1, 3.3).

7.6 Unveröffentlichte Studien, Autorenschaft und Fördermittel

- (1) Unveröffentlichte Studien können dann für eine ERB-Ableitung herangezogen werden, wenn a) die zum Verständnis der Ergebnisse erforderlichen Details bekannt und im ERB-Begründungsdokument publiziert werden, b) ggf. durch Einsichtnahme die qualitative Eignung der Daten und Ergebnisse absicherbar ist. Details des Umgangs mit vertraulichen Unterlagen und der Gewährleistung der erforderlichen Transparenz sind nicht Gegenstand dieses Leitfadens.**
- (2) Daten aus einem REACH-Registrierungsdossier werden wie veröffentlichte Daten gehandhabt, wenn a) die zum Verständnis der Ergebnisse erforderlichen Details im Registrierungsdokument ausgewiesen sind, b) eine ausreichende Datenqualität (Klimisch-Score 1 oder 2) im Registrierungsdokument angegeben ist, c) sich aus anderen Quellen (insbesondere publizierten weiteren Daten) keine begründeten Zweifel an der Zuverlässigkeit der Ergebnisse ergeben. Falls für eine solche Studie notwendige detaillierte Informationen nicht vorliegen, sollten die Daten nur als ergänzende Information in die Bewertung eingehen. (siehe 2.1 (4)).**

Glossar und Abkürzungsverzeichnis

Added Risk:

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

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

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

$P(x)$: Lebenszeitrisiko der Exponierten

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

Das Added Risk ist eine Alternative zur Berechnung des Zusatzrisikos in Form des Extra risk (siehe dort).

AGS:

Abkürzung für „Ausschuss für Gefahrstoffe“.

AGW:

Abkürzung für „Arbeitsplatzgrenzwert“ (siehe dort).

AGW-analoger Wert:

Ein AGW-analoger Wert ist die Expositionshöhe im Standardexpositionsszenario (siehe dort), die der niedrigsten bekannten Wirkschwelle für nicht-kanzerogene Effekte eines krebserzeugenden Stoffes entspricht. AGW-analoge Werte werden nach der Methodik für AGW (BekGS 901) abgeleitet. Zur weiteren Spezifizierung des Begriffs siehe auch ERB-Leitfaden, 6.1.

Ein AGW-analoger Wert ist nicht mit einem AGW zu verwechseln (siehe dort).*

AGW*:

Für nicht-gentoxische Kanzerogene kann in der Regel ein gesundheitsbasierter Schwellenwert (Schwellenwert mit Grenzwertcharakter: AGW) abgeleitet werden. Ein solcher AGW* kann auf der Basis von Daten zu Vorläufereffekten, die mechanistisch der Krebsentstehung vorangehen (Vorgehen siehe ERB-Leitfaden, 5.3.1), oder von Tumordaten (Vorgehen siehe ERB-Leitfaden, 5.3.2) erfolgen.*

Akaike Information Criterion (AIC):

Statistik-basiertes Informationskriterium zur Modellauswahl unter Berücksichtigung von Anpassungsgüte und Modellkomplexität zur Beschreibung der relativen Anpassungsgüte von Kurvenmodellierungen. In der Regel ergeben besser angepasste Kurven niedrigere AIC-Werte.

Wichtiger Test im Benchmark-Verfahren (siehe dort).

Akzeptanzkonzentration (AK):

Die Akzeptanzkonzentration ist eine nach den Regeln des Leitfadens zur ERB-Ableitung ermittelte, stoffspezifische Größe. Sie ist die Konzentration eines Stoffes in der Luft am Arbeitsplatz, die bei 40jähriger arbeitstäglichem Exposition mit dem Akzeptanzrisiko assoziiert ist. Bei Einhaltung wird das Risiko einer Krebserkrankung als niedrig und akzeptabel angesehen.

Akzeptanzrisiko:

Das Akzeptanzrisiko ist eine stoffübergreifende Größe, der ein niedriges verbleibendes Krebsrisiko zugeordnet wird. Dieses ist in der TRGS 910 quantifiziert.

Allometrisches Scaling:

Element der Interspeziesextrapolation (siehe dort) von Versuchstieren auf den Menschen. Unter Allometrie versteht man die Korrelation verschiedener biologischer Parameter mit der Körpergröße. Beim allometrischen Scaling wird rechnerisch berücksichtigt, dass äquipotente Konzentrationen in den Aufnahmemedien (Luft, Trinkwasser, Nahrung) zu numerischen Unterschieden zwischen Spezies unterschiedlicher Körpergröße bei den entsprechenden Dosisangaben mit Bezug auf das Körpergewicht (als mg/kg KG/Tag) führen. 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). Zur Interspeziesextrapolation mittels Allometrischem Scaling wird die im Tierexperiment applizierte Dosis (Einheit: mg pro kg Körpergewicht und Tag; mg/ (kg x d)) in eine humanäquivalente Dosis durch Multiplikation des allometrischen Skalierungsfaktors (ASF) umgerechnet. Zur weiteren Spezifizierung des Begriffs siehe auch ERB-Leitfaden, 3.2.6.

Alveolengängiger Staub (A-Staub):

Unter alveolengängigem Staub oder der alveolengängigen Fraktion eines Staubes (A-Staub) wird der feine Anteil des einatembaren Staubs (siehe 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.

Äquivalenzwert:

Der Äquivalenzwert ist diejenige Konzentration eines krebserzeugenden Arbeitsstoffes beziehungsweise seines Metaboliten im biologischen Material (Blut oder Urin), die sich bei einer ausschließlich inhalativen Exposition in Höhe des verbindlichen Beurteilungsmaßstabs einstellen würde.

Area under the Curve (AUC):

*Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im Blut (Einheit: Masse / Volumen * Zeit). Die AUC beschreibt die systemische Bioverfügbarkeit eines Stoffes. Sie wird durch Messung der Blutkonzentration in definierten Zeitintervallen nach Verabreichung des Stoffes ermittelt und setzt sich aus Resorption und Ausscheidung des Stoffes zusammen.*

Arbeitsplatzgrenzwert (AGW):

Der Arbeitsplatzgrenzwert ist ein verbindlicher Beurteilungsmaßstab 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 (§ 2 Absatz 8 GefStoffV).

A-Staub:

Abkürzung für „Alveolengängiger Staub“ (siehe dort).

ASF:

Abkürzung für „Allometrischer Skalierungsfaktor“ (siehe Allometrisches Skalierung).

AUC:

Abkürzung für „Area under the Curve“ (siehe dort).

BekGS:

Abkürzung für „Bekanntmachung zu Gefahrstoffen“

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.

Im vorliegenden Fall wird das Benchmark-Verfahren insbesondere zur Modellierung von Tumorinzidenzdaten im beobachteten Bereich verwendet, kann aber auch zur Beschreibung des Dosis-Wirkungs-Zusammenhangs bei nicht-kanzerogenen Effekten genutzt werden (Vorgehensweise hierzu im Leitfaden nicht differenziert beschrieben).

Das Benchmark-Verfahren ist insbesondere ein Instrument zur Ermittlung eines Startpunkt Risikoextrapolation (siehe 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 BMD₁₀ wäre z.B. diejenige Dosis, die im Falle von quantalen Daten mit einer

mittleren Wahrscheinlichkeit zu einer Erhöhung um 10 % (gegenüber der Kontrolle) führt. Die Sicherheit der Abschätzung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung wird durch Angabe eines Vertrauensbereichs quantifiziert. Die Untergrenze des 90-%-Vertrauensbereichs der BMD wird als „Benchmark Dose Lower Bound“ (BMDL) bezeichnet. Zur weiteren Spezifizierung des Benchmark-Verfahrens siehe auch ERB-Leitfaden, 3.2.4.

Wird die BMDL nach Extrapolation auf den Menschen aus Tierversuchsdaten nach Transformation auf das Standardexpositionsszenario errechnet, wird sie als „humanäquivalente Benchmarkdosis“ (hBMDL) bezeichnet. Bei einer BMDL auf Basis von Humandaten wird diese nicht als hBMDL bezeichnet.

Bias:

Unter dem Begriff Bias versteht man in der Epidemiologie eine Verzerrung der Assoziation zwischen Exposition und Effekt durch einen systematischen Fehler bei der Erhebung oder Auswertung der Daten.

BMD, BMDL, BMR:

Abkürzungen für „Benchmark Dose“, bzw. „Benchmark Dose Lower Bound“, bzw. „Benchmark Response“ (siehe „Benchmark-Verfahren“).

Confounder:

Störvariable, die sowohl mit der eigentlich untersuchten Exposition als auch mit dem untersuchten Effekt assoziiert ist. Confounding bedeutet, dass das Ausmaß der Assoziation zwischen der untersuchten Exposition und dem Effekt (zumindest teilweise) auf dem Confounder beruht.

Default:

Siehe „Standard“.

Direkte Gentoxizität:

Siehe „Gentoxizität“.

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).

Grundsätzlich können folgende Verläufe der Dosis-Wirkungs-Beziehung unterschieden werden:

- **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 Dosis-schritte im Niedrigdosisbereich bewirken einen relativ großen Anstieg z. B. der Tumorrates, während es im höheren Dosisbereich nur noch zu einer geringen Zunahme der Tumorrates 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.

EC*:

Abkürzung für spezielle „exposure concentration“. Hilfsgröße, die im Rahmen einer ERB-Ableitung bei sublinearer Extrapolation (siehe Dosis-Wirkungs-Beziehung) ohne bekannte Knickstelle (siehe dort) zur Approximation einer Hockeystick-Funktion herangezogen wird. Zur weiteren Spezifizierung des Begriffs siehe ERB-Leitfaden, 5.2 (3).

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 $< 5 \mu\text{m}$) 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, siehe dort).

ELR:

Abkürzung für „Exzess-Lebenszeitrisiko“.

Epigenetik, epigenetische Veränderungen:

Alle meiotisch und mitotisch vererbaren Veränderungen der Struktur des Chromatins, die nicht in der DNA-Sequenz selbst codiert sind, sowie daraus resultierende Veränderungen der Genexpression (siehe ERB-Leitfaden, 4).

Epigenomics

Siehe Definition für „OMICs“.

ERB:

Abkürzung für „Exposition-Risiko-Beziehung“ (siehe dort).

E-Staub:

Abkürzung für „Einatembare Staub“ (siehe dort).

Exposition-Risiko-Beziehung (ERB):

Die Exposition-Risiko-Beziehung (ERB) eines krebserzeugenden Gefahrstoffes beschreibt den Zusammenhang zwischen der Stoffkonzentration (inhalative Aufnahme) und der statistischen Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Krebserkrankung. Wenn sich für krebserzeugende Wirkungen kein Schwellenwert bestimmen lässt, wird oftmals aus experimentellen oder epidemiologischen Studien eine ERB abgeleitet. Sie beinhaltet die Extrapolation in den Niedrigrisikobereich. Bezugszeitraum für das Risiko ist die gesamte Lebenszeit (Lebenszeitrisiko). Hierbei wird eine kontinuierliche arbeitstägliche Exposition von acht Stunden und eine Wochenarbeitszeit von 40 Stunden über 40 Jahre zugrunde gelegt. Zur näheren Erläuterung vgl. ERB-Leitfaden, 1.3.

Extrapolationsfaktor/Sicherheitsfaktor:

Extrapolationsfaktoren werden als Standard (siehe dort) festgelegt, um bei fehlenden substanzspezifischen Daten diese durch solche zu ersetzen, die nach statistischer Auswertung von Informationen zu anderen, besser untersuchten Stoffen erwartet werden. Bei der Risikoabschätzung geht man von vorliegenden toxikologischen oder epidemiologischen Daten aus und extrapoliert auf einen experimentell nicht ermittelten bzw. nicht in Beobachtungsdaten eingeschlossenen Erwartungswert.

Die Berücksichtigung darüberhinausgehender, sich möglicherweise quantitativ auswirkender eher qualitativer Aspekte von stoffspezifischen Unsicherheiten (Datengüte, Schwere des Effekts, Verdachtsmomente) erfolgt, um nach dem Vorsorgeprinzip auch vor unbekanntem oder wissenschaftlich/empirisch nicht quantifizierbaren Risiken zu schützen. Ein hierfür eingesetzter Faktor wird als Sicherheitsfaktor bezeichnet.

Extrapolationsfaktoren und Sicherheitsfaktoren werden z.B. bei der Abschätzung einer Wirkschwelle bei Schwellenwertkanzerogenen eingesetzt (siehe ERB-Leitfaden, 5.3.5).

Extra Risk (ER):

Maß für zusätzliches substanzbedingtes Tumorrisiko unter Berücksichtigung der Hintergrundinzidenz:

$$ER = [P(\text{exponiert}) - P(\text{unexponiert})] : [1 - P(\text{unexponiert})].$$

Exzess-Lebenszeitrisiko

Differenz aus Lebenszeitrisiko Exponierter und Lebenszeitrisiko Nichtexponierter.

Exzess-Risiko:

Differenz aus Risiko Exponierter und Risiko Nichtexponierter; üblicherweise als Exzess-Lebenszeitrisiko (siehe dort) zu verstehen, wenn nicht spezifiziert.

Gentoxizität:

Induktion von strukturellen Veränderungen des genetischen Materials (DNA) oder von Veränderungen der Chromosomenzahl einer Zelle. Gentoxische Veränderungen sind nicht notwendigerweise vererbbar (siehe Mutagenität).

Man unterscheidet

- **direkt gentoxisch** wirkende Substanzen: Ausgangsstoff und/oder Stoffwechselprodukt(e) reagieren unmittelbar mit der DNA und können so die genetische Information verändern;
- **indirekt gentoxisch** wirkende Substanzen: Induktion von genetischen Schäden ohne unmittelbare Wechselwirkung der wirkenden Substanz mit der DNA durch sekundär ausgelöste Effekte. Beispiele sind oxidative Schädigung durch entstehende reaktive Sauerstoffspezies oder Störung der DNA-Reparatur.

Die teilweise synonym interpretierten Begriffe „primäre Gentoxizität“ und „sekundäre Gentoxizität“ werden in diesem Leitfaden nicht als eigenständige Termini verwendet, da sie in der Fachliteratur unterschiedlich verstanden werden und da die oben vorgesehene Terminologie nach „direkt“, „indirekt“ eine ausreichende Differenzierung von Gentoxizität ermöglicht.

HEC:

Englische Abkürzung für „humanäquivalente Konzentration“. Im Kontext dieses Leitfadens geht es darum, dass bei der Interspeziesextrapolation (siehe dort) für lokal wirksame (speziell: im unteren Respirationstrakt deponierte) Stoffe, die im Inhalationsversuch am Versuchstier ermittelten Effektkonzentrationen auf die Verhältnisse beim Menschen umgerechnet werden müssen, woraus eine zu der im Tierversuch eingesetzte (human-)äquivalente Konzentration resultiert. Zur weiteren Spezifizierung des Begriffs siehe ERB-Leitfaden, 3.2.6.3.

hT25:

Abkürzung für „humanäquivalente T25“ (siehe T25-Verfahren).

hBMD/hBMDL:

Abkürzung für „humanäquivalente Benchmarkdosis“ bzw. „humanäquivalente Benchmark Dose Lower Bound“ (siehe Benchmark-Verfahren).

ICD:

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

Indirekte Gentoxizität:

Siehe „Gentoxizität“

Interspeziesextrapolation:

Umrechnung von tierexperimentell erhaltenen Ergebnissen auf die Verhältnisse beim Menschen mittels Extrapolationsfaktoren (siehe dort) und bei lokalen Wirkungen mittels HEC-Berechnung (siehe dort). Zur weiteren Spezifizierung des Begriffs siehe ERB-Leitfaden, 3.2.6 und BekGS 901.

Intraspeziesextrapolation:

Rechnerische Berücksichtigung von Empfindlichkeitsunterschieden innerhalb der menschlichen Bevölkerung bei der Risikoabschätzung mittels Extrapolationsfaktoren (siehe dort). Wird im Rahmen des ERB-Konzepts nur für nicht-karzinogene Effekte (für AGW-analog (siehe dort), Vorläufereffekte (siehe dort), Knickstelle (siehe dort)) eingesetzt und bei Schwellenwertkarzinogenen bei der AGW-Berechnung (siehe dort). Zur weiteren Spezifizierung des Begriffs siehe ERB-Leitfaden, 5.3.2 und BekGS 901.*

Inzidenz:

Anzahl der Neuerkrankungen bezogen auf einen definierten Zeitraum (meistens ein Jahr) und eine definierte Population.

Job-Exposure-Matrix (JEM):

Instrument zur Bewertung der Exposition gegenüber berufsbedingten Expositionen in epidemiologischen Studien.

Klimisch-Score:

Klimisch et al. (1997) haben ein System zur systematischen Beurteilung der Qualität toxikologischer und ökotoxikologischer Daten für die Gefahren- und Risikoabschätzung entwickelt. Das System wurde auch für die Anwendung bei Humandaten adaptiert (Money et al., 2013). Hinsichtlich Zuverlässigkeit werden die Daten in vier Kategorien eingeteilt: 1 = ohne Einschränkungen zuverlässig; 2 = mit Einschränkungen zuverlässig; 3 = nicht zuverlässig, 4 = nicht bestimmbar. Klimisch-Scores werden in der IUCLID-Software zu gefahrenbezogenen Eigenschaften von chemischen Stoffen im Rahmen von REACH und CLP abgefragt.

Knickstelle:

Bei der Extrapolation einer ERB in den Niedrigrisikobereich wird eine sublineare Exposition-Risiko-Beziehung (siehe Dosis-Wirkungs-Beziehung) durch eine Hockeystickfunktion approximiert, wobei der flache Teil an der Knickstelle in den steilen Teil des Hockeysticks übergeht. Zur Modellierung einer Hockeystickfunktion mit Knickstelle siehe ERB-Leitfaden, 5.2.

Konfidenz-Intervall:

Wertebereich, in dem man den interessierenden Parameter einer Grundgesamtheit mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit erwartet.

Kurzzeitwertkonzentration (KZW):

Kurzzeitwertkonzentrationen sind kurzzeitig zulässige Höchstwerte für Überschreitungen einer Toleranzkonzentration (TK) oder eines Arbeitsplatzgrenzwerts (AGW) (bei Einhaltung des Schichtmittelwerts) und werden durch die Multiplikation der TK bzw. des AGW mit dem Überschreitungsfaktor (ÜF) berechnet (siehe ERB-Leitfaden, 6.4).

Kurzzeitwertphase:

Eine Kurzzeitwertphase ist ein Zeitraum, in dem die Luftkonzentration über eine Toleranzkonzentration oder einen Arbeitsplatzgrenzwert hinaus erhöht ist (siehe ERB-Leitfaden, 6.4).

LMS:

Abkürzung für „Linearized Multistage“ (Extrapolationsprinzip).

LNT:

Abkürzung für „Linear to Threshold“ (Extrapolationsprinzip).

Lowest-Observed-Adverse-Effect Concentration/Level (LOAEC/LOAEL):

Niedrigste Expositionskonzentration/Dosis eines Stoffs, bei der nachteilige Wirkungen auf eine exponierte Versuchsgruppe einer Studie beobachtet werden.

Maximal tolerierbare Dosis (MTD):

Höchste Dosis im Tierexperiment, bei der keine gravierenden toxischen Effekte allgemeiner Art auftreten. Entsprechend den Kriterien der maximal tolerierbaren Dosis (MTD) 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. 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.

Metabolomics:

Siehe Definition für „OMICs“.

Mode of Action (MoA):

Der Begriff "Mode of action" (deutsch Wirkmechanismus) bezeichnet eine Folge von (Schlüssel-)Ereignissen, die einen beobachteten Effekt (im Leitfaden: Kanzerogenität) erklären können. Bei der ERB-Ableitung spielt hinsichtlich des MoA die Frage eine wichtige Rolle, ob der dominierende Wirkmechanismus der Krebsentstehung als direkt genotoxisch, indirekt genotoxisch oder nicht genotoxisch einzuordnen ist.

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 Nagerspezies und Mensch abgeschätzt werden können. Es wird verwendet zur Berechnung der sog. humanäquivalenten Partikelkonzentration (siehe HEC) aus Ergebnissen von Tierversuchen mit inhalativer Partikel-Exposition. Zur weiteren Spezifizierung des Begriffs siehe ERB-Leitfaden, 3.2.6.3.

Multistage-Verfahren, linearisiertes:

Risikoschätzverfahren, das lange Zeit von der U.S.EPA propagiert wurde. Die zugrundeliegende mathematische Modellfunktion (Multistage-Modell) beschreibt einen Mehrstufenprozess, der zur Ausbildung von klinisch manifesten Tumoren vorausgesetzt wird. Sie dient zur Modellierung der Dosis-Wirkungs-Beziehung (siehe 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:

Induktion von dauerhaften, auf Tochterzellen übertragbaren (vererbaren) Änderungen der Menge oder der Struktur des genetischen Materials (DNA) von Zellen.

No-Adverse-Effect Concentration/Level (NAEC/NAEL):

Abgeschätzter Wert für ein(e) NOAEC/NOAEL, wenn diese in einer Studie nicht bestimmbar ist. Basis für die Abschätzung kann beispielsweise ein(e) experimentell bestimmte LOAEC/LOAEL sein.

No-Observed-Adverse-Effect Concentration/Level (NOAEC/NOAEL):

Höchste Expositionskonzentration/Dosis eines Stoffs, bei der noch keine nachteiligen Wirkungen auf eine exponierte Versuchsgruppe einer Studie beobachtet werden.

Nominales (Zusatz-)Risiko:

Im ERB-Leitfaden wird ein nominales Zusatzkrebsrisiko ausgewiesen. Der Begriff „Zusatz“- verweist auf ein über die Hintergrundbelastung

hinausgehendes Krebsrisiko (siehe Exzess-Risiko). Der Begriff „nominell“ verweist darauf, dass sich die Risikoquantifizierung i) auf eine durchschnittlich empfindliche Person bezieht, ii) auf das Standardexpositionsszenario (siehe dort) bezieht und iii) die Anwendung der hier unterstellten Extrapolation in den Niedrigrisikobereich voraussetzt. Damit weicht das nominelle Zusatzrisiko oft vom realen zusätzlichen Krebsrisiko einer an einem spezifischen Arbeitsplatz exponierten Person ab.

Odds Ratio (OR):

Verhältniszahl aus zwei Chancen („Odds“). Maß dafür, um wie viel größer die Chance in der Gruppe mit Risikofaktor ist, zu erkranken, als in der Gruppe ohne Risikofaktor.

OMICs:

Kennzeichnet als Suffix Teilgebiete der Biologie, die sich mit der Analyse der Gesamtheiten bestimmter Makromoleküle (z.B. DNA, mRNA, Proteine) und deren Veränderung in Zellen und Geweben durch Fremdstoffeinfluss beschäftigen. Omics-Daten können eine tiefere Einsicht in die Veränderungen der funktionellen Aktivitäten biochemischer Signalwege und deren möglichen Beitrag zur Pathogenese liefern.

OMICs	Einzelelement	Analysierte Parameter
<i>Genomics</i>	<i>Gen</i>	<i>Einzelne Gene oder die Gesamtheit des genetischen Materials einer Zelle / eines Gewebes</i>
<i>Proteomics</i>	<i>Protein</i>	<i>Art und Menge einzelner oder der Gesamtheit der Proteine einer Zelle / eines Gewebes</i>
<i>Metabolomics</i>	<i>Metabolite</i>	<i>Einzelne oder die Gesamtheit der Stoffwechselprodukte/Metabolite einer Zelle / eines Gewebes</i>
<i>Transcriptomics</i>	<i>mRNA, Transkript</i>	<i>Art und Menge der einzelner oder der Gesamtheit der mRNA einer Zelle / eines Gewebes</i>
<i>Epigenomics</i>		<i>Veränderungen der reversiblen Modifikationen der zellulären DNA oder Histone</i>

OR:

Abkürzung für „Odds Ratio“ (siehe dort).

Point of departure (POD):

Aus Tierversuchsdaten ermittelter Ausgangspunkt für weitere Schritte der Risikoabschätzung vor Interspeziesextrapolation (siehe dort) und vor Anpassung an das Standardarbeitsplatzszenario (siehe dort). Zur Ermittlung

des POD wird das Benchmark-Verfahren (siehe dort) bevorzugt. Der Begriff des POD wird bisweilen abweichend auch mit abweichender Definition verwendet (siehe Startpunkt Risikoextrapolation). Zur weiteren Spezifizierung des Begriffs siehe ERB-Leitfaden, 3.2.3.

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 und ist in einem entsprechenden online-Tool implementiert (<https://r4eu.efsa.europa.eu/>). Beinhaltet einige Unterschiede in den Modellen und in Details der Modellierung gegenüber der BMDS Software der U.S.EPA. Zur weiteren Spezifizierung der Methodik siehe ERB-Leitfaden, 3.2.4.

Proteomics:

Siehe Definition für „OMICs“.

REACH:

Die REACH-Verordnung (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals - Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe), die 2007 in Kraft getreten ist, vereinheitlicht das EU-Chemikalienrecht und gilt unmittelbar in den Mitgliedstaaten.

Relatives Risiko:

Quotient zweier Risikomaße, z.B. der Inzidenz unter Exponierten und der Inzidenz unter nicht Exponierten.

Risikogrenzen:

Risikogrenzen (Akzeptanzrisiko und Toleranzrisiko) sind stoffübergreifende Größen. Sie werden zur Beurteilung der Exposition von krebserzeugenden Stoffen festgelegt, deren Wirkung nicht einem Schwellenwertmechanismus unterliegt. Es resultieren drei Bereiche:

- 1) *Grünbereich: niedriges, akzeptables Risiko (Exposition \leq Akzeptanzkonzentration).*
- 2) *Gelbbereich: mittleres Risiko (Akzeptanzkonzentration $<$ Exposition \leq Toleranzkonzentration).*
- 3) *Rotbereich: hohes, nicht tolerables Risiko (Exposition $>$ Toleranzkonzentration).*

Siehe auch TRGS 910.

Risikokonzentration:

Die Risikokonzentration stellt im vorliegenden Zusammenhang einen unter bestimmten Annahmen berechneten Konzentrationswert zu einem expositionsbedingten Lebenszeitkrebsrisiko im Szenario einer Exposition über das gesamte Arbeitsleben (Standardexpositionsszenario; (siehe dort)) dar. Das Lebenszeitrisiko 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 korrespondiert mit dem Exzess-Risiko (siehe dort) oder dem „Extra Risk“ (siehe dort).

RR:

Abkürzung für Relatives Risiko (siehe dort).

Schwellenwert:

Ein Schwellenwert wird im vorliegenden Zusammenhang bedeutungsgleich auch als toxikologische Wirkschwelle bezeichnet.

Ein Schwellenwert ist die Expositionshöhe, bei deren Einhaltung bestimmte akute oder chronische schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit im Allgemeinen nicht zu erwarten sind. Schädliche Wirkungen auf den Organismus durch die Aufnahme von gesundheitsgefährdenden Stoffen setzen oft erst bei Überschreitung einer bestimmten Expositionshöhe, dem Schwellenwert, ein. Für bestimmte Stoffe, deren krebserzeugende Wirkung einem Schwellenwertmechanismus unterliegen, können Arbeitsplatzgrenzwerte (AGW; siehe dort) abgeleitet werden. Zur vertieften Erläuterung des Begriffs „Schwelle“ unter Einschluss einer mathematischen Definition siehe ERB-Leitfaden, 5.3 (Einleitender Text).*

Sicherheitsfaktor:

Siehe „Extrapolationsfaktor/Sicherheitsfaktor“.

SIR:

Abkürzung für standardized incidence ratio (siehe dort), deutsch: Standardisiertes Inzidenzverhältnis.

SMR:

Abkürzung für standardized mortality ratio (siehe dort), deutsch: Standardisiertes Mortalitätsverhältnis.

SRE:

Abkürzung für: Startpunkt Risikoextrapolation (siehe dort).

Standard

Der Begriff Standard wird bedeutungsgleich mit dem Begriff Default

verwendet. Ein Standard (Default) ist eine Konvention oder, die bei Unwissen (in Ermangelung wissenschaftlich besser begründbarer spezifischer Informationen) in diesem Leitfaden als Vorgabe verwendet werden soll. Es kann sich um einen statistisch begründeten Wert (Standardwert, Defaultwert) oder um ein methodisches Verfahren (Standardvorgehen, Defaultvorgehen) handeln. Sofern spezifische belastbare Informationen vorhanden sind, kann vom Standard begründet abgewichen werden. Geringfügige oder unwesentliche Abweichungen im Daten- oder Informationshintergrund reichen nicht aus, um vom Standard abzuweichen (siehe auch ERB-Leitfaden, 1.6).

Standardexpositionsszenario:

Für das Standardexpositionsszenario werden 240 Arbeitstage/Jahr und ein Atemvolumen von 10 m³ pro Arbeitstag herangezogen, für den 8 Stunden angenommen werden (das Atemvolumen ist abhängig von der Arbeitsbelastung, 10 m³ betrifft eine leichte bis moderate Anstrengung). Es wird eine Expositionsdauer über 40 Jahre (gesamte berufliche Lebenszeit) unterstellt. Bei tierexperimentellen Studien erfolgt, ausgehend vom experimentellen Expositionsdesign, eine unterschiedliche Umrechnung auf das Standardexpositionsszenario am Arbeitsplatz des Menschen, wenn es sich um nicht-kanzerogene Effekte handelt im Vergleich zu kanzerogenen Effekten (siehe auch ERB-Leitfaden, 3.2.7).

Standardized Incidence Ratio (SIR):

Verhältnis der Inzidenzrate eines bestimmten Kollektivs zu der Inzidenzrate der gesamten Bevölkerung unter Berücksichtigung (Standardisierung) von Alter (und Geschlecht).

Standardized Mortality Ratio (SMR):

Verhältnis der Sterberate eines bestimmten Kollektivs zu der Sterberate der gesamten Bevölkerung unter Berücksichtigung (Standardisierung) von Alter (und Geschlecht).

Standardvorgehen/Standardwert:

Siehe „Standard“.

Startpunkt Risikoextrapolation (SRE):

Der Startpunkt Risikoextrapolation (SRE) stellt einen Punkt auf der Exposition-Risiko-Beziehung dar, von dem aus in den Niedrigrisikobereich extrapoliert wird. Der SRE basiert auf Beobachtungsdaten zum Exposition-Risiko-Verhältnis aus experimentellen Studien an Labortieren oder Beobachtungsstudien (Epidemiologie) am Menschen.

Diese Beobachtungsdaten müssen zur Ermittlung eines SRE auf eine inhalative Exposition umgerechnet werden, falls die Exposition nicht über die Atemluft erfolgte. Weiter erfolgt ggf. eine Umrechnung für das Arbeitsplatz-Standardexpositionsszenario (40 Jahre Exposition, 240 Tage/Jahr, 10 m³

Atemvolumen/Arbeitstag (8 Stunden/Tag), siehe ERB-Leitfaden 3.1.5 (1) und (2)). Stammen die Beobachtungsdaten aus Tierdaten ("point of departure", PoD (siehe dort)), ist auch eine Speziesextrapolation vorzunehmen.

Der aus den Beobachtungsdaten mittels der vorgenannten Umrechnungsschritte ermittelte SRE stellt den Ausgangspunkt für die Extrapolation in den Niedrigrisikobereich dar, in dem häufig keine Beobachtungsdaten mehr vorliegen. Ziel ist die Ableitung von Toleranz- und Akzeptanzkonzentration oder eines AGW (siehe dort).*

Daraus ergibt sich, dass die dem SRE zugrundeliegenden Beobachtungsdaten mit einem niedrigen Effektniveau (LOAEL, BMDL, T25) verknüpft sein sollen oder mit einer Dosis, bei der keine Effekte mehr messbar sind (NOAEL)

Statistische Power:

Wahrscheinlichkeit, mit der ein statistischer Test (tatsächlich vorhandene) Unterschiede aufdecken und von zufälligen Schwankungen abgrenzen kann.

Sterbetafelmethode:

Statistisches Verfahren, das unter Verwendung alters- und geschlechtsspezifischer Mortalitätsraten für eine bestimmte Krebsart und für alle Todesursachen zur Berechnung des Lebenszeitriskos, an einer bestimmten Krebsart zu sterben, verwendet werden kann.

Sublinearität:

Siehe „Dosis-Wirkungs-Beziehungen“.

Supralinearität:

Siehe „Dosis-Wirkungs-Beziehungen“.

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 bezeichnet (siehe T25-Verfahren).

T25-Verfahren:

Einfaches Risikoabschätzungsverfahren, das von der Europäischen Kommission zur Ableitung von Grenzwerten für Zubereitungen mit krebserzeugenden Stoffen empfohlen wurde (EC, European Commission, 2002; Dybing et al., 1997; Sanner et al., 2001). 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 genannt).

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

mit:

T25 = Tumorigene Dosis, die 25 % zusätzliche Inzidenz erwarten lässt

C = niedrigste signifikante tumorigene Konzentration oder Dosis (mg/m³ oder mg/kg · d)

Bezugsinzidenz = 0,25 (25 %)

Inzidenz bei C = Tumorinzidenz in % dividiert durch 100

Inzidenz der Kontrollgruppe = Tumorinzidenz in % dividiert durch 100

Für die weitere Anwendung des T25-Konzepts siehe auch ERB-Leitfaden, 3.2.5.

Von hT25 wird gesprochen, um darauf zu verweisen, dass diese T25 (i) aus dem Tierexperiment stammt und auf den Menschen umgerechnet wurde, (ii) auf ein Standardexpositionsszenario (siehe dort) umgerechnet wurde. Eine T25 stammt immer aus einem Tierexperiment und wird auf Basis von Humandaten nicht quantifiziert.

TC*:

Abkürzung für spezielle „turnpoint concentration“. Hilfsgröße, die im Rahmen einer ERB-Ableitung bei sublinearer Extrapolation mit bekannter Knickstelle (siehe dort und Dosis-Wirkungs-Beziehung) zur Approximation einer Hockeystick-Funktion herangezogen wird. Die Knickstelle wird in der Regel durch einen Verstärkereffekt (siehe dort) charakterisiert. Zur weiteren Spezifizierung des Begriffs siehe ERB-Leitfaden, 5.2 (2).

Toleranzkonzentration (TK):

Die Toleranzkonzentration ist eine nach den Regeln des Leitfadens zur ERB-Ableitung ermittelte, stoffspezifische Größe. Sie ist die Konzentration eines Stoffes in der Luft am Arbeitsplatz, die bei 40jähriger arbeitstäglicher Exposition mit dem Toleranzrisiko assoziiert ist. Bei Überschreitung wird das Risiko einer Krebserkrankung als hoch und nicht tolerabel angesehen.

Toleranzrisiko:

Das Toleranzrisiko ist eine stoffübergreifende Größe, der die zusätzliche statistische Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Krebserkrankung in Höhe von 4:1.000 zugeordnet wird.

TRGS:

Abkürzung für „Technische Regel für Gefahrstoffe“.

Transcriptomics:

Siehe Definition für „OMICs“.

Überschreitungsfaktor (ÜF):

Durch Multiplikation einer Toleranzkonzentration bzw. eines Arbeitsplatzgrenzwerts mit dem zugehörigen Überschreitungsfaktor (ÜF) errechnet sich die Kurzzeitwertkonzentration (siehe dort und ERB-Leitfaden, 6.4)

Verstärkereffekt:

Als Verstärkereffekt wird in Verbindung mit diesem Leitfaden ein überproportionaler Anstieg der Exposition-Risiko-Beziehung (siehe dort und Dosis-Wirkungs-Beziehung), induziert durch den toxischen Effekt einer Substanz/ihrer Metaboliten auf dem Boden eines bereits bei niedrigeren Dosen auftretenden weiteren toxischen Effekts dieser Substanz/ihrer Metaboliten. So wird beispielsweise die gentoxische Wirkung von Trichlorethylen durch die bei höheren Dosen ausgelöste Nierentoxizität verstärkt. Es bildet sich eine sublineare Exposition-Risiko-Beziehung (siehe Dosis-Wirkungs-Beziehung), die in der Regel durch eine Hockeystick-Funktion mit Knickstelle approximiert wird. Zur weiteren Spezifizierung des Begriffs siehe ERB-Leitfaden, 5.2.

Vorläufereffekt:

Als Vorläufereffekt wird in Verbindung mit diesem Leitfaden ein für sich (noch) nicht krebserzeugender Effekt bezeichnet, der bei längerer Expositionsdauer und/ oder höherer Exposition und/ oder bei empfindlicheren Personen jedoch indikativ für die Bildung eines Tumors ist. Nicht-gentoxische Vorläufereffekte sind insbesondere bei Schwellenwertkanzerogenen zu beachten (siehe Schwellenwert). Zur weiteren Spezifizierung des Begriffs siehe ERB-Leitfaden, 5.3.1 und 5.3.3

Weight of Evidence (WoE):

Abwägende Prüfung und Bewertung der Kombination von Informationen aus mehreren unabhängigen Quellen durch Experten.

Wirkschwelle, toxikologische:

Siehe „Schwellenwert“.

Literaturverzeichnis

- Adcock, I.M.; Tsaprouni, L.; Bhavsar, P.; Ito, K. (2007)
Epigenetic regulation of airway inflammation
Current opinion in immunology, 19, 694–700.
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2008)
Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz, Arbeitskreis Risikoableitung im Unterausschuss „Gefahrstoffbewertung“ (UA III) des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS) Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund/Berlin/Dresden
http://www.baua.de/de/Publikationen/Fachbeitraege/Gd34.pdf?__blob=publicationFile&v=5.
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2013)
Leitfaden zur Quantifizierung stoffspezifischer Expositions-Risiko-Beziehungen und von Risikokonzentrationen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz (Anlage 3 zu TRGS 910).
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2021)
Begründung zu ERB Cadmium in TRGS 900 und 910, Fassung v. 29.6.2021.
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2022)
ERB-Begründung Cobalt. Unveröffentlichte Entwurfsversion.
- Ahrens, W.; Behrens, T.; Mester, B.; Schmeisser, N. (2008)
Epidemiologie in der Arbeitswelt
Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz, 51, 255–265.
- Ahrens, W.; Stewart, P. (2010)
Retrospective exposure assessment
In: Nieuwenhuijsen, M.J., *Exposure assessment in occupational and environmental epidemiology*, Oxford: Oxford University Press.
- Alexeeff, G.V.; Kilgore, W.W.; Li, M.Y. (1990)
Ethylene dibromide: toxicology and risk assessment
Reviews of environmental contamination and toxicology, 112, 49–122.
- Canzler, S.; Schor, J.; Busch, W.; Schubert, K.; Rolle-Kampczyk, U.E.; Seitz, H.; Kamp, H.; Bergen, M. von; Buesen, R.; Hackermüller, J. (2020)
Prospects and challenges of multi-omics data integration in toxicology
Archives of toxicology, 94, 371–388.
- Capen, C.C.; Dybing, E.; Rice, J.M. (1999)
Species differences in thyroid, kidney and urinary bladder carcinogenesis, International Agency for Research on Cancer; Distributed by Oxford University Press, Lyon, Carey, NC.
- Checkoway, H.; Pearce, N.; Crawford-Brown, D.J. (2004)
Research methods in occupational epidemiology, Oxford University Press, New York.
- 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.A. (2014)

Exposure Assessment

In: Ahrens, W. und Pigeot, I., Handbook of Epidemiology: Springer.

Cox, L.A. (2021)

Modeling Nonlinear Dose-Response Functions: Regression, Simulation, and Causal Networks

In: Cox, L.A., Quantitative Risk Analysis of Air Pollution Health Effects, Cham: Springer International Publishing.

Crump, K. (2018)

Cancer Risk Assessment and the Biostatistical Revolution of the 1970s-A Reflection
Dose-response, 16, 1559325818806402.

Crump, K.S.; Chen, C.; Chiu, W.A.; Louis, T.A.; Portier, C.J.; Subramaniam, R.P.; White, P.D. (2010)

What role for biologically based dose-response models in estimating low-dose risk?
Environmental health perspectives, 118, 585–588.

Derelanko, M.J.; Auletta, C.S. (2014)

Handbook of Toxicology, Third Edition, Taylor and Francis, Hoboken.

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, European Commission (1999)

Guidelines for setting specific concentration limits for carcinogens in annex 1 of Directive 67/548/EEC, Office for official publications of the European communities, Luxembourg.

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 (2012)

Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version: 2.1, online:

http://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r8_en.pdf.

ECHA, European Chemicals Agency (2017)

Read-Across Assessment Framework (RAAF), Publications Office.

ECHA, European Chemicals Agency (2019)

Appendix to Chapter R.8, guidance for preparing a scientific report for health-based exposure limits at the workplace, ECHA, Helsinki.

ECHA, European Chemicals Agency (2021)

ECHA Scientific report for evaluation of limit values for asbestos at the workplace.

ECHA, European Chemicals Agency, Risk Assessment Committee (2018)

Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for Acrylonitrile.

ECHA/RAC/ O-0000001412-86-188/F. Adopted 9 March 2018.

EFSA Scientific Committee (2012)

Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data
EFSA Journal, 10, 2579.

EFSA, Scientific Committee (2011)

Scientific opinion on genotoxicity testing strategies applicable to food and feed safety assessment
EFSA Journal, 9, 2379.

Elm, E. von; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gøtzsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P. (2008)

The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies
Journal of clinical epidemiology, 61, 344–349.

EMA, European Medicines Agency (2012)

ICH S2 (R1) Genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use.

EPA, Environmental Protection Agency (2005)

Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA/630/P-03/001F, Risk Assessment Forum. U.S. Environmental Protection Agency Washington DC.

EPA, U.S. Environmental Protection Agency (2010)

Toxicological Review of ethylene glycol monobutyl ether (EGBE) (CAS No. 111-76-2), 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>.

Felter, S.P.; Bhat, V.S.; Botham, P.A.; Bussard, D.A.; Casey, W.; Hayes, A.W.; Hilton, G.M.; Magurany, K.A.; Sauer, U.G.; Ohanian, E.V. (2021)

Assessing chemical carcinogenicity: hazard identification, classification, and risk assessment. Insight from a Toxicology Forum state-of-the-science workshop
Critical reviews in toxicology, 51, 653–694.

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.

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.; Dinant Kroese, E. (2006)
Risk estimation for carcinogens based on epidemiological data: a structured approach, illustrated by an example on chromium
Regul. Toxicol. Pharmacol. (Regulatory toxicology and pharmacology), 44, 294–310.
- Greim, H.; Gelbke, H.P.; Reuter, U.; Thielmann, H.W.; Edler, L. (2003)
Evaluation of historical control data in carcinogenicity studies
Human & experimental toxicology, 22, 541–549.
- 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.; Arand, M.; Epe, B.; Guth, S.; Jahnke, G.; Lampen, A.; Martus, H.-J.; Monien, B.; Rietjens, I.M.C.M.; Schmitz-Spanke, S.; Schriever-Schwemmer, G.; Steinberg, P.; Eisenbrand, G. (2020)
Mode of action-based risk assessment of genotoxic carcinogens
Archives of toxicology, 94, 1787–1877.
- Hartwig, A.; MAK-Kommission
Erhöhtes Atemvolumen am Arbeitsplatz - Bedeutung für die MAK-Wert-Ableitung bei Stoffen mit systemischer Wirkung [MAK Value Documentation in German language, 2017]
In: DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, The MAK-collection for occupational health and safety, Germany: Wiley-VCH Verl.
- Hartwig, A.; MAK-Kommission
Spitzenbegrenzung [MAK Value Documentation in German language, 2011]
In: DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, The MAK-collection for occupational health and safety, Germany: Wiley-VCH Verl.
- Heflich, R.H.; Johnson, G.E.; Zeller, A.; Marchetti, F.; Douglas, G.R.; Witt, K.L.; Gollapudi, B.B.; White, P.A. (2020)
Mutation as a Toxicological Endpoint for Regulatory Decision-Making
Environmental and molecular mutagenesis, 61, 34–41.
- Hegewald, J.; Wegewitz, U. (2022)
Evidenzbasierte Arbeits-epidemiologie – warum und wie?
Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin, 57, 79–82.
- Hoffmann, W.; Latza, U.; Baumeister, S.E.; Brünger, M.; Buttman-Schweiger, N.; Hardt, J.; Hoffmann, V.; Karch, A.; Richter, A.; Schmidt, C.O.; Schmidtman, I.; Swart, E.; van den Berg, N. (2019)
Guidelines and recommendations for ensuring Good Epidemiological Practice (GEP): a guideline developed by the German Society for Epidemiology
European journal of epidemiology, 34, 301–317.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2000)
Some Industrial Chemicals, WHO, World Health Organization, Geneva.
- Jacobs, M.N.; Colacci, A.; Corvi, R.; Vaccari, M.; Aguila, M.C.; Corvaro, M.; Delrue, N.; Desaulniers, D.; Ertych, N.; Jacobs, A.; Luijten, M.; Madia, F.; Nishikawa, A.; Ogawa, K.; Ohmori, K.; Paparella, M.; Sharma, A.K.; Vasseur, P. (2020)
Chemical carcinogen safety testing: OECD expert group international consensus on

the development of an integrated approach for the testing and assessment of chemical non-genotoxic carcinogens
Archives of toxicology, 94, 2899–2923.

Karkossa, I.; Raps, S.; Bergen, M. von; Schubert, K. (2020)
Systematic Review of Multi-Omics Approaches to Investigate Toxicological Effects in Macrophages
International journal of molecular sciences, 21.

Klimisch, H.J.; Andreae, M.; Tillmann, U. (1997)
A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data
Regulatory toxicology and pharmacology : RTP, 25, 1–5.

Kobets, T.; Williams, G.M. (2019)
Review of the evidence for thresholds for DNA-Reactive and epigenetic experimental chemical carcinogens
Chemico-biological interactions, 301, 88–111.

Kromhout, H. (1994)
From eyeballing to statistical modelling: methods for assessment of occupational exposure, PhD Thesis, Agricultural University of Wageningen.

Lash, T.L.; VanderWeele, T.J.; Haneause, S.; Rothman, K. (2021)
Modern Epidemiology, Wolters Kluwer Health, Philadelphia.

Lavelle, K.S.; Robert Schnatter, A.; Travis, K.Z.; Swaen, G.M.H.; 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.

Maronpot, R.R. (1999)
Pathology of the mouse, Cache River Press, Saint Louis, Mo.

Maronpot, R.R.; Nyska, A.; Foreman, J.E.; Ramot, Y. (2016)
The legacy of the F344 rat as a cancer bioassay model (a retrospective summary of three common F344 rat neoplasms)
Critical reviews in toxicology, 46, 641–675.

Mattioli, S.; Zanardi, F.; Baldasseroni, A.; Schaafsma, F.; Cooke, R.M.T.; Mancini, G.; Fierro, M.; Santangelo, C.; Farioli, A.; Fucksia, S.; Curti, S.; Violante, F.S.; Verbeek, J. (2010)
Search strings for the study of putative occupational determinants of disease
Occupational and environmental medicine, 67, 436–443.

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, S49-55.

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.

Mehta, A.; Dobersch, S.; Romero-Olmedo, A.J.; Barreto, G. (2015)
Epigenetics in lung cancer diagnosis and therapy

Cancer metastasis reviews, 34, 229–241.

Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D.G. (2009)

Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement

PLoS medicine, 6, e1000097.

Moher, D.; Shamseer, L.; Clarke, M.; Ghersi, D.; Liberati, A.; Petticrew, M.; Shekelle, P.; Stewart, L.A. (2015)

Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement

Systematic reviews, 4, 1.

Money, C.D.; Tomenson, J.A.; Penman, M.G.; Boogaard, P.J.; Jeffrey Lewis, R. (2013)

A systematic approach for evaluating and scoring human data

Regulatory toxicology and pharmacology : RTP, 66, 241–247.

Morgan, R.L.; Whaley, P.; Thayer, K.A.; Schünemann, H.J. (2018)

Identifying the PECO: A framework for formulating good questions to explore the association of environmental and other exposures with health outcomes

Environment international, 121, 1027–1031.

Muka, T.; Glisic, M.; Milic, J.; Verhoog, S.; Bohlius, J.; Bramer, W.; Chowdhury, R.; Franco, O.H. (2020)

A 24-step guide on how to design, conduct, and successfully publish a systematic review and meta-analysis in medical research

European journal of epidemiology, 35, 49–60.

NTP, National Toxicology Program (1995)

Toxicity Studies of Cadmium Oxide Administered by Inhalation to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. Toxicity Report Series No. 39.

Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; Chou, R.; Glanville, J.; Grimshaw, J.M.; Hróbjartsson, A.; Lalu, M.M.; Li, T.; Loder, E.W.; Mayo-Wilson, E.; McDonald, S.; McGuinness, L.A.; Stewart, L.A.; Thomas, J.; Tricco, A.C.; Welch, V.A.; Whiting, P.; Moher, D. (2021)

The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews
BMJ (Clinical research ed.), 372, n71.

PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

Prisma Flow Diagramm

<https://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram>

[Zuletzt geprüft am:26.09.2022].

Refetoff, S.; Weiss, R.E.; Usala, S.J. (1993)

The syndromes of resistance to thyroid hormone

Endocrine reviews, 14, 348–399.

Ressing, M.; Blettner, M.; Klug, S.J. (2010)

Data analysis of epidemiological studies: part 11 of a series on evaluation of scientific publications

Deutsches Ärzteblatt international, 107, 187–192.

Roller, M.; Akkan, Z.; Hassauer, M.; Kalberlah, F. (2006)

Risikoextrapolation vom Versuchstier auf den Menschen bei Kanzerogenen,

Wirtschaftsverlag NW Verl. für neue Wiss, Bremerhaven.

Rosner, B. (2016)

Fundamentals of biostatistics, Cengage Learning, Australia, Brazil, Mexico, Singapore, United Kingdom, United States.

Rudmann, D.; Cardiff, R.; Chouinard, L.; Goodman, D.; Küttler, K.; Marxfeld, H.; Molinolo, A.; Treumann, S.; Yoshizawa, K. (2012)

Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse mammary, Zymbal's, preputial, and clitoral glands
Toxicologic pathology, 40, 7S-39S.

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.

Schneider, K.; Dilger, M.; Kaiser, E.; Kalberlah, F.; Wosniok, W. (2022)

Derivation of occupational exposure limits for airborne chemicals - Comparison of methods and protection levels (Projekt F2437), Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Dortmund.

Schröder, K.; Escher, S.E.; Hoffmann-Dörr, S.; Kühne, R.; Simetska, N.; Mangelsdorf, I. (2016)

Evaluation of route-to-route extrapolation factors based on assessment of repeated dose toxicity studies compiled in the database RepDose®
Toxicology letters, 261, 32–40.

Seidler, A.; Jähnichen, S.; Hegewald, J.; Fishta, A.; Krug, O.; Rüter, L.; Strik, C.; Hallier, E.; Straube, S. (2013)

Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium
International archives of occupational and environmental health, 86, 943–955.

Selley, L.; Phillips, D.H.; Mudway, I. (2019)

The potential of omics approaches to elucidate mechanisms of biodiesel-induced pulmonary toxicity
Particle and fibre toxicology, 16, 4.

Shipp, A.; Lawrence, G.; Gentry, R.; McDonald, T.; Bartow, H.; Bounds, J.; Macdonald, N.; Clewell, H.; Allen, B.; van Landingham, C. (2006)

Acrylamide: review of toxicity data and dose-response analyses for cancer and noncancer effects
Critical reviews in toxicology, 36, 481–608.

Singh, S.; Singhal, N.K.; Srivastava, G.; Singh, M.P. (2010)

Omics in mechanistic and predictive toxicology
Toxicology mechanisms and methods, 20, 355–362.

Takenaka, S.; Oldiges, H.; König, H.; Hochrainer, D.; Oberdörster, G. (1983)

Carcinogenicity of cadmium chloride aerosols in W rats
Journal of the National Cancer Institute, 70, 367–373.

Tice, R.R.; Bassan, A.; Amberg, A.; Anger, L.T.; Beal, M.A.; Bellion, P.; Benigni, R.; Birmingham, J.; Brigo, A.; Bringezu, F.; Ceriani, L.; Crooks, I.; Cross, K.; Elespuru, R.; Faulkner, D.M.; Fortin, M.C.; Fowler, P.; Frericks, M.; Gerets, H.H.J.; Jahnke, G.D.; Jones, D.R.; Kruhlak, N.L.; Lo Piparo, E.; Lopez-Belmonte, J.; Luniwal, A.; Luu,

A.; Madia, F.; Manganeli, S.; Manickam, B.; Mestres, J.; Mihalchik-Burhans, A.L.; Neilson, L.; Pandiri, A.; Pavan, M.; Rider, C.V.; Rooney, J.P.; Trejo-Martin, A.; Watanabe-Sailor, K.H.; White, A.T.; Woolley, D.; Myatt, G.J. (2021)

In Silico Approaches In Carcinogenicity Hazard Assessment: Current Status and Future Needs

Computational toxicology (Amsterdam, Netherlands), 20.

Titz, B.; Szostak, J.; Sewer, A.; Phillips, B.; Nury, C.; Schneider, T.; Dijon, S.; Lavrynenko, O.; Elamin, A.; Guedj, E.; Tsin Wong, E.; Lebrun, S.; Vuillaume, G.; Kondylis, A.; Gubian, S.; Cano, S.; Leroy, P.; Keppler, B.; Ivanov, N.V.; Vanscheeuwijck, P.; Martin, F.; Peitsch, M.C.; Hoeng, J. (2020)

Multi-omics systems toxicology study of mouse lung assessing the effects of aerosols from two heat-not-burn tobacco products and cigarette smoke

Computational and structural biotechnology journal, 18, 1056–1073.

Virani, S.; Colacino, J.A.; Kim, J.H.; Rozek, L.S. (2012)

Cancer epigenetics: a brief review

ILAR Journal, 53, 359–369.

White, P.A.; Long, A.S.; Johnson, G.E. (2020)

Quantitative Interpretation of Genetic Toxicity Dose-Response Data for Risk Assessment and Regulatory Decision-Making: Current Status and Emerging Priorities

Environmental and molecular mutagenesis, 61, 66–83.

WHO, World Health Organization (2009)

Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food, World Health Organization, Geneva.

WHO, World Health Organization (2020)

Chapter 5: Dose–response assessment and derivation of health-based guidance values. Uptdated chapter of Environmental Health Criteria 240 Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food, Geneva.

Wilde, E.C.; Chapman, K.E.; Stannard, L.M.; Seager, A.L.; Brüsehafer, K.; Shah, U.-K.; Tonkin, J.A.; Brown, M.R.; Verma, J.R.; Doherty, A.T.; Johnson, G.E.; Doak, S.H.; Jenkins, G.J.S. (2018)

A novel, integrated in vitro carcinogenicity test to identify genotoxic and non-genotoxic carcinogens using human lymphoblastoid cells

Archives of toxicology, 92, 935–951.

Williams, G.M.; Iatropoulos, M.J. (2009)

Evaluation of potential human carcinogenicity of the synthetic monomer ethyl acrylate

Regulatory toxicology and pharmacology, 53, 6–15.