

Formaldehyd - gefährlicher als gedacht?

H.-B. Richter-Reichhelm,
U. Gundert-Remy

Beurteilung von gesundheitlichen Risiken abgeleitet aus folgender Abschätzung:

dem Stoff innewohnende
schädigende Wirkung

(schädliche Wirkung =
„Hazard“)

+

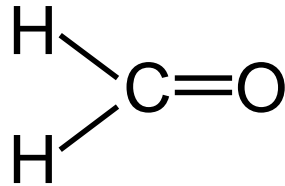
in Abhängigkeit von der
Expositionshöhe auftretende
Gefahr

(Risiko = „Risk“)

Richter-Reichhelm

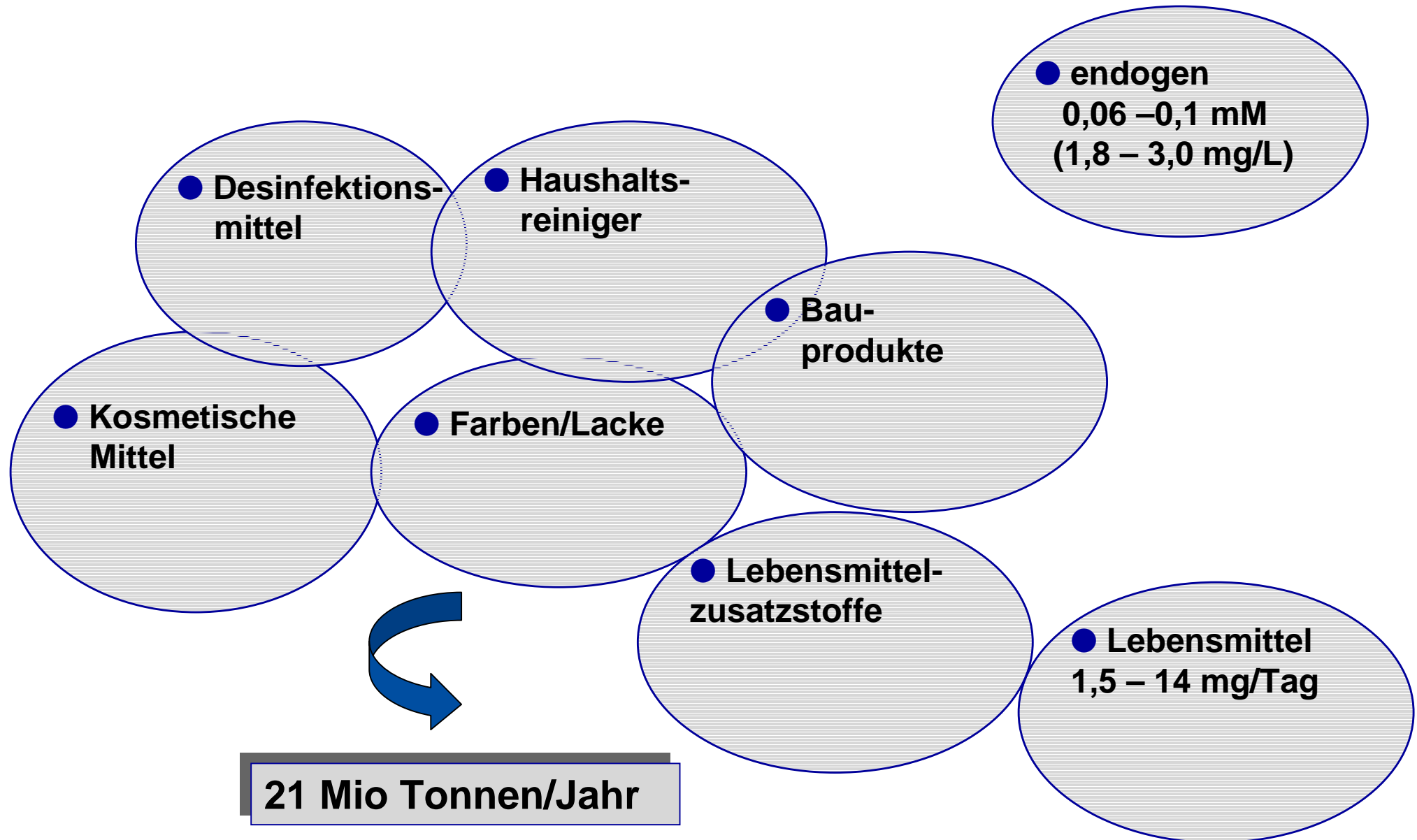
Gundert-Remy

Formaldehyd (FA)



- ist ein physiologischer Baustein des Organismus, der im normalen Zellstoffwechsel (oxidative Demethylierungen) überall in Lebewesen entsteht
- wird in großen Mengen industriell hergestellt und zur Herstellung vieler Produkte, zur Desinfektion und als Konservierungsmittel benötigt
- Freisetzung in die Umwelt aus verschiedensten Quellen

Vorkommen von Formaldehyd



Untersuchungen zu Formaldehyd

- Tierexperimentelle Untersuchungen inhalativ an Ratten und anderen Laborspezies (+ andere Applikationsformen)
- Spezielle Versuchsanordnungen zur Ermittlung der Zytotoxizität und Zellproliferation sowie der Genotoxizität
- Zur Klärung der toxischen Wirkung am Menschen:

Durchführung umfangreicher epidemiologischer Untersuchungen (Kohorten und Fallkontrollstudien)

Kenntnis über Wirkungsweise

- endogener Blutspiegel 0.1 mM
- exogene Zufuhr (inhalativ, dermal, oral) bewirkt keine Erhöhung des FA 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.

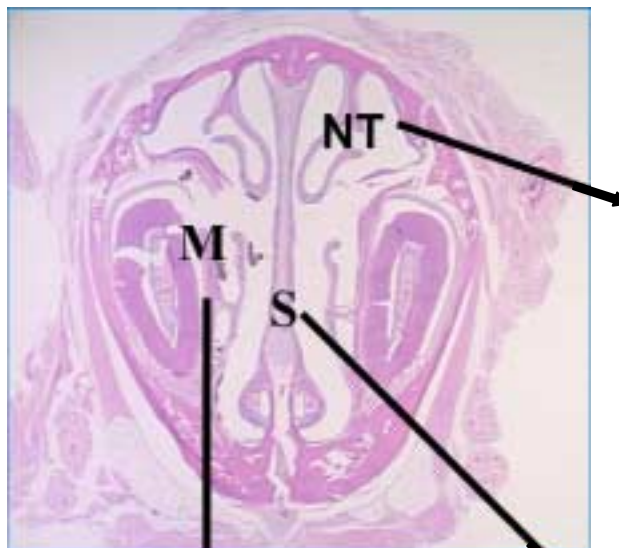
Epithelschädigungen

**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

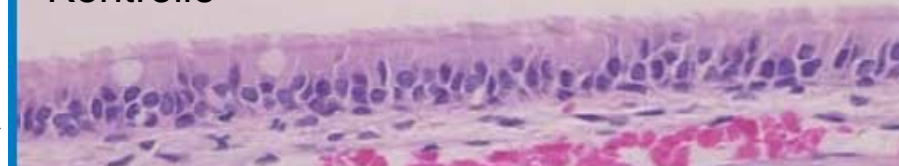
Epithelschädigungen/ Histologie

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

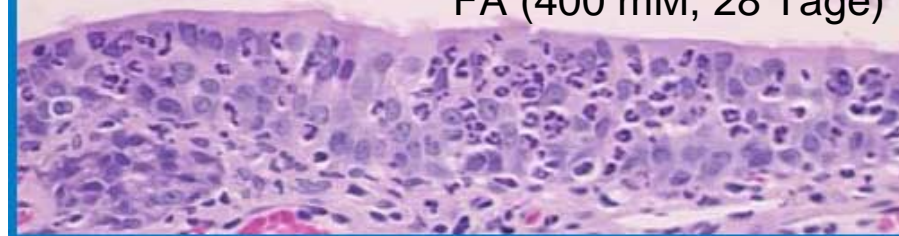


Nasoturbinale

Kontrolle

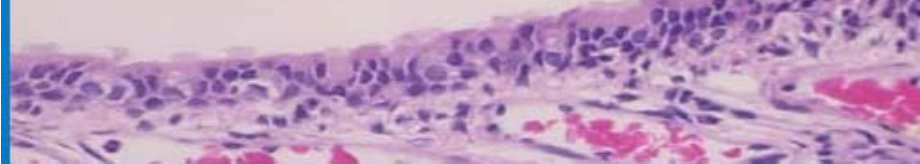


FA (400 mM, 28 Tage)

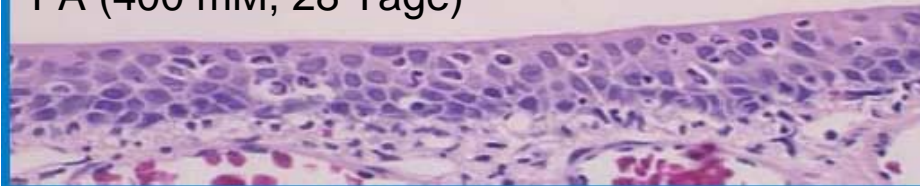


Maxilloturbinale

Kontrolle

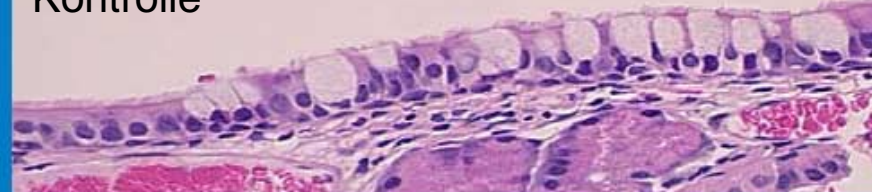


FA (400 mM, 28 Tage)



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 Tumorwirkung aus anderen Studien bei 14 ppm

Zusammenfassung der epithelschädigenden Wirkungen von FA in Abhängigkeit von der Expositionskonzentration

Bei Labor-Nager:

- ab 2 ppm Zellschäden/-proliferation in der Nasenschleimhaut
- ab 6 ppm Plattenepithelkarzinome in der Nasenschleimhaut von Ratten
- ab 10 ppm über 53% Plattenepithelkarzinome in der Nasenschleimhaut von Ratten

**Epithelschädigung +
Tumorwirkung:
konzentrationsabhängig
identisches Zielgewebe**



0.24 ppm Reizwirkung am menschlichen Auge ohne Epithelschädigung

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 und längerer Expositionszeit
deutliche Zunahme der DNA - Protein *Cross Links*



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

In vitro Genotoxizität:

DNA-Protein *Cross Links* (DPX) und Mikronukleus-Induktion an Zelllinien:

- Vergleichende Untersuchungen an respiratorischen Epithel der Trachea von Ratten und menschlichen Nasenepithelzellen:

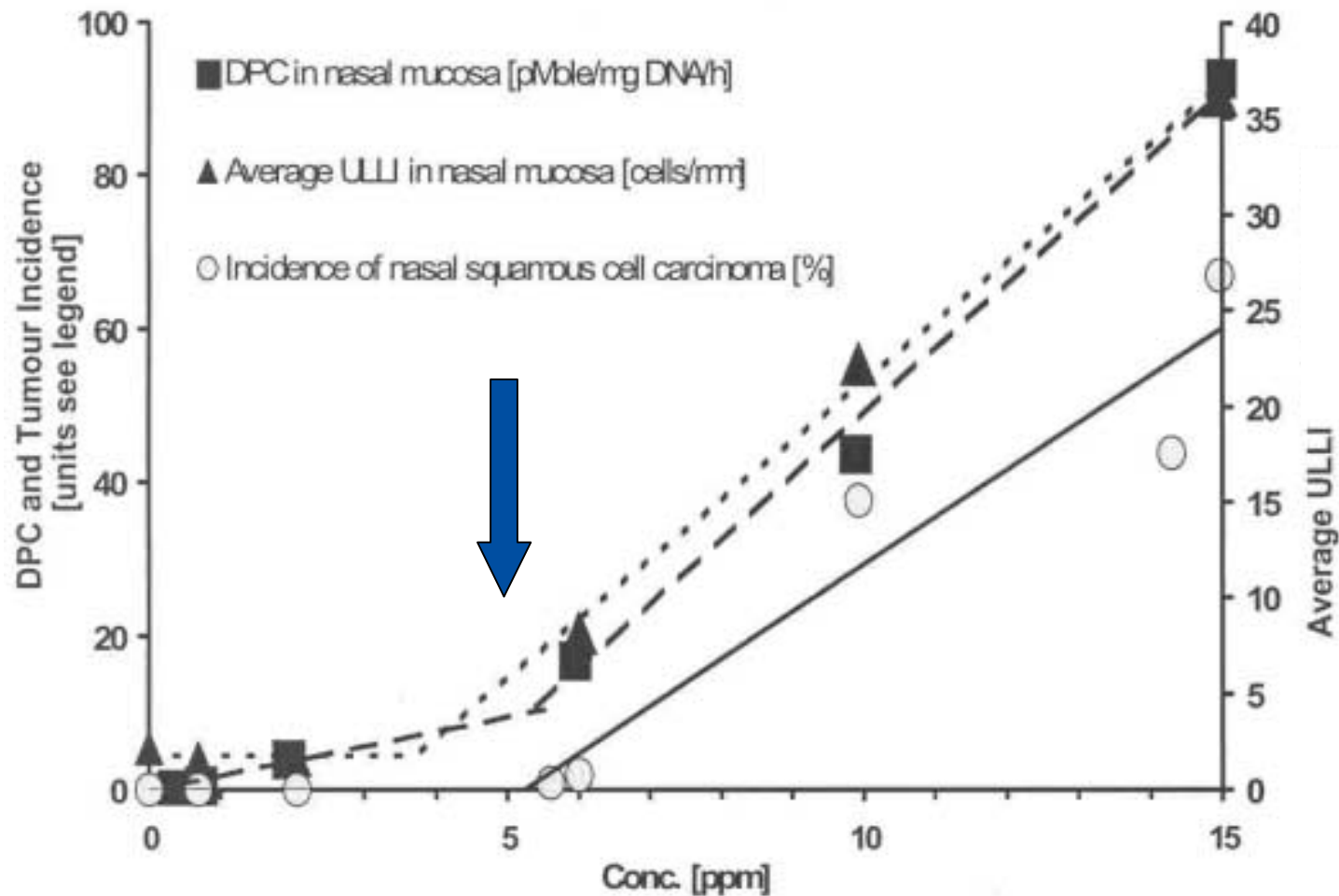
Parallelität des Anstiegs von DNA-Protein *Cross Links* und Mikronukleusraten bei gleichen Expositionskonzentrationen



DNA-Protein Cross Links \approx prämutagene DNA Läsion
Mikronukleusbildung \approx Chromosomenschädigung

→ lokales genotoxisches Potential

DOSIS-WIRKUNG



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

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: Hämatopoetisches System

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

- Erhöhte Mortalitätsrate durch **Leukämien** und **Myeloide Leukämien** bei
 - regelmäßig wiederholter **Peak Exposition ≥ 2 ppm**
 - Exposition gegenüber **hohen Durchschnittswerten ≥ 1 ppm**
2-3,5fach signifikant erhöhtes relatives Risiko + konzentrationsabhängig

- Erhöhte Mortalitätsrate durch **Non-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 DNA-Protein *Cross Links* im Knochenmark von Ratten
- 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

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

Aktueller Status der Regulation

**Bis heute gültige Legaleinstufung von
Formaldehyd in der EU:**



**Krebserzeugend Kategorie 3
,Verdacht auf krebserzeugende Wirkung‘**



**Einstufung der IARC / WHO als ‚Human Carcinogen‘
führt zur Neubewertung der Datenlage,
auch in der EU**

Ableitung eines Wirkungsmechanismus für Tumorentstehung (1)

Formaldehyd ist lokal am Ort des ersten Auftreffens wirksam:

- ab 0.2 ppm Augenreizung ohne Epithelschädigung (Mensch)
- ab 0.3 ppm vermehrte Bildung von DNA - Protein *Cross Links* an Ratten Nasenepithelzellen
- ab 2 ppm Epithelschädigungen an Nasenschleimhaut von Ratte, Affe, Mensch
- ab 2 ppm Zellproliferation, Metaplasien, Dysplasien an Nasenschleimhaut von Ratte, Affe, Mensch
- ab 4 ppm Epidemiologische Evidenz für Formaldehyd-bedingte Tumormortalität (Nasopharynxkarzinome)
- ab 6 ppm Nasentumoren bei der Ratte
- ab 10 ppm deutlich (signifikant) erhöhte Tumorraten bei Ratten

Ableitung eines Wirkungsmechanismus für Tumorentstehung (2)

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) **Plattepithelkarzinome** beobachtet

Ableitung eines Wirkungsmechanismus für Tumorentstehung (3)

- zwei biologische Schlüsselereignisse

– **Genotoxizität und Zytotoxizität mit reaktiver Zellproliferation** –

führen ab einer Expositionskonzentration oberhalb von 2 ppm zu einem Prozess,

der in bestimmten Abschnitten der Nasenrachen-Schleimhaut zur Krebsentstehung führt.



Die vorhandene Datenlage ergibt ausreichende Evidenz, dass dieser Mechanismus bei entsprechender Formaldehyd-Exposition gegenüber Menschen zutreffend ist.

Konsequenz für Neueinstufung in EU

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



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



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

Beurteilung von gesundheitlichen Risiken abgeleitet aus folgender Abschätzung:

dem Stoff innewohnende
schädigende Wirkung

(schädliche Wirkung =
„Hazard“)

+

in Abhängigkeit von der
Expositionshöhe auftretende
Gefahr

(Risiko = „Risk“)

Richter-Reichhelm

Gundert-Remy

■ Ansatz 1: Margin of Exposure (MoE)

NOAEL wird verglichen mit der Höhe der Exposition.

Der Abstand wird unter Berücksichtigung der toxikologischen und biologischen Kenntnisse bewertet.

Die Bewertung endet mit: (a) bedenklich/Risikominderungsmaßnahmen erforderlich, (b) unbedenklich oder (c) mehr Daten erforderlich.

■ Ansatz 2: Bestimmung einer „sicheren“ Konzentration

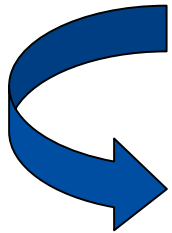
NOAEL wird durch Sicherheitsfaktoren dividiert.

Die Sicherheitsfaktoren berücksichtigen die Unterschiede zwischen Tier und Mensch und Unterschiede innerhalb der menschlichen Population.

Überlegungen zum NOAEL(1)

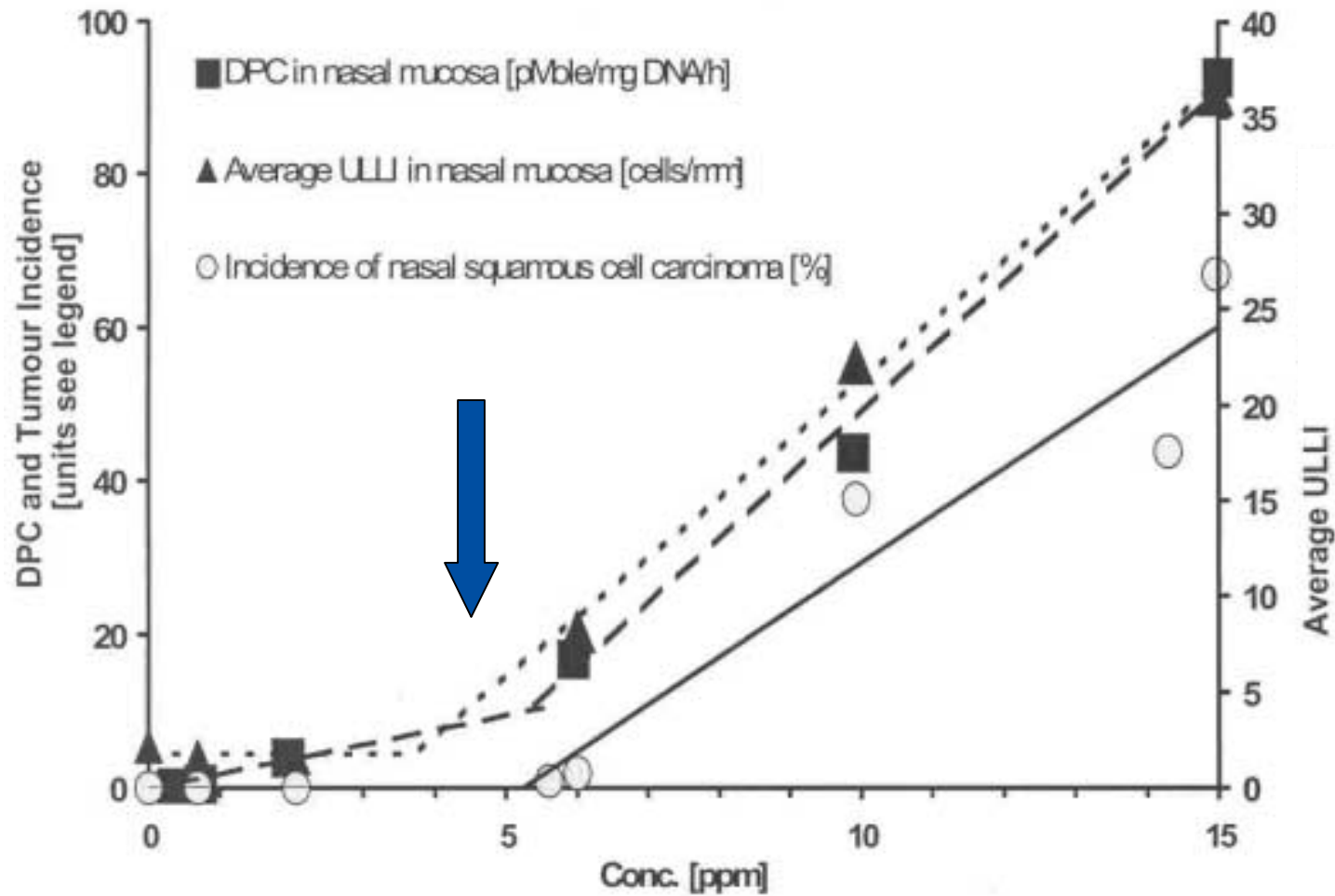
■ Mechanismus der krebsauslösenden Wirkung für Formaldehyd

Genotoxizität (DPX) + Zytotoxizität




Nicht-lineares Ansteigen der Dosis-Wirkungskurve

DOSIS-WIRKUNG



Ableitung der “sicheren” Konzentration aus Daten beim Menschen

- Zytotoxische Wirkung ist der entscheidende Schritt
- Beim Menschen Daten zur Zytotoxizität vorhanden (ab 2 ppm), jedoch kein NOAEL ableitbar
- Als Surrogat für Zytoxizität  sensorische Reizung. Sensorische Reizung ist vermittelt über freie Nervenendigungen in den Schleimhäuten; physiologische Korrelate sind Freisetzung von Substanz P, Calcitonin gen-related peptide und Entzündung.
- Die Analyse der Daten ergibt – in Übereinstimmung mit der Bewertung der WHO (2002) - einen Wert von 0,1 ppm ohne Reizwirkung

Bestimmung der „sicheren“ Konzentration Ableitung aus Daten beim Mensch

Ableitung der „sicheren“ Konzentration aus dem NOAEL 0,1 ppm für sensorische Reizung

■ Sicherheitsfaktoren

- Sensorische Reizung ist ein lokaler Effekt
 - kein Subfaktor für Unterschiede in der Kinetik
- Sensorische Reizung ist reversibel
- und die Effekte treten in Konzentrationen auf,
- welche eine Faktor 10 niedriger liegen als die zytotoxischen Effekte
 - kein Subfaktor für Unterschiede in der Dynamik



- *Kein* zusätzlicher Sicherheitsfaktor erforderlich
- 0,1 ppm ist die „sichere“ Konzentration

Ableitung der “sicheren” Konzentration aus Daten bei der Ratte

- 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), der Wert muss durch Sicherheitsfaktoren dividiert werden.

Bestimmung der „sicheren“ Konzentration aus Daten bei der Ratte

Ableitung der „sicheren“ Konzentration aus dem NOAEL 1 ppm für Zytotoxizität bei der Ratte

- *Sicherheitsfaktor (1) – Unterschiede zwischen den Spezies*
- Zytotoxizität ist ein lokaler Effekt
 - kein Subfaktor für Unterschiede in der Kinetik
- Keine Unterschiede in der Sensitivität zwischen den Spezies (Kimbell et al., 2001)
 - kein Subfaktor für Unterschiede in der Dynamik
- Kein Sicherheitsfaktor für Unterschiede zwischen den Spezies erforderlich

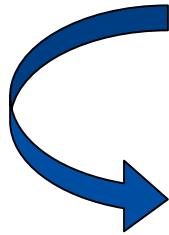
Bestimmung der „sicheren“ Konzentration aus Daten bei der Ratte

Ableitung der “sicheren” Konzentration aus dem NOAEL 1 ppm für Zytotoxizität bei der Ratte

- *Sicherheitsfaktor (2) – Unterschiede in der menschlichen Population*
- Zytotoxizität ist ein lokaler Effekt
 - ➔ kein Subfaktor für Unterschiede in der Kinetik
- Unterschiede in der Sensitivität zwischen Personen: Faktor 4-5 (Kulle et al. 1987, 1993; Holmström et al., 1989)
 - ➔ Subfaktor für Unterschiede in der Dynamik ist 5
- Sind Kinder gesondert zu berücksichtigen?
Der Effekt ist auf die Konzentration am Ort der Wirkung bezogen.
Keine Erkenntnisse zu besonderer Empfindlichkeit vorhanden.
 - ➔ Subfaktor für Unterschiede in der Dynamik ist 5

Bestimmung der „sicheren“ Konzentration aus Daten bei der Ratte

„Sichere“ Konzentration abgeleitet aus Tierversuch

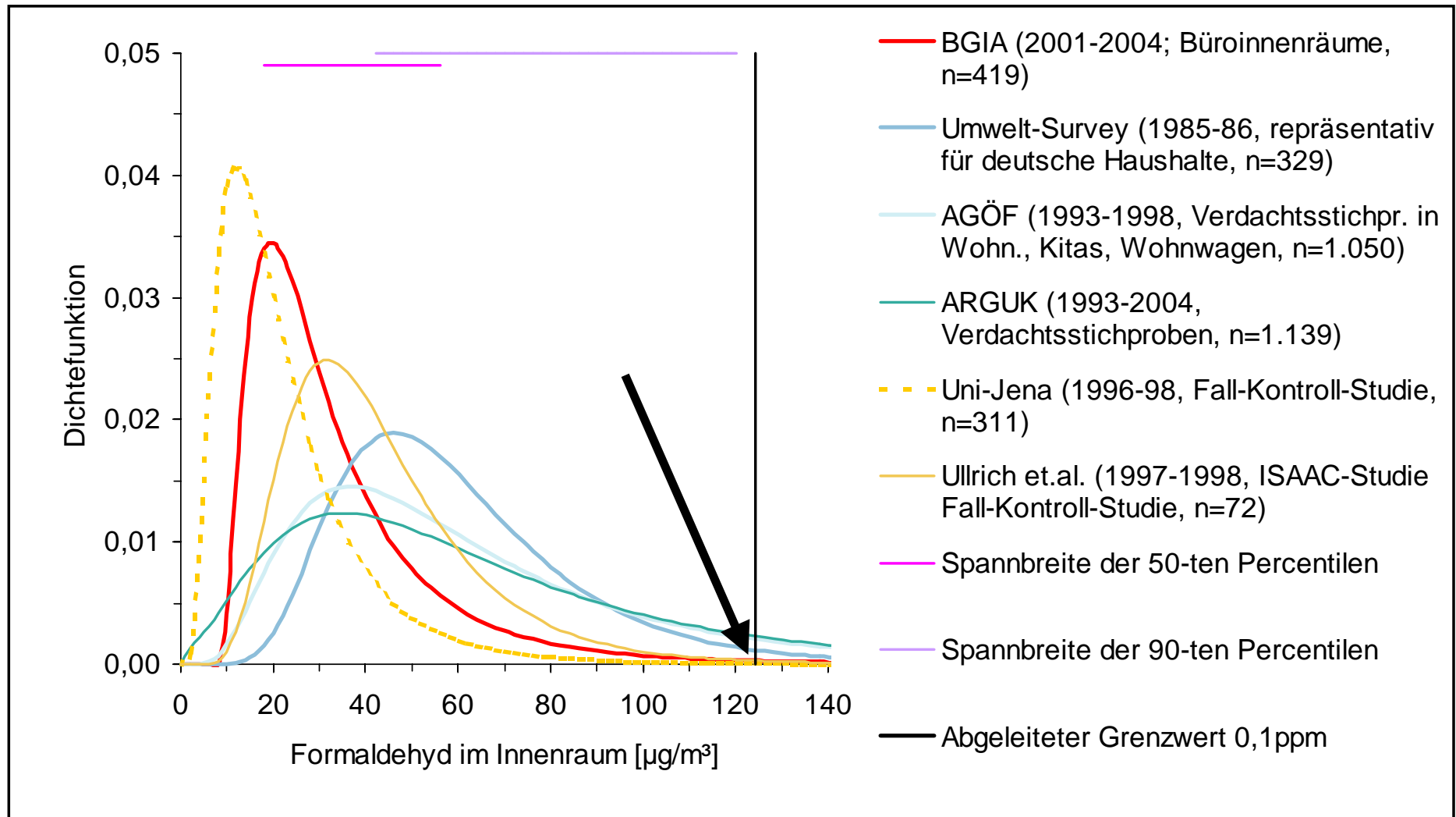


■ $1 \text{ ppm} : 5 = 0,2 \text{ ppm}$

Vergleich der „sicheren“ Konzentrationen

- *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
- *Modellierte Daten bei der Ratte (Conolly et al., 2004)* 1,0 ppm
- *MAK (2000)* 0,3 ppm

Vergleich „sichere“ Konzentration mit Formaldehyd-Konzentrationen in der Innenraumluft



Formaldehyd-Konzentrationen [$\mu\text{g}/\text{m}^3$] (Kurven generiert als Lognormal-Verteilungen, angepasst aus den berechneten bzw. veröffentlichten Perzentilen)

Zusammenfassende Bewertung

- Daten aus Tierversuchen (Genotoxizität, Zytotoxizität- und Proliferation) sowie die Interpretation der neuen epidemiologischen Untersuchungen führen zur Einstufung von FA als „krebserzeugend für den Menschen“ (Änderung des Hazard)
- Die Risikobewertung ergibt eine „sichere“ Konzentration von 0,1 ppm. Der Vergleich der „sicheren“ Konzentration mit Innenraumwerten lässt trotz der Neubewertung des Hazards kein geändertes Risiko erkennen.

Danksagung

- Der Vortrag basiert auf dem Risikobewertungsbericht des BfR, an dessen Erstellung mitgearbeitet haben:
Klaus Appel, Ulrike Bernauer, Ursula Gundert-Remy, Uta Herbst, Stephan Madle, Hans Mielke, Hanno Richter-Reichhelm, Agnes Schulte
- Zum Risikobewertungsbericht haben wir von folgenden Kollegen wertvolle Hinweise erhalten:
Dr. Englert (UBA), Dr. Hertel (BfR), Dr. Luch (BfR), Dr. Spielmann und Mitarbeiter (BfR), Dr. Sagunski (Innenraumkommision)
- Die Abbildung der Formaldehydkonzentrationen in der Innenraumluft wurde von Dr. Heinemeyer (BfR, FGr. 34) und Mitarbeitern beigetragen.

DANKE FÜR IHRE
AUFMERKSAMKEIT

H.-B. Richter-Reichhelm
U. Gundert-Remy

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