

Formaldehyd

Neubewertung
der krebserzeugenden Wirkungen

Agnes Schulte

Untersuchungen zu Formaldehyd

- Tierexperimentelle Untersuchungen inhalativ an Ratten und anderen Laborspezies (+ andere Applikationsformen)
- Spezielle Untersuchungen zur Ermittlung der Zytotoxizität und Zellproliferation sowie der **Genotoxizität**
 - >2000: Lokale/systemische Genotoxizität - Mensch
- Zur Klärung der toxischen Wirkung am Menschen: Durchführung umfangreicher **epidemiologischer Untersuchungen** (Kohorten- und Fallkontrollstudien)

>2003: Update Kohortenstudien

Kenntnis über Wirkungsweise

- endogener Blutspiegel 0.1 mM
- exogene Zufuhr (inhalativ, dermal, oral) bewirkt keine Erhöhung des Formaldehyd Blutspiegels (z.B. inhalativ 1,9 ppm für 40 min beim Mensch, 6 ppm für 6 h beim Affen; 14 ppm für 2 h bei der Ratte)

Daher:
Keine SYSTEMISCHE VERFÜGBARKEIT
bei Formaldehyd-Exposition in tolerablen
Konzentrationen

Reizwirkung



Schon bei sehr geringer
Luftkonzentration
($>0,24$ ppm) wurde
Augenreizung
beim Menschen beobachtet.



Die alleinige
Reizwirkung bei
kurzzeitiger Exposition
verursacht keine
Schleimhautschädigung.

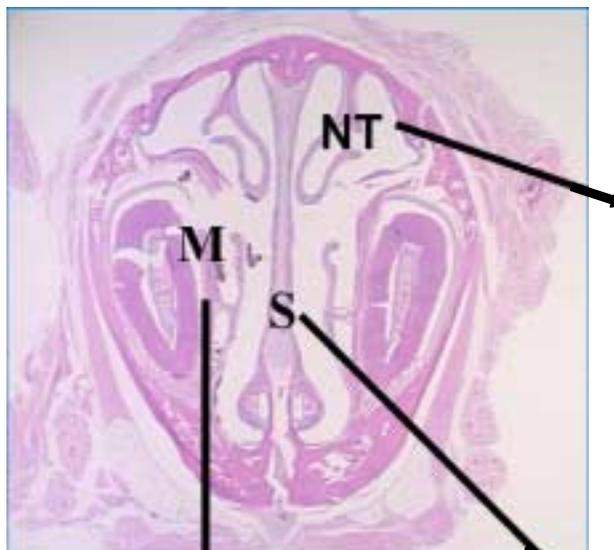
Epithelschädigungen

**Bei Luftkonzentrationen von > 2 ppm
treten Zellschäden auf :**

- Nekrosen, Entzündungen, Erosionen und Ulzera in den Epithelien des oberen Respirationstraktes
- erhöhte Zellteilungsrate sowie reaktive Hyperplasien im Tierversuch bei andauernder Exposition (Tage/ Wochen)
- Folgeveränderungen in der respiratorischen Schleimhaut: Plattenepithel-Metaplasien und Dysplasien

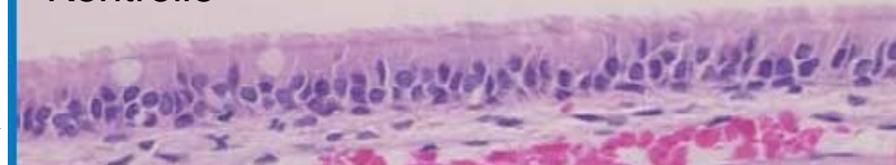
Epithelschädigungen/ Histologie

Fotos:
Vortrag von D.C. Wolf,
US - EPA:
*The Use of Genomics
in Cancer Risk
Characterization
and Safety
Assessment*

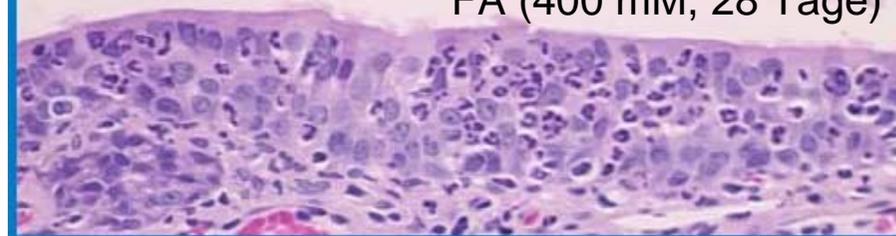


Nasoturbinale

Kontrolle

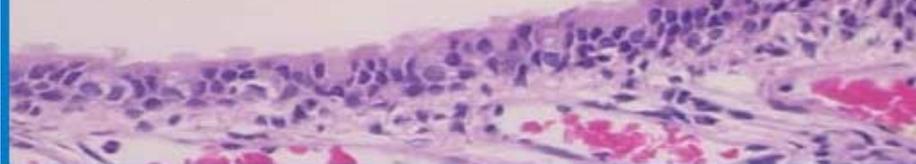


FA (400 mM, 28 Tage)

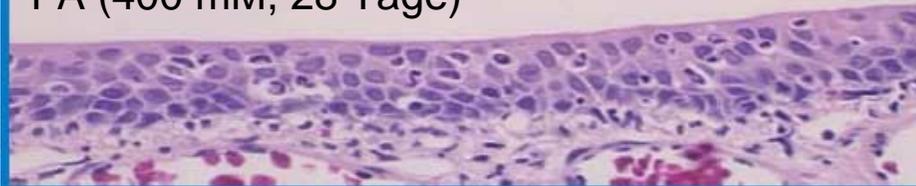


Maxilloturbinale

Kontrolle



FA (400 mM, 28 Tage)



nasales Septum

Kontrolle



FA (400 mM, 28 Tage)



Spezies, bei denen Epithelschädigungen gefunden wurden

- ab 2 ppm bei Ratten
- ab 3 ppm bei Affen
- ab 5.6 ppm bei Mäusen
- alle Tierspezies: am ausgeprägtesten in den vorderen Nasenregionen
- bei höheren Konzentration und Fortdauer der Exposition:
Fortsetzung in weiter hinten gelegene Regionen - bis Trachea
tierartspezifische Unterschiede in Ausdehnung
im nasopharyngealen Raum
- Mensch: vergleichbare Befunde bei Arbeitnehmern

ABER: Keine morphologischen Untersuchungen
bei permanent-kontrollierter Exposition

Langzeitstudien (2Jahre/Lebenszeit) Ratte/ Inhalation

Ratte:

- ab 2 ppm
erhöhte Zellproliferation im respiratorischen Epithel
Hyperplasien / Plattenepithel-Metaplasien / Dysplasien
- ab 6 ppm
Plattenepithelkarzinome im respiratorischen Epithel
- ab 10 ppm
Anstieg der Tumorrates bis zu 53%



spontan treten diese Tumoren bei Ratten extrem selten auf!

- Andere Versuchstierspezies: Keine Guideline-konformen Studien
- Maus: Hinweise auf Tumorstoffwirkung aus anderen Studien bei 14 ppm

Untersuchungen zur Genotoxizität

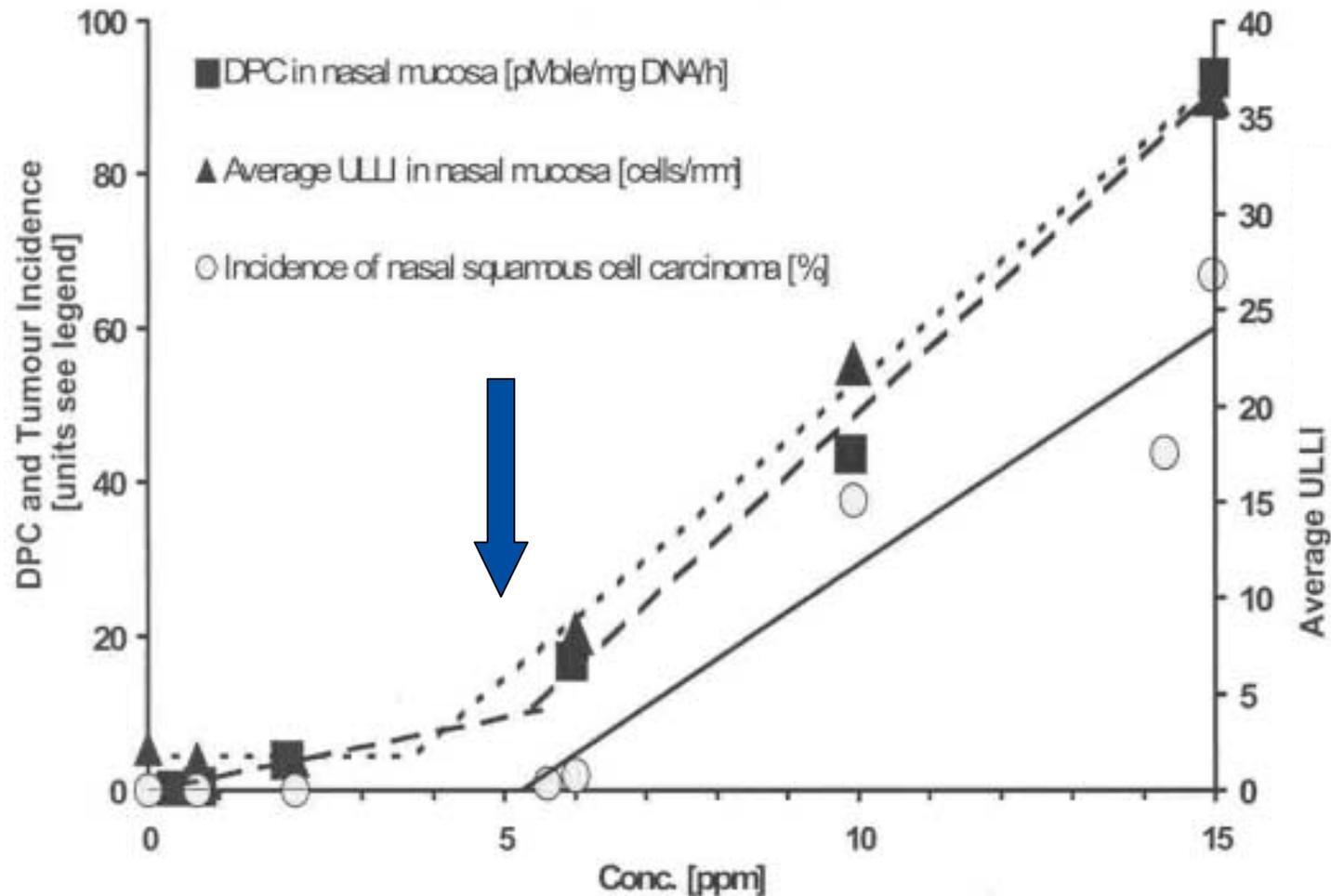
Dosisabhängig nach Inhalation:

- ab 0,3 ppm
vermehrte Bildung von DNA - Protein *Cross Links* (DPX)
an Ratten Nasenepithelzellen
- ab 0,7 ppm
DNA - Protein *Cross Links*
an Affen Nasenepithelzellen
Verdoppelung der Zunahme ab 6 ppm
- 6 - 15 ppm:
bei höheren Konzentrationen
deutliche Zunahme der DNA - Protein *Cross Links*



Befunde an Zellen aus den anatomischen Nasenregionen,
die auch ‚primary targets‘
für Zellschädigungen, erhöhte Mitoseraten und Tumoren sind

DOSIS-WIRKUNG



ULLI = Unit Length Labelling Index OECD SIDS 2002
<http://www.inchem.org/documents/sids/sids/formaldehyde.pdf>

In vitro Genotoxizität:

Vergleichende Untersuchungen zu DNA-Protein *Cross Links* (DPX) und Mikronukleus-Induktion an Zellkulturen:

- v Parallelität des Anstiegs von DNA-Protein *Cross Links* und Mikronukleusraten bei gleichen Expositionskonzentrationen



DNA-Protein Cross Links \approx prämutagene DNA Läsion
Mikronukleusbildung \approx Chromosomenschädigung
→ genotoxisches Potential, das lokal ausgeprägt wird

Epidemiologische Untersuchungen: Nasopharynx

- Epidemiologie bis 2002:
keine ausreichenden Ergebnisse für einen direkten Zusammenhang zwischen Formaldehyd-Exposition und Krebsentstehung

- 2003/2004:

Updates zu umfangreichen Kohorten-Studien in USA
Hauptmann et al. / US-Krebsforschungszentrum des NIH:

Expositionsabhängige erhöhte Mortalitätsrate durch Tumoren der Nasopharynxregion (**Nasopharyngeal Carcinoma NPC**)

Erhöhte NPC-bedingte Mortalitätsrate bei Arbeitnehmern nach
→ regelmäßig wiederholter **Peak Exposition ≥ 4 ppm**
→ **kumulativen Konzentrationen $\geq 5,5$ ppm-Jahre**

1,8fach bzw. 4fach erhöhtes relatives Risiko, konzentrationsabhängig

Epidemiologische Untersuchungen: Nasopharynx

US- Kohorte (Hauptmann et al., 2003, 2004)

- 25 619 Arbeiter
- 88% Männer, 93% Weiße
- 10 Produktionsstandorten
- 18% ohne Exposition
- Eintritt 1934-1966: 44% 1946-55, 75% vor 1960
- Follow-up: bis 1994, median 35 Jahre, max. 58 Jahre

Epidemiologische Untersuchungen: Nasopharynx

US- Kohorte (Hauptmann et al., 2003, 2004)

Exposition: 866 000 Personen-Jahre

Work histories bis 1980, Monitoring 1983/84: 2000 Messungen

Zeit-abhängige Expositionsmatrizes, je vier Kategorien:

- **Dauer (Jahre)**
- **Ø Konzentration (ppm)**
- **kumulative Exposition (ppm-Jahre)**
- **Expositionsspitzen („Peak“) (< 15 min, selten - regelmäßig)**

Co-Exposition zu 11 Stoffen (u.a. Asbest, Pigmente, Benzol, Holzstaub)

Standard-Mortalitäts-Ratio (SMR) - US Sterbetafel: Gesamtkohorte

Relatives Risiko(RR) log-lineare Poisson-regressionsmodell:

hohe versus niedrige Exposition

Epidemiologische Untersuchungen: Nasopharynx

Standard-Mortalitäts-Ratio (SMR) im Vergleich zu US Bevölkerung (SMR = 1)

Cause of death	Observed deaths		SMR	
	Unexposed	Exposed	Unexposed	Exposed
All Causes	1991	6495	0.9	0.9
All cancer	376	1723	0.76	0.9
Solid cancer	341	1580	0.8	0.9
Nasopharynx	2	8	1.56 (95% CI 0.39, 6.23)	2.1 (95% CI 1.05, 4.21)

Hauptmann et al., 2004

Epidemiologische Untersuchungen: Nasopharynx

Standard-Mortalitäts-Ratio (SMR) im Vergleich zu US Bevölkerung (SMR = 1)

Cause of death	Observed deaths		SMR	
	Unexposed	Exposed	Unexposed	Exposed
All Causes	1991	6495	0.9	0.9
All cancer	376	1723	0.76	0.9
Solid cancer	341	1580	0.8	0.9
Nasopharynx	2	8	1.56 (95% CI 0.39, 6.23)	2.1 (95% CI 1.0, 4.1)

Hauptmann et al., 2004

1 Oropharynx

2x NPC-bedingte Todesfälle
im Vergleich zu
allgemeiner Bevölkerung
,Ever or never' Exposition

Epidemiologische Untersuchungen: Nasopharynx

Relatives Risiko (RR) von Nasopharynx-Tumor bedingten Todesfällen

Hauptmann et al., 2004

„Peak“ Exposition (ppm)	RR	Anzahl
0	1,0	2
0,1-1,9	-	-
02,0-3,9	-	-
≥4	1,8	7
P trend 0.001		

Mittlere Exposition (ppm)	RR	Anzahl
0	1,0	2
0,1-0,4	-	-
0,5-0,9	0,4	1
≥1	1,7	6
P trend 0.07		

Kumulative Exposition (ppm-Jahre)	RR	Anzahl
0	2,4	2
0,1-1,4	1,0	3
1,5-5,4	1,2	1
≥5,5	4,1	3
P trend 0.03		

Dauer der Exposition (Jahre)	RR	Anzahl
0	1,8	2
0,1-4,9	1,0	4
5,0-14,9	0,8	1
≥15	4,2	2
P trend 0.15		

Epidemiologische Untersuchungen: Nasopharynx

Relatives Risiko (RR) von Nasopharynx-Tumor bedingten Todesfällen

Hauptmann et al., 2004

„Peak“ Exposition (ppm)	RR	Anzahl
0	1,0	2
0,1-1,9	-	-
02,0-3,9	-	-
≥4	1,8	7
P trend 0.001		

Mittlere Exposition (ppm)	RR	Anzahl
0	1,0	2
0,1-0,4	-	-
0,5-0,9	0,4	1

Gutachten Prof. Edler, DKFZ Heidelberg:

- Positive Trends bestätigt
- Auch für Nasopharynx plus Nase/Nasenhöhle

Kumulative Exposition (ppm-Jahre)	RR	Anzahl
0	2,4	2
0,1-1,4	1,0	3
1,5-5,4	1,2	1
≥5,5	4,1	3
P trend 0.03		

0,1-4,9	1,0	4
5,0-14,9	0,8	1
≥15	4,2	2
P trend 0.15		

Epidemiologische Untersuchungen: Nasopharynx

Coggon et al., 2003

- 6 Produktionsstandorte in GB
- 14 014 Arbeiter († 5185)
- Exposition: ja/nein

Pharynxtumoren 15 (erw 10)

SMR 1.55 (0,87- 2,56)

Ø ≥2 ppm

Pharynxtumoren 6 (erw 3)

SMR 1.91 (0,7- 4,17)

Pinkerton et al., 2004

- 3 Produktionsstandorte in USA
- 11 039 Arbeiter († 2206)
- Exposition: ja/nein
(Ø 8h-TWA 0.15 ppm, Jahre, Eintritt)

Pharynxtumoren 3

SMR 0.64 (0,13- 1,86)

**Kein signifikanter Anstieg
der Krebstodesfälle
durch Pharynxtumore**



**Statistische Power
≤44% und ≤16% unzureichend
Kohortengröße unzureichend**

Epidemiologische Untersuchungen: Hämatopoetisches System

Kohorten-Studien an Arbeitnehmern (Hauptmann et al. 2003):

- Erhöhte Mortalitätsrate durch **Leukämien** und **Myeloide Leukämien** bei
 - ➔ **Peak Exposition ≥ 2 ppm**
 - ➔ **hohen Durchschnittswerten ≥ 1 ppm**
2-3,5fach signifikant erhöhtes relatives Risiko + konzentrationsabhängig
- Erhöhte Mortalitätsrate durch **Hodgkin Lymphome**
 - ➔ signifikanter **Trend für ‚Peak‘ Exposition und Durchschnittsexposition**
konzentrationsabhängig

Hinweise aus einer zweiten Kohorten-Studie (Pinkerton et al. 2004):

- Erhöhte Mortalitätsrate durch **Leukämien** und **Myeloide Leukämien**
 - ➔ bei *Multiple Cause of Death Analysis* plus Exposition von ≥ 10 Jahre

Epidemiologische Untersuchungen: Hämatopoetisches System

Neue Kohorten-Studien: Verdacht auf systemische Formaldehyd-assoziierte Tumoren?

- Keine systemische Verfügbarkeit bei Mensch und Tier
- Keine systemischen genotoxischen Effekte am Tier,
keine plausiblen Hinweise für systemische Effekte bei Mensch
- Kein Hinweis aus Inhalations-Karzinogenitätsstudien an Ratten
- Kein Hinweis aus validen oralen Karzinogenitätsstudien an Ratten
- Kein ‚Mode of Action‘

→ Mangelnde biologische Plausibilität

→ Formaldehyd-assoziierte Kausalität *gegenwärtig* zweifelhaft

Nasopharynx: Wirkungsmechanismus für Tumorentstehung (1)



Ratte

Respiratorisches Epithel - Nase:

≥ 6 ppm: Tumore

≥ 2 ppm: Hyper-/Meta-/Dysplasien

≥ 2 ppm: Zytotoxizität, DPX ↑↑↑



Affe

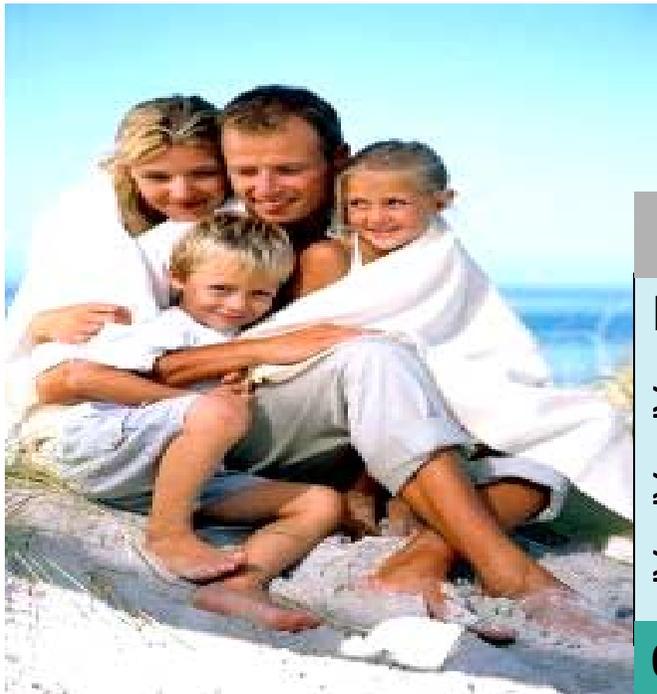
Respiratorisches Epithel - Nase:

? ppm: ? Tumore?

≥ 6 ppm: DPX ↑↑↑

≥ 3 ppm: Hyper-/Meta-/Dysplasien

≥ 3 ppm: Zytotoxizität



Mensch

Respiratorisches Epithel - Nasopharynx:

≥ 4 ppm: Tumore

≥ ? ppm: Hyper-/Meta-/Dysplasien

≥ ? ppm: Zytotoxizität, DPX ↑↑↑

0.24 ppm Reizwirkung am Auge ohne Epithelschädigung

Simultane Wirkung von Zytotoxizität und Genotoxizität:

- ab 2 ppm **zytotoxische + zellproliferative** Effekte beobachtet
- unterhalb von 2 ppm **genotoxische Wirkungen** ohne zytotoxischen Effekt auf das Zielgewebe
- ab 6 ppm starkes Ansteigen der Raten von **DNA - Protein Cross Links** in Zielzellen des respiratorischen Nasenepithels
- ≥ 4 ppm bzw. ≥ 6 ppm: bei höheren Konzentrationen in betroffenen Epithelien des Nasenrachenraumes (Mensch) bzw. der Nase (Ratte) **Plattenepithelkarzinome** beobachtet

Simultane Wirkung von Zytotoxizität und Genotoxizität:

- ab 2 ppm **zytotoxische + zellproliferative** Effekte beobachtet
- unterhalb von 2 ppm **genotoxische Wirkungen** ohne zytotoxischen Effekt auf das Zielgewebe
- ab 6 ppm starkes Ansteigen der Raten von **DNA - Protein *Cross Links*** in Zielzellen des respiratorischen Nasenepithels

**Zusammentreffen von
Genotoxizität und Zytotoxizität mit reaktiver Zellproliferation**

ab 2 ppm
für die Tumorentwicklung entscheidend

Aktueller Status der Regulation

- Gleichartige Zielorgan und toxische Mechanismen in Mensch und Tier
- Nachweis der Nasentumoren beim Tier



Mögliche Relevanz der Tumorwirkung für den Menschen *plus*

Nicht ausreichender Nachweis einer Tumorwirkung für den Menschen



EU-Gefahrstoffverordnung

Krebserzeugend Kategorie 3

„Verdacht auf krebserzeugende Wirkung“

Konsequenz für Neueinstufung in EU

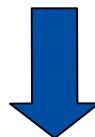
- Gleichartige Zielorgan und toxische Mechanismen in Mensch und Tier
- Nachweis der Nasentumoren beim Tier
- Nasopharynxtumoren bei Menschen



Biologische Plausibilität der Tumorentstehung *plus*

**Assoziation der Tumoren beim Menschen
mit der Formaldehyd- Exposition**

**Hohes ‚Weight of Evidence‘
für das Krebsrisiko für den Menschen**



**EU-Gefahrstoffverordnung
Einstufung als „Krebserzeugend für den Menschen“**

Konsequenz aus Nasopharyngealkarzinomen bei Menschen

**Sommer 2004,
International Agency for Research on Cancer (IARC*)**



Klassifizierung von Formaldehyd als

***‚Carcinogenic to humans,
based on
sufficient evidence in humans and animals‘***

*** Krebsforschungszentrum der WHO (mit empfehlendem Charakter)**



International Agency for Research on Cancer
Centre International de Recherche sur le Cancer

DANKE FÜR IHRE
AUFMERKSAMKEIT

A. Schulte

Bundesinstitut für Risikobewertung

Thielallee 88-92 • D-14195 Berlin

Tel. 0 30 - 84 12 - 0 • Fax 0 30 - 84 12 - 47 41

bfr@bfr.bund.de • www.bfr.bund.de