

# 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)

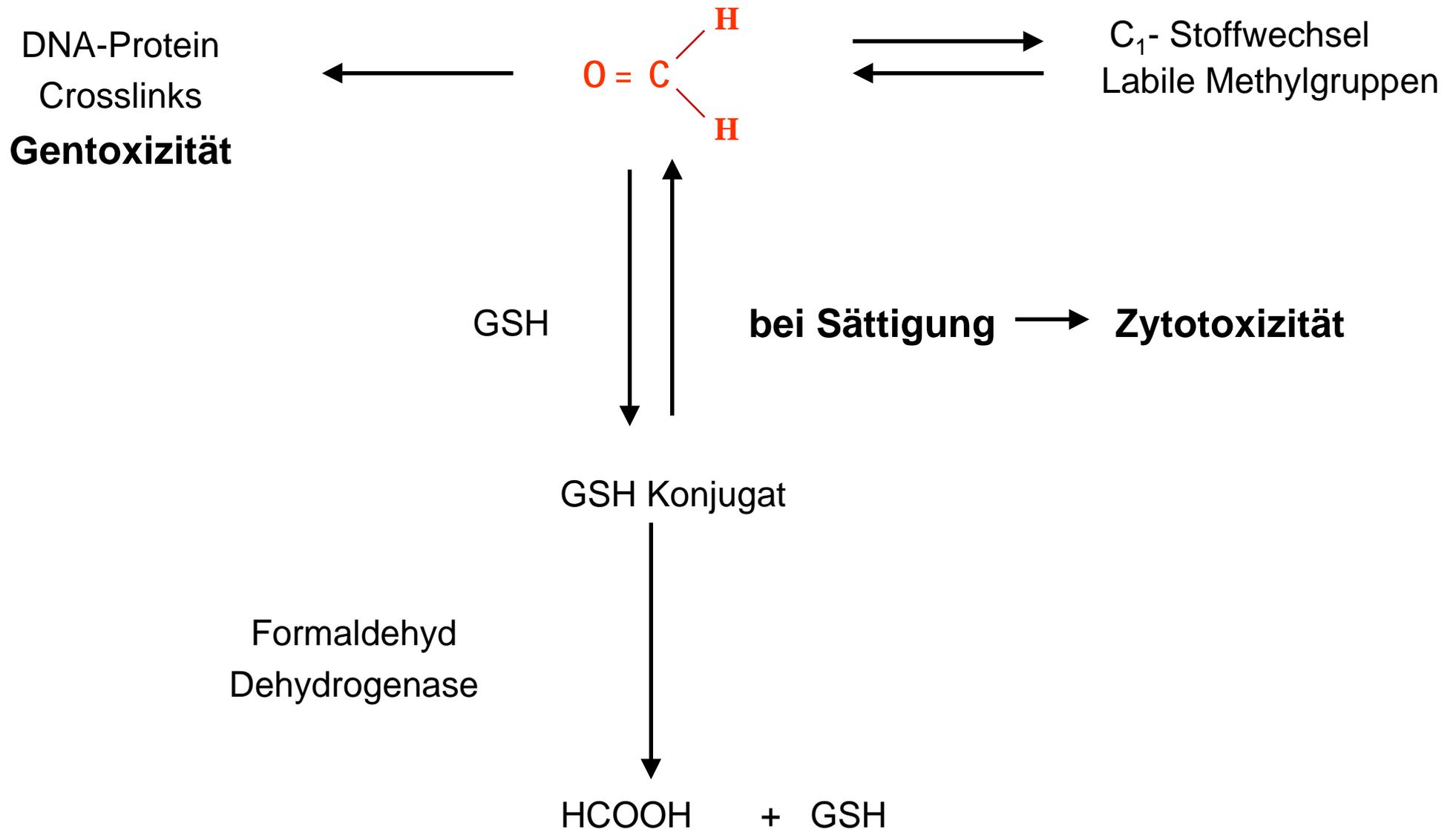
inhalative Zufuhr bewirkt keine Erhöhung des FA Blutspiegels

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

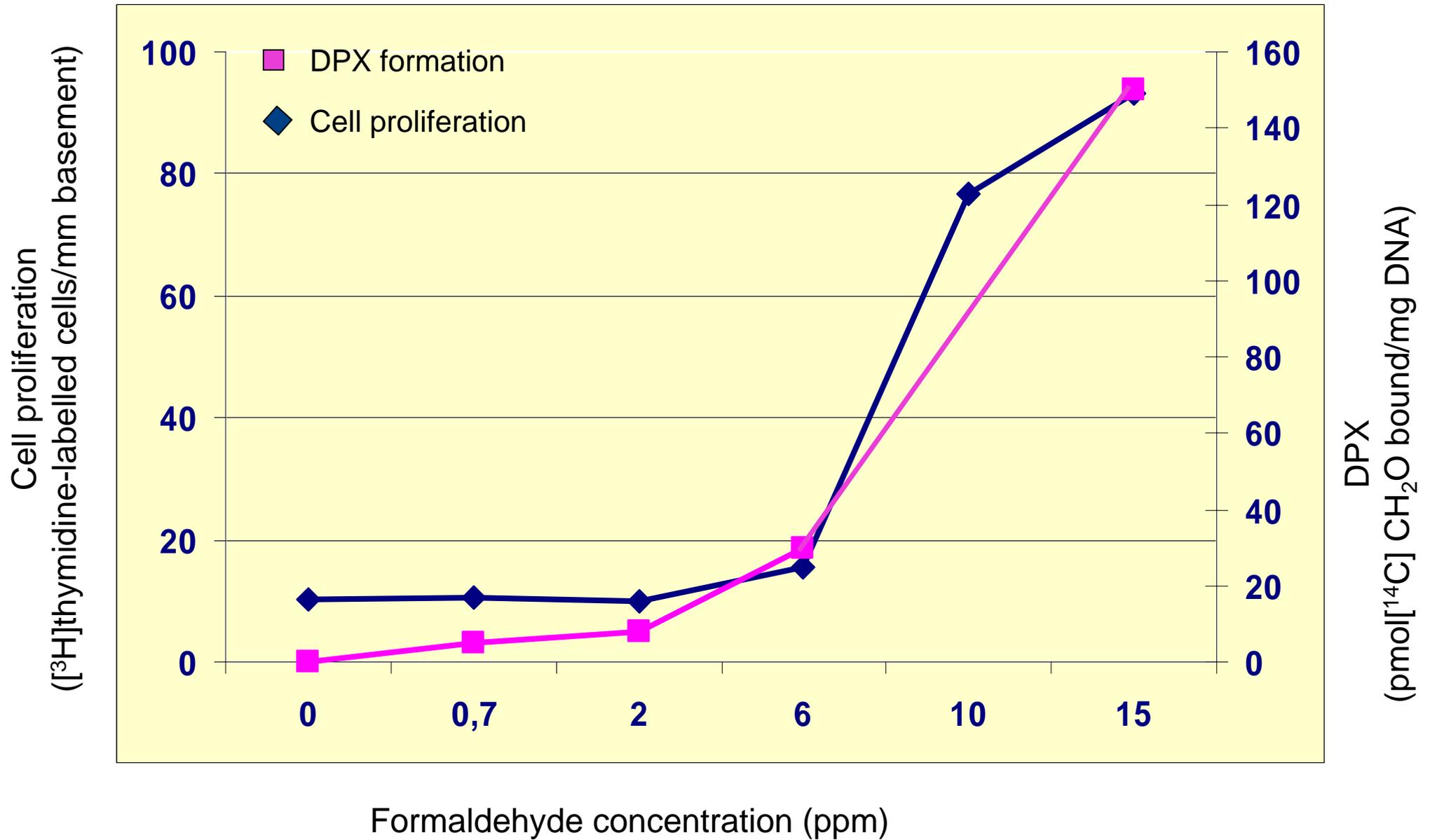
vergleichbare Befunde bei Arbeitnehmern

# Wirkungsmechanismus

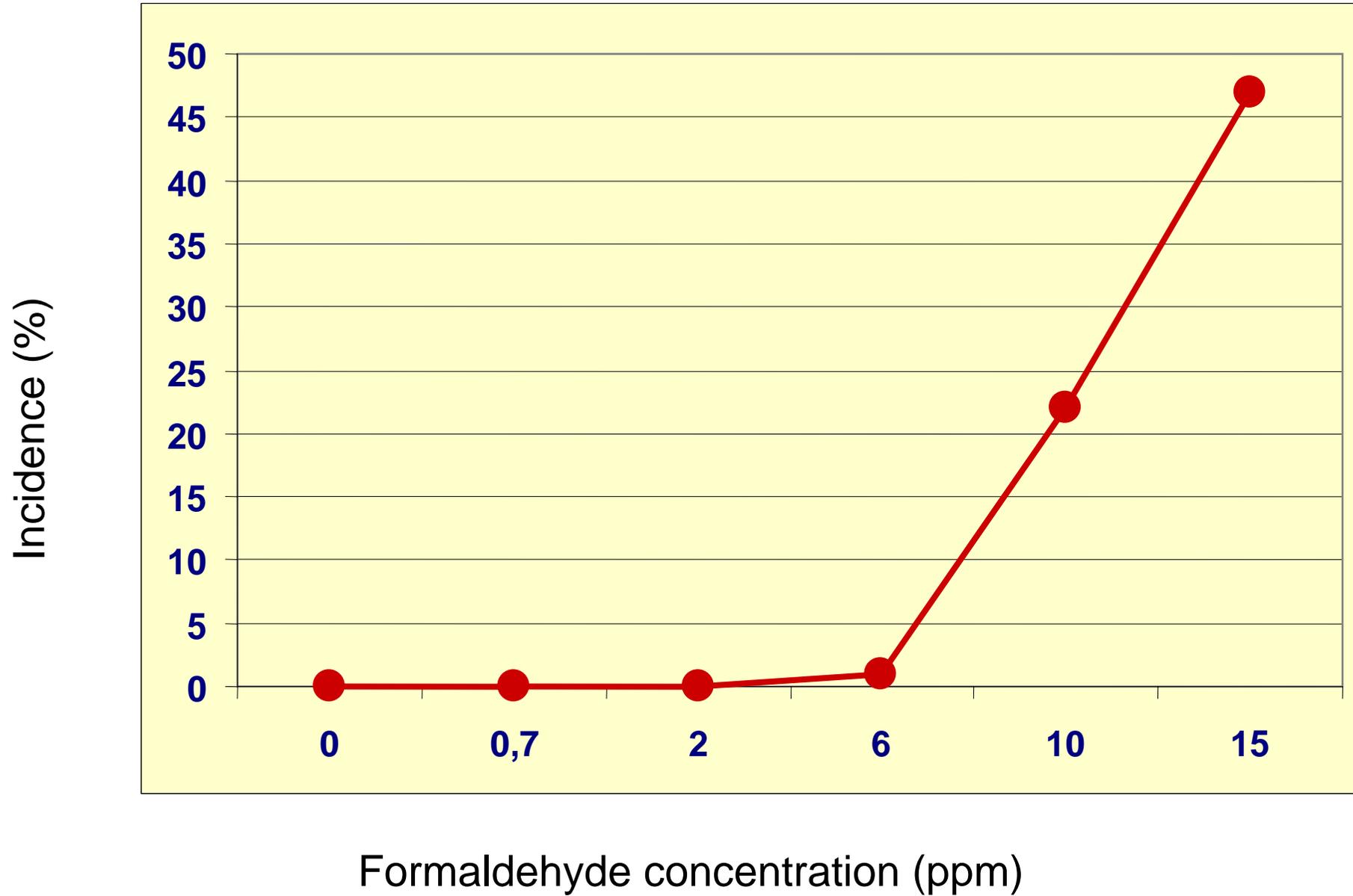
## Langzeitexposition

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

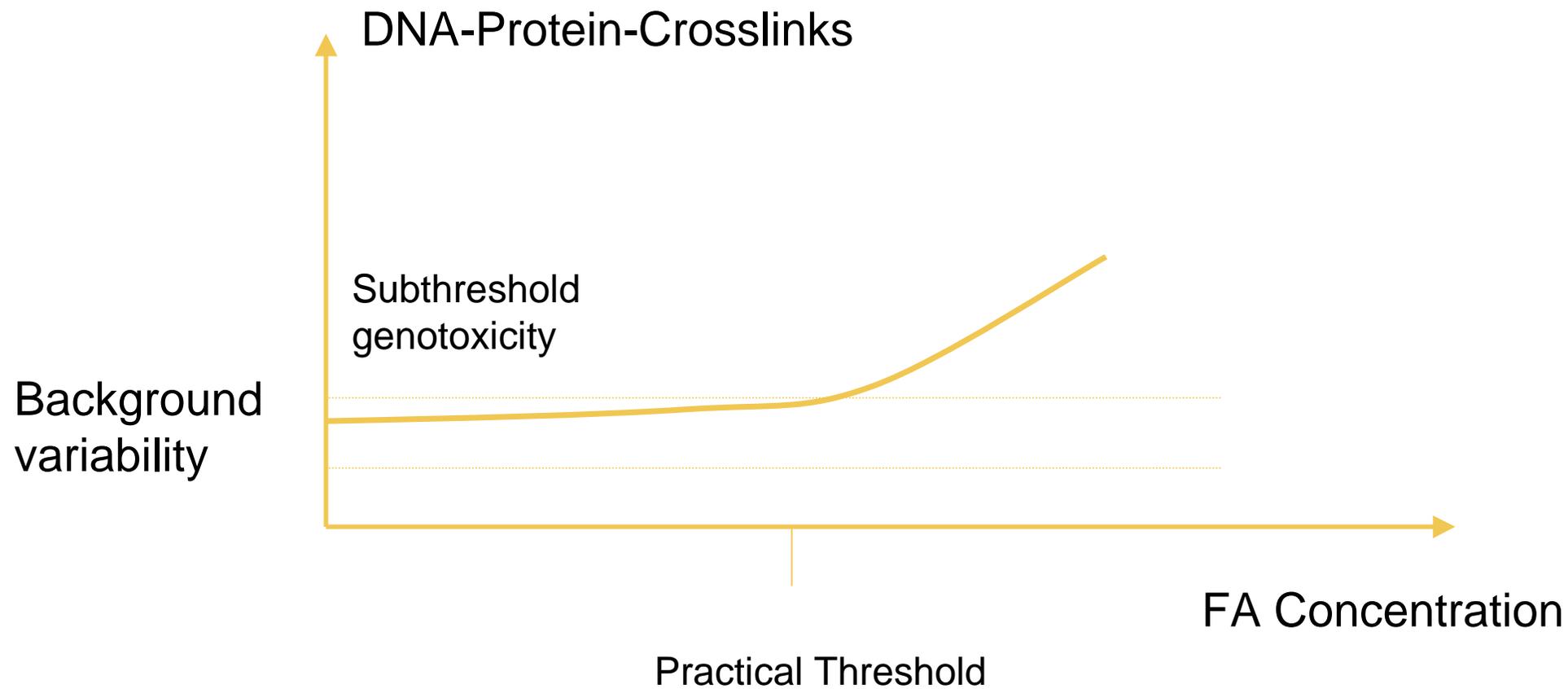
zwei biologische Schlüsselereignisse

**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

<b>NOAEL</b> ppm	<b>LOAEL</b> ppm	<b>critical effects</b>	<b>remarks</b>	<b>study</b>	<b>source</b>
<b>0.08</b>	<b>0.21</b>	Nasal and eye irritation, nasal obstruction	Occupational 10 y average	Wilhelmsson and Holmstrom, 1992	OEHHA 1999
<b>~ 0.1</b>	<b>0.3</b>	eye, nose and throat irritation	Residents in mobile and conventional homes	Ritchie and Lehnen, 1987	
	<b>0.25</b>	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 CH<sub>2</sub>O

Assoziierung der Aufnahme von CH<sub>2</sub>O 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

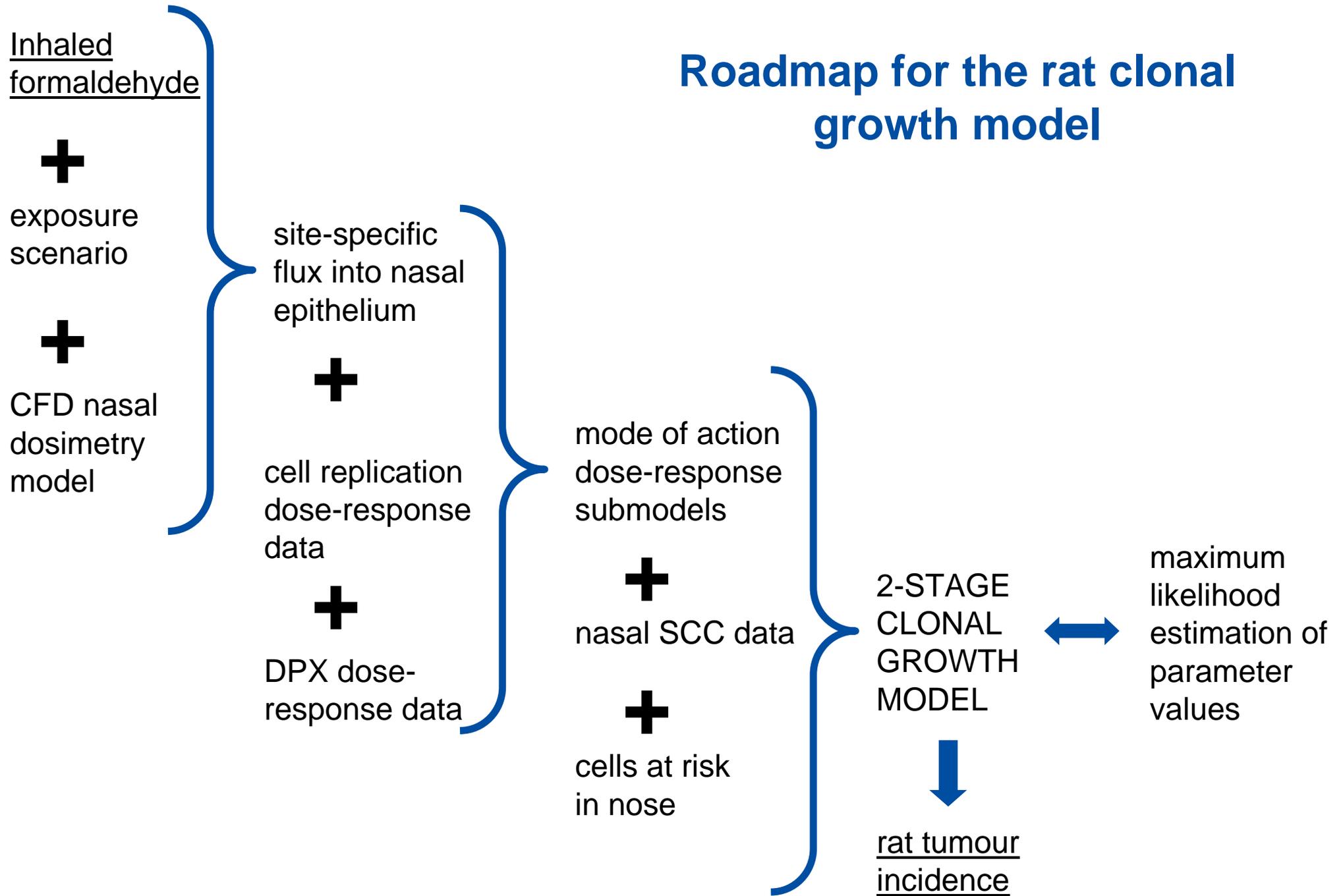
+  
maximum likelihood estimation of parameter values

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 Arbeitsstoffe, 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