

Formaldehyd

Ableitung eines „Safe“ Levels

Klaus E. Appel

International Agency for Research on Cancer (IARC)



15. Juni 2004 (Pressemitteilung)

„There is sufficient evidence in humans that formaldehyde causes nasopharyngeal cancer“

- **Lässt sich ein „Safe“ level ableiten ?**

Toxikokinetik

FA kommt endogen vor und ist physiologisch essentiell

- Blutspiegel ~ 0,1 mM (~ 3 mg/L)

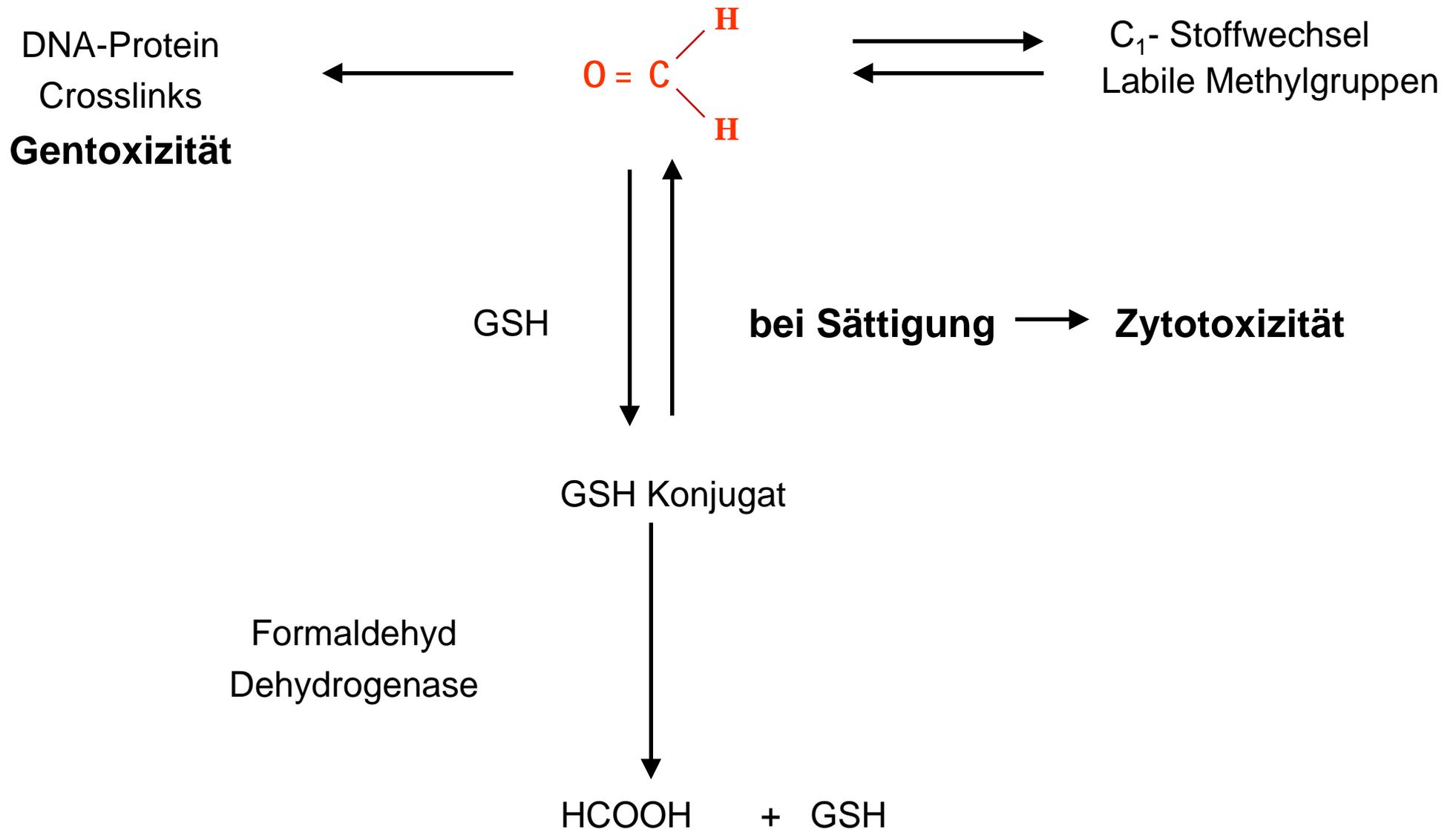
inhalative Zufuhr bewirkt keine Erhöhung des FA Blutspiegels

z.B.	1,9 ppm / 40 min.	Mensch
	6 ppm / 6 h	Affe
	14 ppm / 2 h	Ratte

keine systemische Verfügbarkeit

- HWZ ~ 1 min.
- GSH abhängige Oxidation durch FDH
- Ameisensäure Urin ~ 12,5 mg/L

Toxikokinetik



Gentoxizität in vitro

- gentoxisch in verschiedenen in vitro Systemen

DNA-Protein Crosslinks (DPX)

DNA Addukte, Strang-Brüche, Induktion von Repair,
Mikronucleus-Induktion

Assoziation zwischen Mikronucleusraten und
DNA-Protein Crosslinks

keine Genmutationen in Säugerzellen

DNA - Protein Crosslinks = prämutagene Ereignisse

Gentoxizität in vivo

DNA-Protein Crosslinks (DPX)

- Bildung durch endogenen Formaldehyd
- bei exogener Zufuhr bereits in niedrigsten Konzentrationen nachweisbar
 - 0,3 ppm Ratten Nasenepithelzellen
 - 0,7 ppm Affen Nasenepithelzellen
 - 6 - 15 ppm deutliche Zunahme bei längerer Expositionszeit
- lokale Gentoxizität, keine systemische
- kein NOEL
- **keine initiierende Wirkung**

Gentoxizität

DNA-Protein Crosslinks (DPX)

can be removed

- by active repair
 - half-lives ~ 2 - 4 h in human cells
 - 24 h after exposure no longer detectable
 - half-life ~ 7 h in vivo (tracheal epithelium)
- by spontaneous hydrolysis
- by proteolytic process (proteosomes)
- no accumulation during repeated exposures (low doses)

Epidemiologie

Hämatopoetisches System

erhöhte Mortalitätsrate durch Leukämien und Myeloide Leukämien
erhöhte Mortalitätsrate durch Non-Hodgkin Lymphome

Biologische Plausibilität für die Entstehung von Leukämien durch Formaldehyd ?

- keine systemische Verfügbarkeit
- (Gen-) Toxizität im Knochenmark von Ratten nicht nachweisbar
- kein Hinweis aus Inhalationsstudien für Entstehung von Leukämien
- derzeit keinen „plausiblen Wirkungsmechanismus“

**Formaldehyd-assoziierte Kausalität zweifelhaft
für Risikobewertung derzeit nicht zu berücksichtigen**

Wirkungsmechanismus

Tumoren am Expositions-Ort

	0,3 ppm	Nachweis von DNA-Protein Crosslinks
unterhalb	2 ppm	lineare DPX-Bildung
unterhalb	2 ppm	effektiver DPX repair, effiziente Detoxifizierung über FDH
ab ~	2 ppm	GSH-Sättigung, Zytotoxizität + regenerative Zellproliferation
ab	2 ppm bei Ratten	} hierdurch Epithelschädigungen insbesondere in den vorderen Nasenregionen
ab	3 ppm bei Affen	

bei Affen Ausdehnung in den nasopharyngealen Raum
bei höheren Konzentrationen und Fortdauer der Exposition

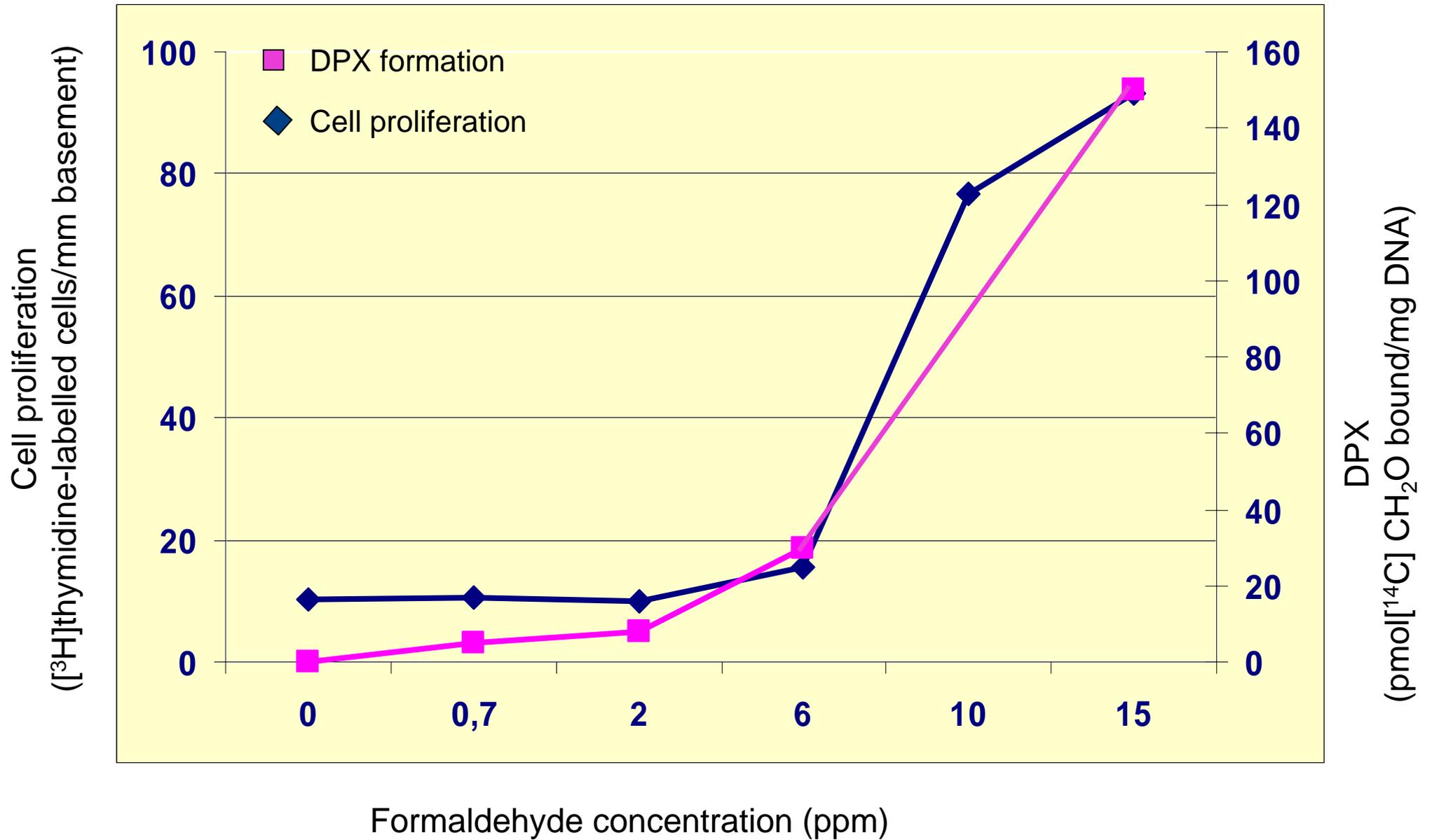
vergleichbare Befunde bei Arbeitnehmern

Wirkungsmechanismus

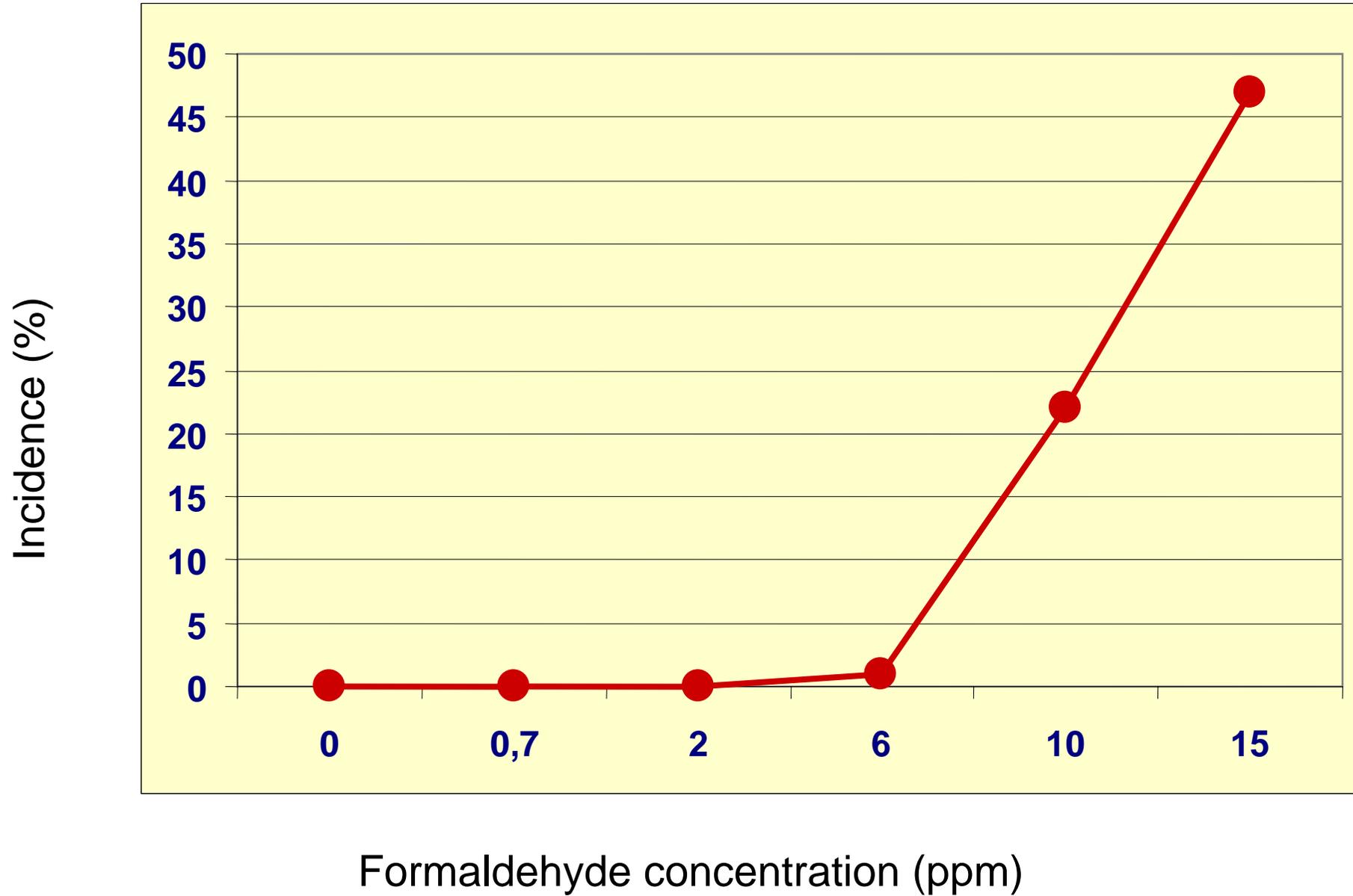
Langzeitexposition

ab	2 ppm	Hyperplasien, Metaplasien, Dysplasien an Nasenschleimhaut (Ratte, Affe, Mensch)
ab ~	6 ppm	starkes Ansteigen der DPX-Bildung
ab	6 ppm	Plattenepithelkarzinome im respiratorischen Epithel
ab	10 ppm	signifikant erhöhte Tumorraten (Ratte) ca. 50 %
~	4 ppm	epidemiologische Evidenz für Formaldehyd-bedingte Tumormortalität (Nasopharynxkarzinome)

Wirkungsmechanismus



Nasal-Tumours in Rats



Monticello et al., 1996

Wirkungsmechanismus

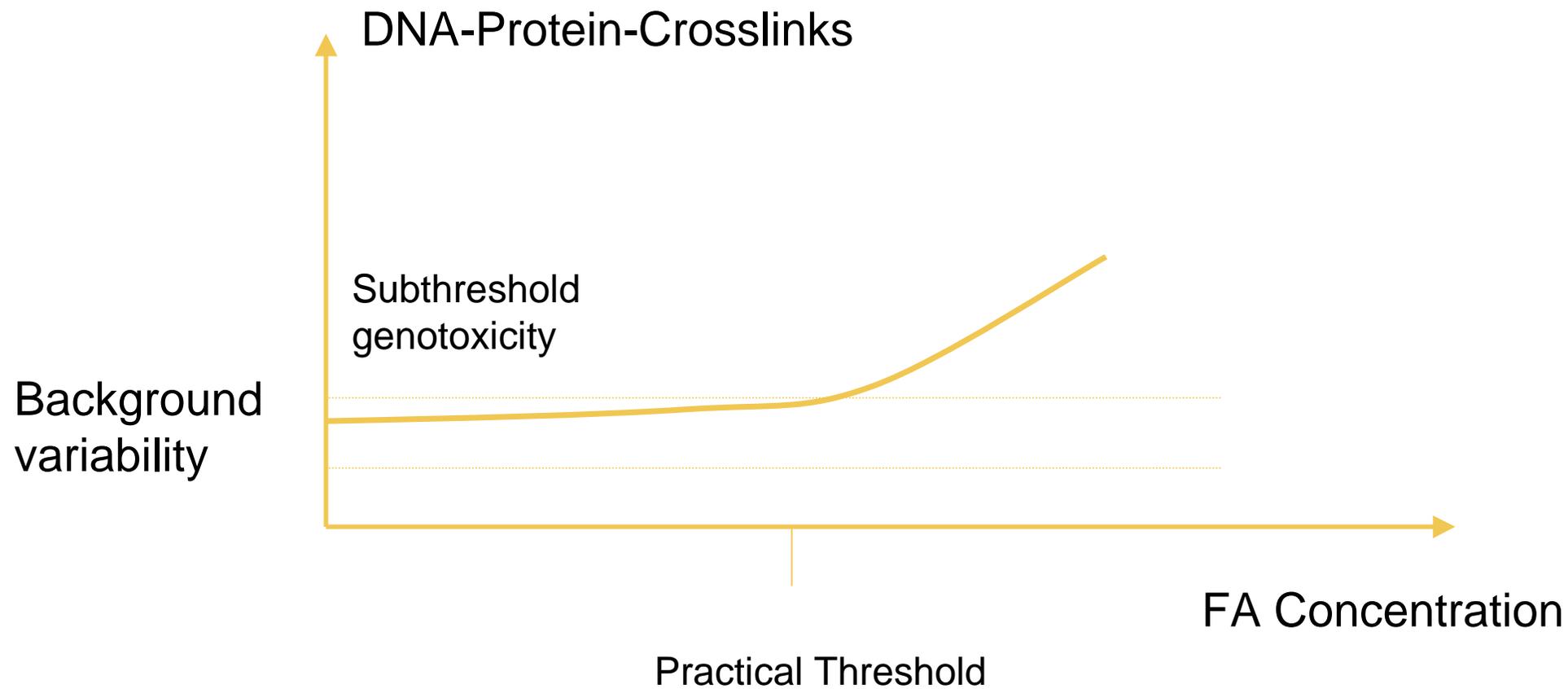
zwei biologische Schlüsselereignisse

Gentoxizität

Zytotoxizität mit reaktiver Zellproliferation

führen ab einer Expositionskonzentration von ~ 2 ppm zu einem Prozess, der in bestimmten Abschnitten der Nasenrachen-Schleimhaut zur Krebsentstehung führt

→ praktische Schwelle



„Safe“ level

Ableitung aus der Epidemiologie ?

Tumore im Nasenrachenraum

Ableitung eines „Safe“ levels aus der Epidemiologie nicht möglich
(Edler, 2005)

- Daten nicht ausreichend
Beschreibung der Expositionsparameter
Anzahl der Tumorfälle
- Extrapolation auf relevante Konzentrationen mit hohen Unsicherheiten verbunden, weil das Ergebnis mehr durch die Wahl des Modells als durch die vorliegende Konzentrations-Wirkungs-Daten bestimmt wird

„Safe“ level

1. Ableitung aus Daten beim Menschen

- zytotoxische Wirkung ist der entscheidende Schritt
- beim Menschen Daten zu epithelialen Schäden vorhanden
jedoch kein NOAEL ableitbar
- als Surrogat für Zytotoxizität → sensorische Reizung
sensorische Reizung wird vermittelt über freie Nervenendigungen
in den Schleimhäuten
- keine Schleimhautschädigung (Kurzzeitexposition)

„Safe“ level sensorische Reizwirkung

- Augenreizung beim Menschen
 - ≥ 0,24 ppm (Andersen and Molhave, 1983)
 - ≥ 0,3 ppm (Paustenbach et al., 1997)
 - ≥ 0,25 ppm (NIWL, 2003)
- LOAEL 0,2 - 0,3 ppm
- die Analyse der Daten ergibt - in Übereinstimmung mit der Bewertung der WHO (2002) -

0,1 ppm ohne Reizwirkung (NOAEL)

„Safe“ level

irritation, chronic exposure

NOAEL ppm	LOAEL ppm	critical effects	remarks	study	source
0.08	0.21	Nasal and eye irritation, nasal obstruction	Occupational 10 y average	Wilhelmsson and Holmstrom, 1992	OEHHA 1999
~ 0.1	0.3	eye, nose and throat irritation	Residents in mobile and conventional homes	Ritchie and Lehnen, 1987	
	0.25	Mild irritation of the eyes and upper respiratory tract and mild damage to the nasal epithelium	Occupational 10.4 y	Holmstrom et al., 1989	ATSDR 1999

„Safe“ level

2. Ableitung aus tierexperimentellen Daten

- zytotoxische Wirkung ist der entscheidende Schritt
- bei der Ratte Daten zur Zytotoxizität vorhanden (ab 2 ppm)
NOAEL bei 1 ppm ableitbar
- 1 ppm ist der POD (point of departure)
muss durch Sicherheitsfaktor dividiert werden
- keine besondere Empfindlichkeit von Kindern
- Faktor 5  0,2 ppm

„Safe“ level

3. Mathematischer Modellierungsansatz

u.a.

dreidimensionale Computer-Rekonstruktion der Luftwege
zur Vorhersage der regionalen Dosimetrie von CH₂O

Assoziierung der Aufnahme von CH₂O in die Nasenschleimhaut
mit anschließender DPX-Bildung und regenerativer Zellproliferation

Verwendung eines zweistufigen klonalen Wachstumsmodells für Tumorentstehung

- Dosis-Wirkungs-Beziehung der Tumorinduktion extrem abhängig von der Zellproliferationskinetik
- unterhalb 1 ppm keine zusätzliche Risiken (J-förmige DWB)
- bei 0,1 ppm zusätzliche Risiken $< 10^{-6}$ (hockey-stick-DWB)

Conolly et al. 2004

„Safe“ levels

- Ableitung aus Daten beim Menschen mit sensorischer Reizung als Endpunkt (BfR 2006) 0,1 ppm
- Ableitung aus Daten bei der Ratte mit Zytotoxizität als Endpunkt (BfR 2006) 0,2 ppm
- mathematische Modellierung (Conolly et al. 2004) 1,0 ppm

Zusammenfassung

- um eine Risikobewertung für Formaldehyd durchführen zu können, wurde ein „safe“ level abgeleitet
- hierzu wurden Daten aus Tierversuchen (Toxikokinetik, Genotoxizität, DNA zu Zytotoxizität und Zellproliferation) sowie Daten beim Menschen (sensorische Irritation) verwendet
- der „safe“ level beträgt **0,1 ppm**
- bei dieser Expositionshöhe ist ein kanzerogenes Risiko praktisch nicht vorhanden



Krebserzeugend Kategorie 3

„Verdacht auf krebserzeugende Wirkung“

Einstufung der IARC / WHO als „Human Carcinogen“
führt zur Neubewertung

Roadmap for the rat clonal growth model

Inhaled formaldehyde

+
exposure scenario

+
CFD nasal dosimetry model

+
single-path lung dosimetry model

cell replication in control rats

+
cells at risk in respiratory tract

+
respiratory tract tumour data (control only)

site-specific flux into respiratory tract epithelium

+
cell replication dose-response (rat)

+
DPX dose-response prediction (scale-up from rat and monkey)

2-STAGE CLONAL GROWTH MODEL

mode of action dose-response submodels

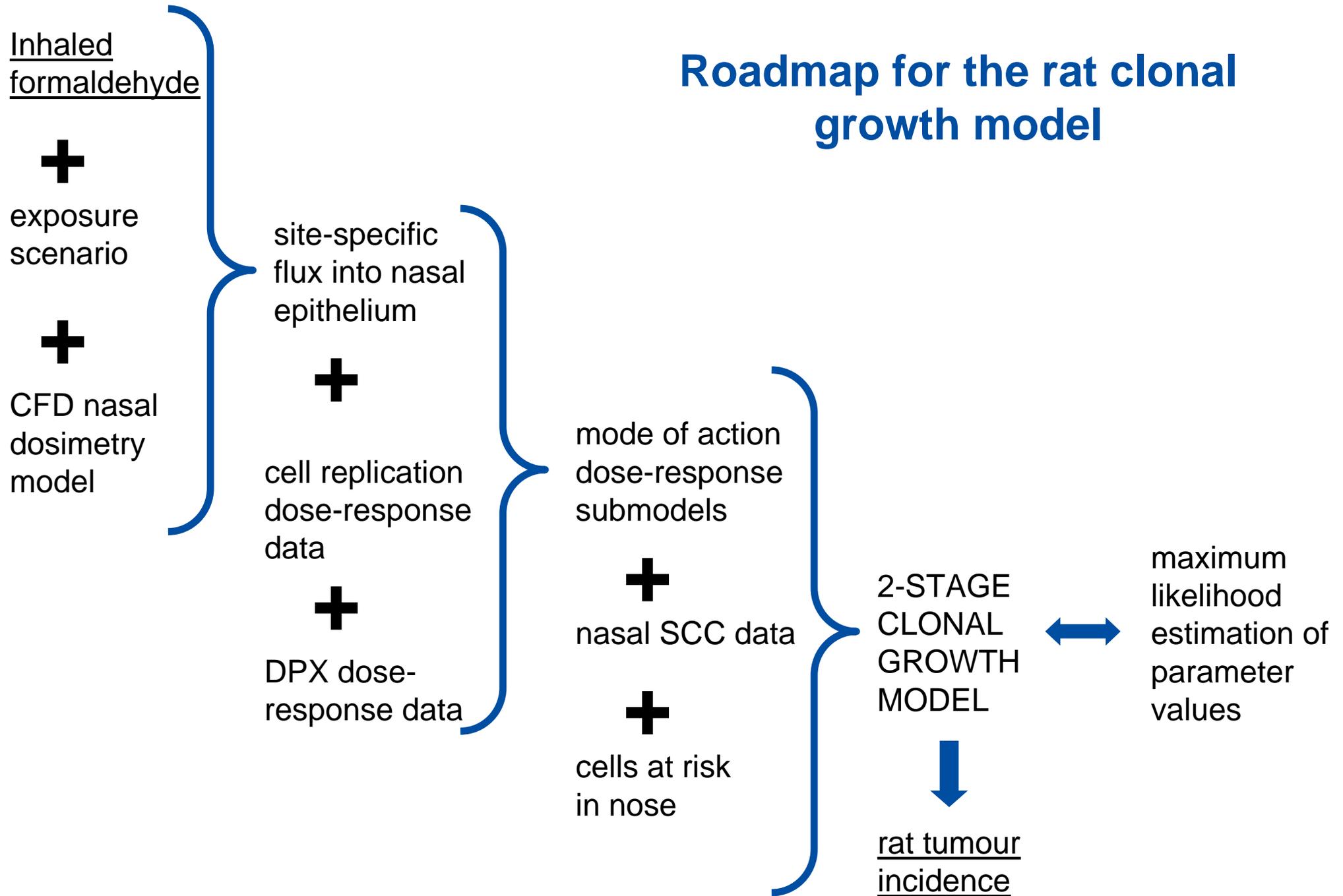
+
maximum likelihood estimation of parameter values

2-STAGE CLONAL GROWTH MODEL



human tumour incidence

Roadmap for the rat clonal growth model



Formaldehyd

- 1977 Empfehlung eines Innenraum-Richtwertes von **0.1 ppm**, Bewertungsmaßstab für Formaldehyd in der Raumluft, BGA-Pressedienst (19/77)
- 1980 Veröffentlichung tierexperimenteller Ergebnisse zur krebserzeugenden Wirkung
- 1984 **Formaldehyd:** Ein gemeinsamer Bericht des BGA, der BAU und des UBA unter Beteiligung der BAM, der BBA und des Vorsitzenden der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG.
*Schriftenreihe des Bundesministers für Jugend, Familie und Gesundheit.
Band 148, Verlag W. Kohlhammer Stuttgart, Berlin, Köln, Mainz*
- 1984 am 22. August weisen das BMG und das BGA Meldungen zurück, wonach Formaldehyd beim Menschen Krebs auslösen soll

Formaldehyd - Chronologie

- 1985 Vom Umgang mit Formaldehyd, Eine Informationsschrift des Bundesgesundheitsamtes, BGA-Pressestelle
- 1985 Bundesgesundheitsamt informiert über Formaldehyd und Schutzmaßnahmen, BGA-Pressedienst 18/1985
- 1995 IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Wood Dust and Formaldehyde, Band 62, Klassifizierung als "probable human carcinogen"
- 2000 Formaldehyd, Herleitung eines MAK-Wertes von 0.3 ppm, Nachtrag 2000, Gesundheitsschädliche Arbeitstoffe, Toxikologisch-Arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, DFG 2000
- 2004 15. Juni 2004, IARC, WHO, press release Nr. 153: IARC classifies formaldehyde as carcinogenic to humans