

„Derived Minimal Effect Levels“ (DMEL): Defizite ein Jahr nach der REACH-Registrierungspflicht

J. Püringer

Zusammenfassung „Derived Minimal Effect Levels“ (DMEL) haben in der REACH-Verordnung keine Grundlage. Ihre Ableitung als risiko-basierte Expositionsgrenzwerte für genotoxische Stoffwirkungen wird nur in Leitfäden der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) empfohlen, jedoch ist ihre Angabe bei der Stoffregistrierung vorgesehen. Im Dissemination Portal der ECHA fanden sich 293 von 3 572 Stoffen als eindeutig krebserzeugend oder mutagen (e-k/m) registriert. Weiters wurden jene Stoffe identifiziert, für die zumindest ein DMEL registriert wurde. 70 % der Registrierungen gaben für e-k/m Stoffe keinen Expositionsgrenzwert an, in 8,6 % der Registrierungen für e-k/m Stoffe waren DMEL angegeben, in 21,4 % fälschlich Derived No-Effect Level (DNEL). DNEL sind Stoffwirkungen mit toxischer Wirkschwelle vorbehalten. Mehrere bekannte e-k/m Stoffe waren nicht als solche registriert. Andererseits wiesen Stoffe ohne e-k/m-Eigenschaft DMEL auf. Inhaltliche und formale Prüfungen ergaben, dass die meisten Grenzwerte nicht plausibel und/oder zueinander nicht konsistent sind. Das den DMEL zugrunde gelegte Krebsrisiko wurde nicht angegeben. Vergleiche zeigen, dass einzelne DMEL einem Lebensarbeitszeitrisiko von bis zu 1,8 % entsprechen. Die Befunde unterstreichen, dass es nicht sinnvoll ist, das akzeptierbare Krebsrisiko auf Firmenebene festzulegen. Erforderlich ist vielmehr, ein europaweit einheitliches Akzeptanzrisiko festzusetzen. Die derzeit registrierten Grenzwerte für e-k/m Stoffe erscheinen nicht nachvollziehbar, nicht vertrauenswürdig und zumeist unbrauchbar.

Derived Minimal Effect Levels (DMELs): Shortcomings one year after the REACH registration deadline

Abstract Derived Minimal Effect Levels (DMELs) have no basis in the REACH regulation. Although their derivation as risk-based exposure limits for the genotoxic effects of substances is recommended only in the guidance documents of the European Chemicals Agency (ECHA), they have to be given when a substance is registered. At ECHA's Dissemination Portal, 293 of 3,572 substances have been registered as proven carcinogens or mutagens (pC/M). Also identified are those substances for which at least one DMEL has been registered. 70% of the registrations do not include even one exposure limit value for pC/M substances, while DMELs are given in 8.6% of registrations for pC/M substances and Derived No-Effect Levels (DNELs) erroneously in 21.4%. DNELs are reserved for substance effects with a threshold mode of action. Several known pC/M substances have not been registered as such. On the other hand, substances without pC/M properties had DMELs. Checks of form and content revealed that most limit values are implausible and/or mutually inconsistent. The cancer risk on which the DMEL is based is not stated. Comparisons show that individual DMELs correspond to a working life risk of up to 1.8%. The findings underline that it makes no sense to define the acceptable cancer risk on the company level. What is in fact necessary is the definition of a uniform Europe-wide acceptance risk. The currently registered limit values for pC/M substances do not appear to be comprehensible or trustworthy and are in most cases useless.

Joe Püringer,

Allgemeine Unfallversicherungsanstalt (AUVA), Wien,
Österreich.

1 Einleitung und Problemstellung

Die REACH-Verordnung [1] geht beim Schutz der menschlichen Gesundheit vor Gefahren durch Chemikalien im Wesentlichen von einem gesundheitsbasierten Schutzniveau aus. Das heißt, es wird angestrebt, die Exposition von Menschen gegenüber Chemikalien so gering zu halten, dass es zu keinen gesundheitlichen Schäden kommt. In der REACH-Verordnung wird das entsprechende maximale Expositionsniveau als Derived No-Effect Level bezeichnet (DNEL). Bei Stoffen, die als genotoxische Kanzerogene oder als Mutagene wirken, ist dieses Konzept nicht anwendbar, da bei diesen Stoffen auch bei geringster Exposition nach heutigem Kenntnisstand noch ein Krebsrisiko verbleibt. Daher enthält die REACH-Verordnung für diese Stoffe nur qualitative Bestimmungen zum Schutz der menschlichen Gesundheit. Um diese nicht direkt anwendbaren Bestimmungen handhabbar zu machen, hat die Europäische Chemikalienagentur (ECHA) in sogenannten Leitlinien das Konzept der DMEL (Derived Minimal Effect Levels) entwickelt [2; 3]. DMEL stellen risikobasierte Grenzwerte für Stoffe dar, für die keine toxikologische Wirkschwelle anzunehmen ist. Die Ableitung eines risikobasierten Grenzwertes erfordert zwei Elemente: zum einen die Exposition-Risiko-Beziehung, im Wesentlichen ein Ergebnis toxikologischer Forschung; zum anderen die Festlegung eines zu unterschreitenden Risikoniveaus [3; 4]. In ihren Leitlinien zur Ableitung von DMEL [2; 5] empfiehlt die ECHA jedoch kein bestimmtes Risikoniveau, sondern verweist lediglich auf den politischen Charakter dieser Festlegung. Damit ist das DMEL-Konzept für die Registrierungspflichtigen praktisch nicht anwendbar. Weitere Schwachpunkte des DMEL-Konzepts sowie Verbesserungsmöglichkeiten wurden in der Literatur [3] und in einem europaweiten Workshop [6 bis 8] aufgezeigt und diskutiert.

Spätestens mit dem 1. Dezember 2010 waren alle krebserzeugenden Stoffe, die vom jeweiligen Akteur in einer Menge von mehr als 1 t pro Jahr in den Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) importiert oder in einem EWR-Staat hergestellt werden, bei der ECHA zu registrieren [1]. Registrierungspflichtige haben für jene Stoffe, die die Schwelle von 10 t pro Jahr und Registrant erreichten, zusätzlich einen Stoffsicherheitsbericht einzureichen, in dem u. a. für alle Expositionsszenarien Expositionsabschätzungen vorgenommen und dokumentiert werden müssen¹⁾. Die gleichfalls vorzulegende „Risikobeschreibung“ besteht im Vergleich der Expositionshöhe mit dem Expositionsgrenzwert. Nur wenn die Exposition unter diesem Grenzwert (DNEL) bleibt, ist das Risiko „angemessen beherrscht“ und das Expositionsszenario lässt die jeweilige Anwendung zu.

¹⁾ Für krebserzeugende, mutagene und reproduktionstoxische Stoffe (CMR-Stoffe) lief die diesbezügliche Frist mit 1. Dezember 2010 ab. Seit diesem Zeitpunkt sind den betreffenden Sicherheitsdatenblättern auch Expositionsszenarien beizugeben.

Tabelle 1. Zuordnung der Ausgangsdaten und der aufgefundenen eindeutig krebserzeugenden oder mutagenen (e-k/m) Stoffe zu EG-Nummern und Registrierungsstatus.

	EG- bzw Listen-Nr.		insgesamt	Dossier disseminated ^a	Registered as ^b		
					Full ^c	TII ^d	OSII ^e
insgesamt		registrierte Stoffe	3838	3791	2483	1515	982
		davon krebserzeugend ^f	293	293	126	191	114
		„Endpoint Summary“ ^{f,g}	111	111	103	60	37
Stoffe mit EINECS-Nr.	ab 200-001-X	registrierte Stoffe	2721	2707	1964	1103	703
		davon krebserzeugend ^f	244	244	117	166	91
		„Endpoint Summary“ ^{f,g}	108	108	100	59	36
Stoffe mit ELINCS-Nr.	ab 400-010-X	registrierte Stoffe	96	96	56	37	7
		davon krebserzeugend ^f	1	1	0	1	0
		„Endpoint Summary“ ^{f,g}	0	0	0	0	0
No-Longer Polymers	ab 500-001-X	registrierte Stoffe	57	57	57	57	3
		davon krebserzeugend ^f	1	1	1	1	1
		„Endpoint Summary“ ^{f,g}	1	1	1	1	1
sonstige ^h	ab 600-001-X ^h	registrierte Stoffe	964	931	406	371	268
		davon krebserzeugend ^f	47	47	8	23	22
		„Endpoint Summary“ ^{f,g}	2	2	2	0	0

^a „Indicates that at least one registration dossier for this substance has been processed, confidential information removed, and the resulting ‘filtered’ dossier published on the Dissemination Portal“ [11].

^b Die Registrierung ist in [11] als „Full“ und/oder „TII“ und/oder „OSII“ eingetragen.

^c „Indicates complete substance registration under REACH Article 10 as a full dossier.“

^d „Indicates complete substance registration under REACH Article 18 as a transported isolated intermediate (TII).“

^e „Indicates complete substance registration under REACH Article 17 as an on-site isolated intermediate (OSII).“

^f E-k/m Stoffe ohne Berücksichtigung der Erdöl- und Kohleprodukte in CLP-Anhang VI (siehe Text); ohne oder mit „Endpoint Summary“ (siehe Text).

^g „Endpoint Summary“ für Stoffe nach Fußnote f, falls dieses zumindest einen Grenzwert enthält. Für einen Stoff können mehrere Endpoint Summaries vorhanden sein.

^h Diese Stoffe (oftmals Reaktionsmischungen und Reststoffe) sind nur mit ECHA-internen Bearbeitungsnummern („Listennummern“) versehen.

Die in REACH nicht vorgesehenen risikobasierten DMEL für genotoxische Stoffe, für deren Ableitung ein EU-einheitliches Krebs-Akzeptanzrisiko²⁾ fehlt, ließen bereits im Vorfeld erhebliche Probleme und Verwirrung bei den Registrierungspflichtigen erwarten [3]. Die folgenschwere Wahl eines akzeptierbaren Krebsrisikos als Voraussetzung der DMEL-Ableitung wird nämlich auf die einzelnen Registrierungspflichtigen abgeschoben und gerät allenfalls zum Gegenstand von Marketingaspekten, da die Höhe des DMEL über die Verwendungs- und Verkaufsmöglichkeiten des Stoffes mitentscheidet. Nur sehr wenige von den 30 EWR-Staaten haben Richtlinien über das gesellschaftlich zu akzeptierende Krebsrisiko durch Gefahrstoffe politisch diskutiert und beschlossen [3]. Weil es den Registrierungspflichtigen mangels Akzeptanzrisiko nicht möglich ist, einen DMEL auf verantwortungsvolle Weise abzuleiten, ist den Betrieben zu raten, bis zur Einigung über ein europäeinheitliches Akzeptanzrisiko und bis zur grundlegenden Überarbeitung des DMEL-Konzepts [5] das Akzeptanzrisiko 4 : 100 000 des deutschen „Ampelmodells“ [4] anzuwenden oder aber DMEL-Werte gar nicht anzugeben [9]. Ein von der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) initiiertes Workshop [6] schlug bis zur EU-weiten Konsensfindung die provisorische Anwendung dieses Akzeptanzrisikos 4 : 100 000 vor [10].

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist, festzustellen, ob und wie das DMEL-Konzept bei der Registrierung von ein-

deutig krebserzeugenden und/oder mutagenen (e-k/m) Stoffen angewandt wurde und für welche dieser Stoffe welche Grenzwerte veröffentlicht sind.

2 Datengrundlage und Methoden

2.1 Datenbasis für die DMEL-Werte

Gemäß Artikel 119 der REACH-Verordnung hat die ECHA (nebst anderen Angaben) die DNEL-Werte für alle registrierten Stoffe im Internet zugänglich zu machen. Dies geschieht – allerdings unvollständig – auf der als „Dissemination Portal“ bezeichneten Subseite [11] der ECHA-Homepage. Die ECHA veröffentlicht die Daten aus den eingereichten Registrierungen ungeprüft und garantiert nicht für deren Richtigkeit [12].

Die vorliegende Untersuchung geht von der Excel-Liste „Publishable Substances Registered as of 7-Sep-2011“ [11] aus. Diese Liste enthielt 3 838 Stoffe (als Teilmenge von insgesamt 5 065 bis zu diesem Datum registrierten Stoffen), deren Registrierung die ECHA als veröffentlichungsfähig ansah. Die Liste verzeichnet nur: Stoffname, CAS-Nummer, EG-Nummer (bzw. eine behelfsmäßige „Listennummer“) und den Status der Registrierung; eine Charakterisierung der Daten gibt **Tabelle 1**. In der Liste nicht enthalten sind jene Stoffe, die nach der Stoffrichtlinie 67/548/EWG seit September 1982 angemeldet wurden („Neustoffe“), außer diese wurden nach REACH registriert, sowie Stoffe, deren Identität gemäß ECHA-Entscheid geheim gehalten werden darf.

Für die in der Liste genannten Stoffe existiert bisweilen mehr als eine REACH-Registrierung. Der Grund dafür liegt hauptsächlich im Verstoß gegen das REACH-Prinzip *“One substance, one registration”* [13]. Auch lässt REACH in bestimmten Fällen eine Durchbrechung dieses Prinzips zu.

²⁾ Begriff „Akzeptanzrisiko“ wird hier auch ohne den Gegenbegriff „Toleranzrisiko“ verwendet, um die Terminologie der Bekanntmachung zu Gefahrstoffen 910 (BekGS 910) [4] nicht durch neue Begriffe zu untergraben. Um den durch die Herauslösung des Begriffs aus seinem Kontext möglichen falschen Eindruck einer Bejahung eines gewissen Krebsrisikos zu vermeiden, sollte in der europäischen Diskussion besser von einem „maximalen Referenzrisiko“ oder dgl. gesprochen werden.

Das Dissemination Portal [11] umfasste zum genannten Datum daher 4 416 Einträge (Registrierungen).

Die eigentlichen mit jeder einzelnen Registrierung veröffentlichten Daten sind mittels einer Datenbank-Suchmaske [11] auffindbar. Die auf diese Weise zugänglichen Datenbankeinträge enthalten unter den Kategorien *General Information, Classification and Labelling, Manufacture, Use & Exposure, Physical and chemical properties, Environmental fate and pathways, Ecotoxicological Information, Toxicological information, Guidance on safe use* und *Reference substances* bis zu 70 Unterkategorien. Kategorien und Unterkategorien sind allerdings oftmals sehr lückenhaft befüllt oder fehlen gänzlich.

DNEL oder DMEL sind – falls vorhanden – in der Kategorie *Toxicological information*, Unterkategorie „Toxicological Information“, eingetragen. Eine Dateneingabe in diese Unterkategorie, die in der Eingabemaske der IUCLID-Software den Namen „Endpoint Summary“ trägt, ist bei der Registrierung jedoch nicht verpflichtend vorgesehen. Der von der ECHA vor der Veröffentlichung durchgeführte „completeness check“ greift bei der Endpoint Summary somit nicht. In zahlreichen Fällen sind daher DNEL- oder DMEL-Werte aus dem Dissemination Portal nicht zu entnehmen³⁾. Ausgewertet wurden die in „Endpoint Summary“ auffindbaren Daten (Bild 1). Nach dem Verständnis der ECHA-Leitlinie R.8 [2] sind im Regelfall für jeden Stoff 15 DNEL- bzw. DMEL-Werte anzugeben. Der IUCLID-Raster für die Registrierung enthält, wie aus Tabelle 2 ersichtlich, in der Endpoint Summary sogar 18 „DN(M)EL-Werte“. Die Endpoint Summary ist eine Internet-Subseite, die für die bis zu 18 Endpunkte (Tabelle 2) lediglich den jeweils zugeordneten Grenzwert zeigt.

2.2 Einschränkung hinsichtlich der Erdöl- und Kohleprodukte

Da bei den Destillations-, Extraktions-, Reformier-, Verkokungs-, Crack- und Hydrierprodukten von Erdöl und Kohle (die im Anhang VI der CLP-Verordnung [14] 701 „aus Kohle bzw. Erdöl abgeleitete komplexe Stoffe“ darstellen) die e-k/m Eigenschaft in der Regel von ihrem Gehalt an Benzol, Butadien oder Benzo[a]pyren abhängen, wurden diese Produkte – sofern sie unter den registrierten Stoffen aufschienen – aus der systematischen Analyse ausgeklammert (Bild 1). Dennoch werden bei den Ergebnissen einige Beobachtungen auch zu diesen Stoffen mitgeteilt.

2.3 Datenbank-Recherche

Im Dissemination Portal [11] wurde in einem ersten Schritt in der Kategorie *Classification and Labelling/DSD-DPD* festgestellt, ob ein Stoff mit der Eigenschaft eindeutig krebserzeugend

³⁾ Die Verpflichtung des REACH-Artikels 119, DNEL-Werte öffentlich zugänglich zu machen, ist daher nur teilweise erfüllt. Eine vollständige Auswertung hinsichtlich der im Dissemination Portal fehlenden Angaben würde das Studium der einzelnen Registrierungsdossiers erfordern. Abgesehen davon, dass dieser Vorgang sehr aufwendig wäre, sind Registrierungsdossiers nur der für REACH zuständigen innerstaatlichen Behörde auf Anforderung zugänglich.

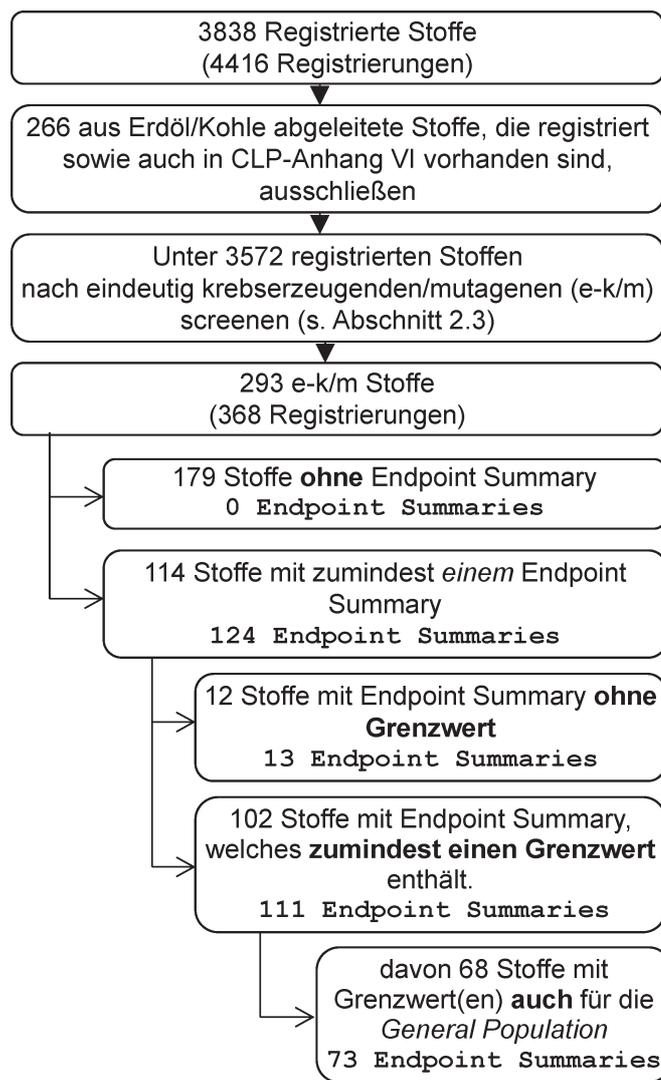


Bild 1. Mengengerüst und Ablaufschema der Untersuchung.

Tabelle 2. Endpunkte, für welche die IUCLID-Eingabemaske die Registrierung von DNEL/DMEL-Werten vorsieht, und in diesem Artikel verwendete Abkürzungen.

Endpunkt		Abkürzung
Workers – Acute/short-term exposure – systemic effects	Dermal *)	W-A-S-d
	Inhalation	W-A-S-i
Workers – Acute/short-term exposure – local effects	Dermal	W-A-L-d
	Inhalation	W-A-L-i
Workers – Long-term exposure – systemic effects	Dermal	W-C-S-d
	Inhalation	W-C-S-i
Workers – Long-term exposure – local effects	Dermal	W-C-L-d
	Inhalation	W-C-L-i
General population – Acute/short-term exposure – systemic effects	Dermal *)	G-A-S-d
	Inhalation	G-A-S-i
	Oral *)	G-A-S-o
General population – Acute/short-term exposure – local effects	Dermal	G-A-L-d
	Inhalation	G-A-L-i
General population – Long-term exposure – systemic effects	Dermal	G-C-S-d
	Inhalation	G-C-S-i
	Oral	G-C-S-o
General population – Long-term exposure – local effects	Dermal	G-C-L-d
	Inhalation	G-C-L-i

*) Dieser Endpunkt ist im Leitfaden R.8 [2], Tabelle R.8-9 "DN(M)ELs that normally may need to be derived", nicht vorgesehen.

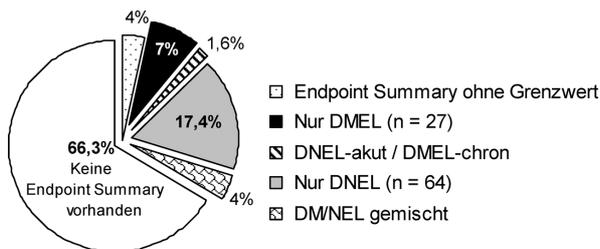


Bild 2. Verteilung der 368 Registrierungen (für 293 e-k/m Stoffe) auf verschiedene „Typen“ aufgefundener Grenzwerte (Erklärung im Text).

(Carc. Cat. 1 oder 2) oder eindeutig mutagen (Muta. Cat. 1 oder 2) registriert wurde. Verdachtsstoffe (Cat. 3) wurden nicht berücksichtigt. 14 ohne e-k/m-Eigenschaft registrierte Cobalt-, Nickel- und Cadmiumverbindungen, von denen anzunehmen ist, dass das toxische Metallion bioverfügbar ist, wurden als e-k/m einbezogen (z. B. Co-Octanoat, Cd-Nitrat, Cd-Carbonat).

Als e-k/m wurden für die Auswertung somit Stoffe berücksichtigt, die mit der Einstufung e-k/m registriert wurden, die als e-k/m harmonisiert eingestuft sind (Anhang VI der CLP-Verordnung [14]) oder die, wie eben erwähnt, wegen des bioverfügbaren Metallions als e-k/m zu betrachten sind.

In einem zweiten Schritt wurde auf das Vorhandensein der Endpoint Summary in der Kategorie *Toxicological information* geprüft und die in ihr allenfalls auffindbaren Daten ausgewertet.

3 Ergebnisse und Bewertung

3.1 Qualitative Ergebnisse zu eindeutig krebserzeugenden oder mutagenen Stoffen

Unter den registrierten Stoffen ($n = 3\ 838$) wurden 295 e-k/m Stoffe festgestellt⁴⁾. Für 43 eindeutig krebserzeugende und/oder mutagene (e-k/m) Stoffe lag mehr als eine Registrierung vor (Maximum: acht Registrierungen für Methyloxiran), sodass insgesamt 368 Registrierungen ausgewertet wurden (Bild 1). In der vorliegenden Untersuchung wird daher oftmals zwischen „Stoffen“ und „Registrierungen“ zu unterscheiden sein. Jede Registrierung kann (aber muss nicht) eine Endpoint Summary enthalten.

Anzumerken ist, dass viele als e-k/m bekannte Arbeitsstoffe [15 bis 17] nicht nach REACH registriert wurden (z. B. Auramin, Benzidin, Diazomethan, 1,2-Dibrom-3-chlorpropan, Diglycidylresorcinether, Nitrosamine, polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe, bestimmte Epoxyverbindungen, mehrere Metallsalze, einige aromatische Amine). Pestizid- und Biozidwirkstoffe sind unter den registrierten Stoffen nicht zu finden, weil diese gemäß REACH als bereits registriert gelten.

Für sieben Stoffe lagen jeweils zwei Endpoint Summaries vor, für einen Stoff sogar drei. Für vier Stoffe waren zwei Grenzwerte für jeweils denselben Endpunkt registriert: Je-

doch nur in einem Fall waren die Grenzwerte identisch, die übrigen unterschieden sich um folgende Faktoren: 69; 3; 1,5. Nur für einen Stoff (Hydrazin), für den im Übrigen ein DNEL_{long-term} registriert ist, wurde wegen unzureichender Datenlage die Durchführung von Tests (für W-C-S-i und W-C-L-i, siehe Tabelle 2 für die Abkürzungen der Endpunkte) vorgeschlagen⁵⁾. Andererseits findet sich in den ausgewerteten Endpoint Summaries 365-mal der Eintrag *“no dose-response information available”*, ohne dass Toxizitätsuntersuchungen vorgeschlagen würden. Da dieser Text im drop down-Menü der IUCLID-Eingabemaske vorgegeben ist, kommt ihm vermutlich kaum größere Bedeutung zu als den rund 5 600 DMEL-/DNEL-Eingabefeldern, die überhaupt leer gelassen wurden.

3.1.1 Verfügbarkeit und Art der registrierten Grenzwerte

Für 179 der 295 e-k/m Stoffe war keine Endpoint Summary vorhanden. Da die gegebenenfalls registrierten DNEL oder DMEL nur über die Endpoint Summary öffentlich zugänglich sind, bedeutet dies, dass man für 61% der e-k/m Stoffe von vornherein keinerlei Angaben zu Grenzwerten zu erwarten hat (Bild 1). In mehreren Fällen könnte ein Grund für das Nichtvorliegen eines DMEL oder DNEL in teilweisen Befreiungen von der Registrierungspflicht (bestimmte Zwischenprodukte, Forschung und Entwicklung) oder im Unterschreiten der 10-t-Schwelle liegen, jedoch ist festzustellen, dass selbst für 23 % der e-k/m Stoffe mit „Full Registration“ kein Grenzwert aufscheint.

Für 114 e-k/m Stoffe waren 124 Endpoint Summaries auffindbar (Bild 1). Nur für 102 Stoffe⁶⁾ enthielten die 111 Endpoint Summaries, die diesen Stoffen zugeordnet sind, zumindest einen Grenzwert. Die Endpoint Summaries für die übrigen 12 Stoffe waren leer oder enthielten nur Standardsätze aus der Eingabemaske wie *“no dose-response information available”*, *“Exposure based waiving”* (dazu s. u.), etc. In 70 % aller Endpoint Summaries, die zumindest einen Grenzwert enthalten (oder für 72 % der e-k/m Stoffe mit zumindest einem Grenzwert), sind ausschließlich DNEL (oder DNEL konzeptwidrig gemischt mit DMEL) registriert. Da gentoxische Stoffwirkungen nach heutiger Kenntnis keine Wirkschwelle aufweisen, wäre jedenfalls für die Langzeitwirkungen die Angabe von DMEL zu erwarten gewesen. Generell fällt auf, dass DNEL für Langzeitwirkungen ebenso wie DMEL auch für Akutwirkungen genannt wurden. Oftmals erscheinen DNEL und DMEL beliebig vermischt.

Bild 2 zeigt die in allen 368 Registrierungen für die e-k/m Stoffe aufgefundenen Endpoint Summaries gegliedert nach „Typen“. Dabei bedeutet „Nur DMEL“, dass in dieser Registrierung für akute und chronische Wirkungen ausschließlich DMEL angegeben sind. Bei „Nur DNEL“ sind durchwegs DNEL registriert. Der Typ „DNEL-akut/DMEL-chron“ nimmt darauf Bezug, dass die Leitlinie R.8 [2] empfiehlt, für Effekte mit toxischer Wirkschwelle – zu denen Akutwirkungen von Kanzerogenen gehören könnten – DNEL abzuleiten. Bei den Registrierungen dieses Typs waren den Akutwirkungen stets DNEL und den Langzeitwirkungen stets DMEL zugeordnet. Dies könnte jedoch auch ein Zufallsbefund sein, denn bei 12 % der Registrierungen mit angegebenen Grenzwerten erschienen den diversen Endpunkten (Tabelle 2) die Bezeichnung „DNEL“ oder „DMEL“ wahllos zugeordnet („DM/NEL gemischt“).

Unter Anwendung formaler und inhaltlicher Kriterien und nach einem inneren Zusammenhang der registrierten Wer-

⁴⁾ Bei diesem Vorgang blieben 266 e-k/m Stoffe aus der Öl- und Kohleverarbeitung unberücksichtigt, da sie, wie in Abschnitt 2.2 erklärt, ausgeschlossen wurden. Hingegen befanden sich unter den registrierten Stoffen auch etwa 25 e-k/m Stoffe aus der Öl- und Kohleverarbeitung, die nicht im CLP-Anhang VI genannt sind; diese wurden nicht ausgeschlossen, sondern berücksichtigt.

⁵⁾ Hätten die Registranten für das krebserzeugende Hydrazin die Ableitung eines risikobasierten Grenzwerts beabsichtigt, so hätten sie in der Carcinogenic Potency Database (CPDB) <http://potency.berkeley.edu> Daten für das hydrazinbezogene Krebsrisiko finden können.

⁶⁾ Für acht dieser Stoffe gab die in Abschnitt 2.1 genannte Liste an, dass keine volle Registrierung nach REACH-Artikel 10 (sondern eine für „transportierte Zwischenprodukte“ nach Artikel 18) vorliegt.

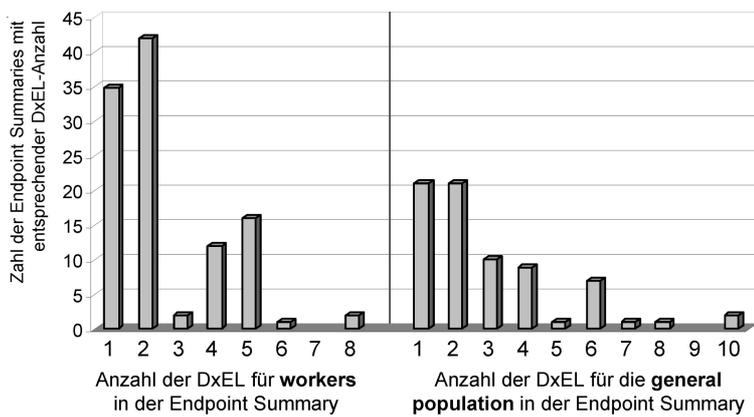


Bild 3. Besetzung der Endpoint Summaries ($n = 111$) mit DxEL. Für workers waren alle 111 Endpoint Summaries, für die general population 87 Endpoint Summaries mit zumindest einem DxEL für besetzt.

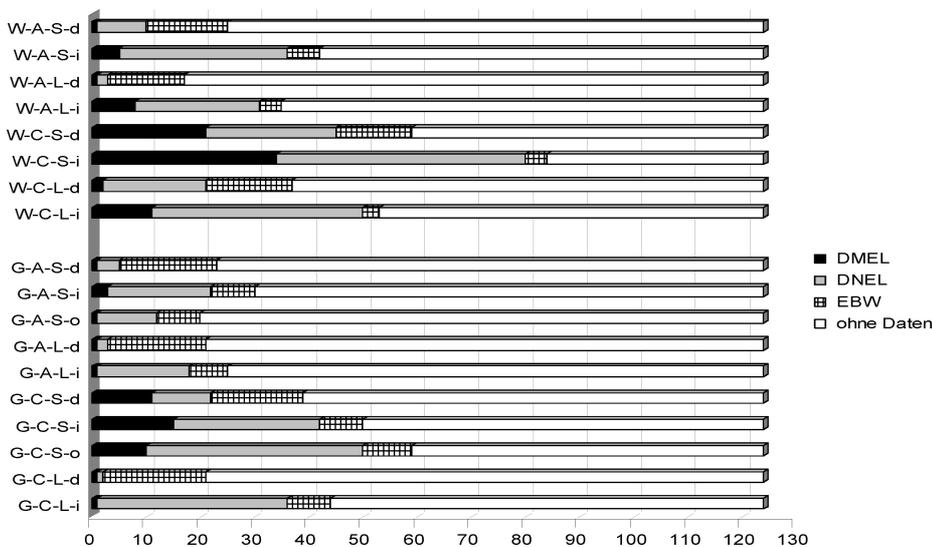


Bild 4. Zahl der DMEL und DNEL sowie der Angabe „Exposure Based Waiving“ in den 124 Endpoint Summaries, die für die 293 e-k/m Stoffe registriert wurden, gegliedert nach Endpunkten (siehe Tabelle 2).

te suchend, war nicht darauf zu schließen, ob die anstelle von „DMEL“ hinsichtlich der Langzeitwirkung eines e-k/m Stoffes verwendete Bezeichnung „DNEL“ aus Irrtum, Unkenntnis, Unverständnis oder etwa wegen Fehlens eines einheitlichen Krebs-Akzeptanzrisikos erfolgte – oder aber konzeptgesteuert und wohlüberlegt vorgenommen wurde. Für Aussagen hinsichtlich chronischer Wirkungen von e-k/m Stoffen werden daher im Folgenden DMEL und DNEL als gleichbedeutend betrachtet. Im vorliegenden Artikel wird gegebenenfalls von „DxEL“ gesprochen.

Bei manchen Stoffen ist die Registrierung hinsichtlich der Einstufung inkonsistent. Beispielsweise wurde rohes Tetrachlormethan von zwei großen Firmen, die in der Registrierung sogar genannt werden, als „eindeutig krebserzeugend“ registriert, zugleich wurden aber DNEL-Werte angegeben. Der DNEL für die inhalative Langzeitexposition beträgt dabei übrigens das Doppelte des gesundheitsbasierten Arbeitsplatzgrenzwertes nach der TRGS 900.

3.1.2 Verteilung der Grenzwerte auf Gruppen und Endpunkte

Wie in Tabelle 2 ersichtlich, sieht die Registrierungssoftware IUCLID pro Registrierung die Angabe von acht Grenzwerten für arbeitsbezogen exponierte Personen („workers“) und von zehn Grenzwerten für die allgemeine Bevölkerung („general population“) vor. Alle 111 mit Werten besetzten Endpoint Summaries enthielten zumindest einen DxEL für

workers, nur 66 % der Endpoint Summaries enthielten einen oder mehrere Werte auch für die general population.

Die Besetzung der Endpoint Summaries mit DxEL zeigt Bild 3 getrennt für workers und general population. Am häufigsten wiesen Endpoint Summaries für workers zwei DxEL und für die general population ein oder zwei DxEL auf. Zwei Endpoint Summaries nannten Werte für sämtliche 18 Endpunkte.

Bild 4 illustriert die Häufigkeit, mit der DxEL für die in Tabelle 2 genannten Endpunkte vorkommen. Dabei ist, wie erwähnt, zu berücksichtigen, dass für workers mehr DxEL-Datensätze vorliegen als für die general population. Am häufigsten wurden DxEL für chronisch-systemische Inhalationseffekte bei workers angegeben. Die Zahlen zeigt Tabelle 3.

3.1.3 „Exposure Based Waiving“ (EBW)

Gemäß Anhang XI.3 der REACH-Verordnung dürfen die Registrierungs-pflichtigen auf bestimmte Toxizitäts-prüfungen und auf die Ableitung entsprechender Expositionsgrenzwerte verzichten („Exposure Based Waiving“), wenn sie nachweisen, dass es bei sämtlichen Verwendungen des Stoffs zu „keiner oder keiner wesentlichen Exposition“ beim Menschen kommt. Die Verteilung der EBW-Statements ist aus Bild 4 ersichtlich. Unter den 196 EBW-Einträgen (Tabelle 3) betreffen einige die irrelevante Hautresorption gasförmiger Stoffe; andere machen geltend, dass beispielsweise die Aufnahme anorganischer Cd-Verbindungen durch die

Haut kein Risiko darstelle. Unter den EBW-Angaben sind aber durchaus problematische Beispiele anzutreffen:

Die Angabe „EBW“ in der Endpoint Summary für Methylhydrazin unterstellt, dass es weder zu akuter noch zu chronischer Belastung durch diesen Stoff am Arbeitsplatz kommen könne. Dies konfliktiert mit folgenden Daten in derselben Registrierung: Dampfdruck 50 mbar bei 20 °C (vergleichbar mit Ethanol), Kennzeichnung „Lebensgefahr bei Hautkontakt oder Einatmen“ sowie mehrere identifizierte Verwendungen, bei denen die Möglichkeit der Humanexposition ausdrücklich inkludiert ist (PROC 2, 8b, 9).

Bei Acrylnitril verneint die Feststellung „EBW“ die Möglichkeit des kurzzeitigen Einatmens dieses Stoffes am Arbeitsplatz; dies trotz der Registrierung mit „Giftig beim Einatmen“, eines Dampfdrucks von 116 mbar und identifizierter Verwendungen, die Humanexposition einschließen.

3.2 Die Höhe der DMEL oder DNEL

Im Folgenden werden Aussagen zur Höhe der angegebenen DxEL-Werte getätigt. Dies ist nur beschränkt möglich, da die registrierten Grenzwerte und ihre Zusammenhänge untereinander ein sehr uneinheitliches Bild zeigen und die Ableitung der Werte, wenn überhaupt, nur mittels der öffentlich nicht zugänglichen Registrierungs-dossiers nachvollziehbar wäre.

3.2.1 Vergleich mit der elaborierten Ableitungsmethode nach BekGS 910

Mit der BekGS 910 [4] liegt nach jahrelanger Debatte in der Bundesrepublik Deutschland (BRD) ein anerkanntes Regelwerk zur Ableitung risikobasierter Luftgrenzwerte für genotoxisch wirkende Stoffe vor⁷⁾. Dieses verfolgt das Ziel, die Exposition gegenüber e-k/m Arbeitsstoffen so abzusinken, dass (nach einer Einführungsphase) das Krebsrisiko bezogen auf die Lebensarbeitszeit nicht höher als 4 : 100 000 (entsprechend 1 : 25 000) ist. **Tabelle 4** vergleicht DxEL aus dem Dissemination Portal insbesondere mit solchen, die nach der BekGS 910 abgeleitet sind.

Dabei zeigt sich, dass das Krebsrisiko, das dem jeweiligen DxEL-Wert implizit ist, aber zahlenmäßig nicht ausgewiesen wird, um bis zum 440-fachen über dem deutschen Akzeptanzrisiko 1 : 25 000 liegt. Dies bedeutet im Extremfall ein Krebs-Lebensarbeitszeitrisiko von 1,8 %.

Der DMEL für Benzol und jener für Vinylchlorid kopiert offensichtlich den – keineswegs risikobasiert abgeleiteten – *Binding Occupational Exposure Limit* der EU, was einer Denkweise entspricht, die gerade die Leitlinie R.8 [2] zu überwinden sucht. Die DxEL für Acrylnitril, Trichlorethen und Ethylenoxid scheinen an die Toleranz-Konzentrationen gemäß BekGS 910 angelehnt zu sein. Konzentrationen in der Höhe des Toleranzrisikos von 1 : 250 können keinesfalls längerfristig hingenommen werden, sondern erfordern sofortige Schutz- und Absenkungsmaßnahmen. Der DMEL für Vinylchlorid liegt sogar erheblich über der früheren Technischen Richtkonzentration (TRK) von 5 mg/m³, jener für Acrylamid über der früheren TRK von 0,03 mg/m³.

3.2.2 Beispielhafte Stoffgruppen: Nickel, Cadmium, Cobalt

Für 15 Nickelverbindungen ist ein DNEL (anstelle eines DMEL) für die chronische Inhalation (W-C-S-i) angegeben: Er beträgt (mit zwei geringfügigen Abweichungen) stets 50 µg/m³. Obwohl schwer wasserlösliche Ni-Verbindungen (z. B. Ni-Oxide, Ni-Sulfide) wegen Unterschieden in Wirkmechanismus, Toxikokinetik und Elimination eine stärkere

⁷⁾ Unter den 30 EWR-Staaten wenden neben Deutschland nur die Niederlande ein Risikoquantifizierungsmodell an [3].

Tabelle 3. DMEL/DNEL und EBW-Eintragungen in 124 Endpoint Summaries (EBW: exposure based waiving).

Abkürzung (s. Tabelle 2)	DMEL	DNEL	Zahl der EBW
W-A-S-d	1	9	15
W-A-S-i	5	31	6
W-A-L-d	1	2	14
W-A-L-i	8	23	4
W-C-S-d	21	24	14
W-C-S-i	34	46	4
W-C-L-d	2	19	16
W-C-L-i	11	39	3
Summe W	83	193	76
G-A-S-d	1	4	18
G-A-S-i	3	19	8
G-A-S-o	1	11	8
G-A-L-d	1	2	18
G-A-L-i	1	17	7
G-C-S-d	11	11	17
G-C-S-i	15	27	8
G-C-S-o	10	40	9
G-C-L-d	1	1	19
G-C-L-i	1	35	8
Summe G	45	167	120

Kanzerogenität aufweisen als leicht lösliche Ni-Verbindungen [21], liegt der DNEL für beide Gruppen von Ni-Verbindungen in derselben Höhe. Dies ist auch bei der Allgemeinbevölkerung der Fall (G-C-S-i und G-C-S-o).

Da das Formelgewicht der betreffenden Ni-Verbindungen (bezogen auf die Ni-Atome in der Formeleinheit) um den Faktor 4,6 differiert, bewirkt der gleichbleibende DNEL eine Variation der zulässigen Ni-Exposition um das 4,6-Fache. Obwohl anorganische Ni-Verbindungen kaum durch die Haut resorbiert werden, schwanken die DNEL für langzeitige Hautexposition (W-C-L-d), angegeben in µg/cm², aber ohne Expositionszeit, unmotiviert um einen Faktor 3 000, ohne dass eine Berücksichtigung der Molekülmasse oder der Löslichkeit erkennbar ist.

Tabelle 4. Vergleich von DxEL-Werten aus dem Dissemination Portal [11] mit risikobasierten Werten nach der deutschen BekGS 910 [4].

	DxEL: Workers-long-term-systemic-inhalation in mg/m ³	BekGS 910: Konzentration beim Akzeptanzrisiko 1 : 25.000 in mg/m ³	DxEL ist höher um den Faktor...	Mit dem DxEL verbundenes Lebensarbeitszeit-Krebsrisiko
Acrylamid	DNEL 0,07	0,007	10	1 : 2500
Acrylnitril	DNEL 2,7	0,026	104	1 : 245
1,3-Butadien	DMEL 2,21	0,05	44	1 : 57
Trichlorethen	DNEL 54,7	3,3	17	1 : 295
4,4'-Methyldianilin	DMEL 0,0148	0,007	2,1	1 : 11 800
Ethylenoxid	DMEL 1,6	0,02	80	1 : 315
Benzol	DMEL 3,2	–	–	1 : 240 ... 1 : 760 ^a
Nickelmonoxid	DNEL 0,05	–	–	1 : 450 ^a
Cadmium	DNEL 0,004	–	–	1 : 110 ... 1 : 320 ^a
Vinylchlorid	DMEL 7,7	–	–	1 : 80 ... 1 : 1030 ^a 1 : 370 ^b
Pentazinkchromat-octahydroxid	DNEL 0,05	–	–	1 : 380 ... 1 : 2200 ^c

^a Ermittelt unter Annahme eines linearen Zusammenhangs auf der Basis der Exposition-Risiko-Daten in [18], korrigiert auf 40 Jahre Lebensarbeitszeit.

^b Nach [19], umgerechnet auf 40 Jahre Lebensarbeitszeit.

^c Nach [20]. Pigment Yellow 36 [CAS 49663-84-5]. Würde man den „DNEL“ unmittelbar auf Chrom(VI) beziehen, liegt das Risiko zwischen 1 : 36 und 1 : 200.

	Workers (W)	General Population (G)
dermal, oral	$a \cdot r_{d,W} \cdot w$ mg/kgKG·d (W_d)	$a \cdot r_{d,G}$ mg/kgKG·d (G_d)
	↓ *70 kg KG/Person	↓ *70 kg KG/Person
	$70 \cdot a \cdot r_{d,W} \cdot w$ mg/Person·d	$70 \cdot a \cdot r_{d,G}$ mg/Person·d
	↓ ≈ 10 m ³ /d	↓ ≈ 20 m ³ /d
inhalativ	$7 \cdot a \cdot r_{i,W} \cdot w$ mg/m ³ (W_i)	$3,5 \cdot a \cdot r_{i,G}$ mg/m ³ (G_i)
$\frac{W_d}{G_d} : \frac{W_i}{G_i} = \frac{a \cdot r_{d,W} \cdot w \cdot 3,5 \cdot a \cdot r_{i,G}}{a \cdot r_{d,G} \cdot 7 \cdot a \cdot r_{i,W} \cdot w} = \frac{1}{2} ; \quad \frac{W_d}{W_i} : \frac{G_d}{G_i} = 2$		

Bild 5. Zusammenhang zwischen den Grenzwerten (DNEL oder DMEL, Langzeit) für einen bestimmten Stoff nach dem Standardmodell der Leitlinie [2]. Der Resorptionsgrad r wird standardmäßig mit 100 % angenommen, sofern keine niedrigere Aufnahme nachgewiesen ist. Bei den betrachteten niedrigen chronischen Expositionen sind Abweichungen zwischen workers und general population nicht wahrscheinlich ($r_{d,W} = r_{d,G}$; $r_{i,W} = r_{i,G}$). Hingegen könnte sich (für workers und general population) der dermale Resorptionsgrad von dem für inhalative Aufnahme unterscheiden ($r_{d,W}/r_{i,W} = r_{d,G}/r_{i,G} \neq 1$). Bei einem Faktor $w > 1$ würde den workers eine höhere zulässige Einwirkung aufgebürdet als der general population. Wie die Gleichung zeigt, haben die Faktoren r und w keinen Einfluss auf das Verhältnis der Grenzwertequoten zueinander.

Auch für Cadmium und sieben Cd-Verbindungen ist für workers ein DNEL (W-C-S-i) in stets derselben Höhe (4 µg/m³) angegeben, obwohl die Formelgewichte den Bereich des 1,9-Fachen umfassen. Bezogen auf elementares Cadmium entspricht der angegebene Luftgrenzwert einem Lebensarbeitszeit-Krebsrisiko von ~0,6 %. Drei Cd-Verbindungen waren ohne die Einstufung „krebserzeugend“ registriert (siehe Abschnitt 2.3).

Für die 13 registrierten Co-Verbindungen berücksichtigen die Grenzwerte (nur W-C-L-i, G-C-S-o, G-C-L-i) hingegen die Formelgewichte der Stoffe, allerdings mit einer extremen Abweichung.

3.2.3 Beispielhafte Stoffgruppe: Erdölraffinate

Bei der Mehrzahl jener Erdölprodukte, für die DxEL sowohl für workers als auch für die general population angegeben sind, liegen die Werte für die general population höher als jene für workers. So steht einem DMEL (W-C-S-i) von 3,25 mg/m³ ein korrespondierender Wert von 14,7 mg/m³ für die Allgemeinbevölkerung gegenüber. Diese Beobachtung trifft auch auf zahlreiche nach Abschnitt 2.2 ausgeschiedene Erdöl- und Kohleprodukte, die stichprobenartig betrachtet wurden, zu (z. B. EG-Nr. 265-198-5, 270-662, 270-737-2, 265-195-8, 271-013-9, 309-939-3, 271-260-2, 308-773-0). Geht man von der Forderung nach einem gleich niedrigen Krebsrisiko für die arbeitende sowie die allgemeine Bevölkerung aus [5], so wäre (wegen des Atemvolumens von 10 m³/8 h für workers versus 20 m³/24 h für die general population) für Arbeitende allenfalls eine zweifach höhere Inhalationskonzentration zu erwarten, keinesfalls jedoch umgekehrt.

Die stets auf 24 Stunden bezogene maximale (dermale oder orale) Exposition pro kg Körpergewicht (KG) sollte jedoch für die arbeitende und die allgemeine Bevölkerung gleich sein. Diese Anforderung erfüllen die genannten Registrierungen nicht: Einem DMEL (W-C-S-d) von 25,4 mg/kg KG·d steht ein DMEL (G-C-S-d) von 42,2 mg/kg KG·d gegenüber. Betrachtet man auch jene Endpoint Summaries, in denen DMEL und DNEL regellos gemischt erscheinen, treten sogar noch höhere Mehrbelastungen der allgemeinen gegenüber der arbeitenden Bevölkerung in Erscheinung.

3.2.4 Vergleich: Arbeitende versus allgemeine Bevölkerung

Für korrespondierende Endpunkte, für die sowohl für workers als auch für die general population DxEL angegeben sind, ließen sich 142 Wertepaare bilden. Die Basis bildeten 63 Stoffe, wobei für 53 Stoffe mehr als ein Wertepaar vorlag. 48 Wertepaare, die akute Wirkungen betrafen, blieben unberücksichtigt, da die Leitlinie R.8 [2] empfiehlt, für Effekte mit Wirkschwelle – und zu diesen könnten Akutwirkungen von Kanzerogenen zählen – DNEL abzuleiten, und nicht DMEL. Weiters wurden 16 Paare ausgeschieden, die für die Allgemeinbevölkerung eine höhere Exposition vorsehen als am Arbeitsplatz.

Die Quotienten DMEL_{worker}/DMEL_{gen.pop.} ($n = 18$) zeigten eine Spannweite von 1 bis 3 800 (Mittelwert = 350). Das analoge Ergebnis für DNEL-Wertepaare ($n = 25$) unterscheidet sich davon nur unwesentlich: Spannweite 1 bis 4 000 (Mittelwert = 470)⁸. Dieser Befund ist ein weiterer Hinweis darauf, dass im Zuge der Registrierungen der Systemunterschied zwischen DMEL und DNEL ignoriert wurde. Eine vergleichende Auswertung für akute Endpunkte ergibt ein ähnlich inkonsistentes Bild.

Für die chronische Aufnahme eines bestimmten Stoffs ist nach der Leitlinie R.8 [2] zu erwarten, dass die Quotienten DxEL_{worker}/DxEL_{gen.pop.}, jeweils gebildet für die dermale und die inhalative Exposition, annähernd im Verhältnis 1 : 2 zueinander stehen (Bild 5). Diese Forderung war nur in einem von neun Fällen erfüllt (Trichlorpropan).

3.2.5 Konsistenz zwischen dermalen und inhalativen DxEL

Nach dem Standardmodell der Leitlinie R.8 [2] bestehen zwischen der dermalen bzw. oralen Aufnahme einerseits und dem Inhalationsgrenzwert (DMEL oder DNEL) folgende Zusammenhänge: Für workers (10 m³ Atemvolumen in acht Stunden bei leichter körperlicher Belastung) entspricht 1 mg/kg KG·d dermalen oder oraler Einwirkung einer Einatemkonzentration von 7 mg/m³, für die general population (20 m³/24 h) hingegen von 3,5 mg/m³. Dabei werden 70 kg Körpergewicht und 100 % Resorption vorausgesetzt. Der Quotient DxEL_{dermal}/DxEL_{inhalativ} muss daher bei workers das Doppelte des Werts ergeben, den der entsprechende Quotient für die general population annimmt (Bild 5). Abweichungen wären durch differierende Resorptionsraten bei den beiden Gruppen zu begründen, was bei den betrachteten niedrigen Konzentrationen aber sehr unwahrscheinlich ist.

Es konnten 17 derartige Beziehungen für die chronisch-systemische Wirkung untersucht werden. Nur in drei Fällen zeigten die registrierten DxEL annähernd den geforderten Zusammenhang. In fünf Fällen hatten die beiden Quotienten jeweils denselben Wert, was dem Standardmodell widerspricht. In den übrigen Fällen traten die merkwürdigsten Konstellationen und Widersprüche auf, etwa wenn für 1,2-Dibromethan (flüchtig wie Isobutylacetat) ein gegenüber dem Standardmodell 140-fach zu hoher DMEL_{dermal} aufscheint, dieselbe Registrierung die Hautresorptivität bestätigt und dennoch Daten zur dermale Toxizität wegen „Exposure Based Waiving“ vorenthält.

⁸ Dabei wurden 23 Ni- und Co-Verbindungen, die jeweils denselben Quotienten zeigen, für chronisch-systemische und chronisch-lokale Einwirkung nur einmal eingerechnet. Anderenfalls beträgt der Mittelwert auf der Basis von 60 Wertepaaren 1 180.

3.3 DMEL für nicht-krebserzeugende Stoffe

Die ECHA-Leitlinien [2; 5] sehen die Angabe von risiko-basierten DMEL nur für eindeutig gentoxische Stoffeigenschaften vor.

Dennoch sind Stoffe, die nicht in der Diskussion stehen, eine e-k/m Wirkung auszuüben, im Dissemination Portal mit DMEL eingetragen. Beispielsweise scheinen für folgende Stoffe in der Endpoint Summary teilweise oder ausschließlich DMEL auf: Aceton, o- und p-Xylol, Styrol, Cumol, 2-Phenylpropen, Di-tert-butylkresol, tert-Butylbenzoesäure, Trichloressigsäure, Peressigsäure, Fumarsäure, tert-Butylmethylether, Zinnsulfat, Diallylphthalat. Keiner dieser Stoffe ist in seiner eigenen Registrierung oder in der harmonisierten Einstufung als e-k/m angegeben. Auch Stoffe, die nur als krebverdächtig eingestuft sind, wurden mit DMEL-Angabe kommuniziert (z. B. Dichlormethan, Vinylpyrrolidon). In vielen dieser Endpoint Summaries verteilen sich die DMEL, oft vermischt mit DNEL, auf akute und chronische Wirkungen, ebenso auf workers und general population. Das Faktum, dass für einige der genannten Stoffe unter der Bezeichnung „DMEL“ Werte erscheinen, die zahlenmäßig den Arbeitsplatzgrenzwerten gemäß TRGS 900 entsprechen, lässt bei den Nutzer/innen des Dissemination Portals weitere Unklarheiten erwarten.

4 Diskussion und Schlussfolgerungen

4.1 Qualitative Mängel und Defizite

Für zwei Drittel der registrierten e-k/m Stoffe ist kein einziger Grenzwert zugänglich⁹⁾. Nur für ein Drittel der Stoffe sind DxEL angegeben, und zwar für die überwiegende Mehrheit dieser Stoffe nur ein oder zwei Werte (Bild 5), wobei es sich keineswegs immer um Werte für systemische Langzeitwirkungen handelt. Das Fehlen eines Langzeitwertes könnte Nutzer/innen des Portals dazu verleiten, einen auf Akutwirkung bezogenen Grenzwert als Ersatz heranzuziehen.

Wo nach dem von der ECHA publizierten Konzept DMEL zu erwarten wären, sind überwiegend DNEL veröffentlicht (Bild 2). Für die Grundlage des ECHA-Konzepts, nämlich dass es sich bei den DMEL um risikobasierte, bei den DNEL hingegen um gesundheitsbasierte Grenzwerte handelt, lassen sich in der Praxis der Registrierung kaum Anhaltspunkte ausmachen. Für die e-k/m Eigenschaft einzelner Stoffe könnten ein nicht-gentoxischer Mechanismus und eine Wirkschwelle zutreffen. Ob diese Annahme zur Registrierung als DNEL Anlass gegeben hat, ist im Dissemination Portal nicht erkennbar.

In vielen Fällen dominiert überhaupt der Eindruck eines zufälligen Durcheinanders, beispielsweise wenn für variierende Endpunkte DMEL und DNEL gemischt angegeben werden oder wenn DMEL für Stoffe (z. B. Xylole) aufscheinen, die nach heutiger Kenntnis nicht e-k/m sind. Die dargestellten Abweichungen von den formalen Beziehungen zwischen den DxEL für verschiedene Endpunkte sowie z. B. die Beschreibung der Langzeittoxizität von benzol- und butadienhaltigen Erdölprodukten mittels DNEL weisen ebenfalls

darauf hin, dass das DMEL-Konzept von sehr vielen Registranten offenbar weder rezipiert noch angewandt wurde. Mehrfachregistrierungen desselben Stoffes nannten DxEL, die zum Teil erheblich voneinander abwichen.

Praktische Bedeutung gewinnen die aufgezeigten Mängel dadurch, dass das Dissemination Portal das einfache Aufsuchen der nach REACH-Artikel 119 veröffentlichungspflichtigen Daten ermöglichen soll. An DMEL für einen bestimmten Stoff Interessierte werden – anders als der vorliegende Artikel – keine systematischen Auswertungen durchführen, sodass sie vieles, was sich erst bei vergleichenden Analysen als unsinnig, zweifelhaft oder falsch herausstellt, als korrekte Angabe übernehmen. Die eingeschränkte Bedienungsfreundlichkeit, die formale und inhaltliche Unübersichtlichkeit (z. B. 18 DNEL oder DMEL pro Stoff), verstümmelte Eingaben (wie fehlende Parameterbezeichnung oder Maßeinheit) sowie die ausgeprägte Häufigkeit fehlender Kategorien und leerer Felder erschweren Orientierung und Einblick zusätzlich.

Der Charakter der Grenzwerte und die Annahmen, die ihrer Ableitung zugrunde liegen, können aus dem Dissemination Portal [11] nicht nachvollzogen werden. Die für die Registrierung in der IUCLID-Eingabemaske vorgesehenen Felder *Assessment factor*, *Dose descriptor starting point*, *Most sensitive endpoint* und *Justification for (no) DN(M)EL derivation / applied assessment factors* werden im Portal nicht angezeigt, obwohl diese – sofern sie nicht leer sind – den Nutzern des Portals für eine erste Plausibilitätsüberlegung hilfreich sein könnten. Die Registrierungs dossiers, die derartige Angaben möglicherweise enthalten, sind nicht allgemein zugänglich. Dass die Ableitung von Expositionsgrenzwerten der Geheimhaltung unterworfen wird, ist schwer zu verstehen.

Ein Drittel der DxEL sind als Kurzzeitwerte (“acute/short-term exposure”) ausgewiesen, jedoch fehlen Angaben über die Kurzzeitdauer.

Die Aussage der ECHA “companies have the obligation to provide accurate and up-to-date information” [12] ist bisher nur sehr bruchstückhaft verwirklicht. Korrekturmöglichkeiten hinsichtlich der registrierten Daten werden offenbar nicht wahrgenommen, denn erste orientierende Auswertungen, die der Autor 2010 an der Vorgänger-Datenbank durchgeführt und im März 2011 wiederholt hat, zeigen für die damals bereits bestehenden Registrierungen exakt dieselben Mängel, wie sie für dieselben Stoffe nunmehr wieder festgestellt wurden.

Für eine verbindliche Beseitigung der Mängel scheint REACH kein wirksames Werkzeug zu besitzen. Die Stoffbewertung (*substance evaluation*), die ab 2012 durch die Mitgliedstaaten erfolgen wird und in einer Prüfung ausgewählter registrierter Daten besteht, soll aus der Gesamtmenge von derzeit rund 5 000 registrierten Stoffen (zu denen 2013 und 2018 viele weitere hinzukommen) 30 bis 40 Stoffe pro Jahr erfassen, wobei krebserzeugende Stoffe in der Regel keinen Schwerpunkt darstellen. Auch scheint noch nicht geklärt zu sein, ob bzw. auf welchem Wege in Registrierungs dossiers vorgefundene Fehler zu einer Korrektur führen müssen.

Rouw [25] führte eine Untersuchung an 35 Registrierungen für 27 Stoffe mit deklariertem DMEL_{worker} durch, wobei er die Möglichkeit hatte, Registrierungs dossiers auszuwerten. In 61% der Fälle seien DMEL gemäß der Leitlinie abgeleitet worden, in den übrigen Fällen seien fälschlich DNEL abgeleitet, bestehende Grenzwerte kopiert oder “creative and

⁹⁾ Bild 1. Den meisten Registranten dürfte der Umstand, dass Angaben im Endpoint Summary freiwillig sind, willkommen gewesen sein. Einige Registranten ließen sich eventuell vom Faktum leiten, dass ECHA-Leitlinien – und konkret die DMEL-Ableitung – nicht verbindlich sind [22] oder folgten der Aufforderung, in der Situation eines fehlenden einheitlichen Akzeptanzrisikos keine risikobasierten Grenzwerte abzuleiten. Gründe für leere Felder sind im Endpoint Summary nicht angegeben, was den Nutzen des Portals stark einschränkt.

doubtful interpretations“ angegeben worden. Für 23 Dossiers konnte er assoziierte Risikoniveaus, die nicht immer explizit erkennbar waren, ermitteln. Das Lebensarbeitszeit-Krebsrisiko lag in 39 % der Fälle bei 1 : 1000 oder höher; für 17 % betrug es (1 bis 5) : 10 000, für weitere 39 % betrug es (1 bis 5) : 100 000 – letzteres entspricht dem langfristigen deutschen Akzeptanzrisiko – und bei 4 % lag es niedriger. Rouw folgert, dass das DMEL-Konzept nicht von allen Registrierungspflichtigen ausreichend verstanden werde.

4.2 Das zugrunde gelegte Risiko

Ein entscheidender Ausgangspunkt für einen risikobasierten Grenzwert ist das seiner Ableitung zugrunde gelegte Risiko. Für die registrierten DMEL (die häufig fälschlich als „DNEL“ im Endpoint Summary angeführt sind) sind die zugrunde liegenden Krebsrisiken – sofern eine diesbezügliche Überlegung überhaupt erfolgte – nicht angegeben. Tabelle 4 veranschaulicht, dass mit konkreten DxEL untolerierbar hohe auf die Lebensarbeitszeit bezogene Krebsrisiken verbunden sein können: zum Beispiel statistische Risiken, die besagen, dass unter 57 oder unter 315 exponierten Personen eine Person an Krebs erkranken wird.

In vielen Fällen wurden kurzerhand bestehende oder ehemalige Grenzwerte (z. B. TRK) als DxEL deklariert. Die in einer früheren Darstellung [3] geäußerte Vermutung, es würden für einen Stoff mehrere DMEL mit jeweils zugeordneten Krebsrisiken „zur Auswahl“ durch die Anwender/innen kommuniziert werden, hat sich nicht bestätigt. Vielmehr scheint die Verknüpfung zwischen Grenzwert und Risikoniveau ignoriert, verdrängt oder mittels unzutreffender DNEL-Angabe kaschiert zu werden. Dem Autor ist bisher auch kein Sicherheitsdatenblatt mit einer Risikoangabe bekannt geworden.

Im Rahmen einer Novellierung der BekGS 409 [24] ist in Deutschland beabsichtigt, die Verwendbarkeit von DMEL für den Gesundheitsschutz bei der Arbeit zu behandeln. Die geplante Änderung sieht ausdrücklich vor, dass ein DMEL nur dann berücksichtigt werden kann, wenn die Höhe des ihm zugrunde gelegten Krebsrisikos zahlenmäßig bekannt ist. Im Lichte der vorliegenden Ergebnisse kann angenommen werden, dass DMEL wegen fehlender Risikoangabe auch mittel- und längerfristig bei der Arbeitssicherheit keine Rolle spielen werden. Angesichts der zahlreichen Falschdeklarationen von kanzerogenen Wirkungen mittels DNEL¹⁰ könnte eher die Maßnahme geboten sein, auch DNEL vor ihrer Berücksichtigung einer genaueren Prüfung zu unterziehen. Da die Verbreitung fragwürdiger DNEL-Angaben auch in Sicherheitsdatenblättern zu erwarten ist, werden die Probleme, die aus dem in der Praxis derzeit nicht anwendbaren DMEL-Konzept erwachsen, noch zunehmen.

Hinsichtlich der Höhe der DxEL für workers im Vergleich zu den korrespondierenden DxEL für die general population (Abschn. 3.2.4) lässt sich gleichfalls keine klare Aussage gewinnen. Die Leitlinie R.8 [2] insinuiert beim sogenannten „Linearised approach“ ein zehnfach höheres geplantes (!) Krebsrisiko für workers als für die general population, was aus ethischen Gründen inakzeptabel ist und abgelehnt werden muss [3; 8]. Der in der Leitlinie gleichfalls vorgeschlagene „Large Assessment Factor approach“ gibt vor, ohne Wahl eines Krebs-Akzeptanzrisikos auszukommen. Tatsächlich aber geht dieses Modell von einem Akzeptanzrisiko in der Höhe von 1 % aus und sieht die Anwendung bestimmter stoffunabhängiger Assessment Factors vor. Diese bilden

nicht zwingend die kanzerogene Wirksamkeit des jeweiligen Stoffes ab, sind nicht nachvollziehbar und zum Teil fragwürdig; so etwa die unbelegte Behauptung, die arbeitende Bevölkerung sei gegenüber Kanzerogenen doppelt so resistent wie die Allgemeinbevölkerung¹¹. Aus der Annahme, dieselbe Dosis eines Kanzerogens bewirke bei arbeitenden Menschen nur das halbe Krebsrisiko, würden doppelt so hohe DMEL resultieren wie für Personen der Allgemeinbevölkerung.

Eine Auswertung jener Endpoint Summaries, die korrespondierende DxEL für die Langzeitexposition enthalten, zeigt (neben oftmals feststellbaren inneren Inkonsistenzen der Daten) Folgendes: 19 % der Wertepaare zielen auf eine höhere Exposition für die Allgemeinbevölkerung ab als für Arbeitende. Dies lässt vermuten, dass die Daten vor der Registrierung keiner Durchsicht unterworfen wurden. Weitere 18 % der Wertepaare stellen auf ein annähernd gleiches Risiko für arbeitende und die allgemeine Bevölkerung ab; diese würden den genannten ethischen Ansprüchen genügen. 22 % der DxEL-Paare besagen, dass das für workers beabsichtigte Krebsrisiko etwa zwei- bis 12-mal höher angesetzt ist als jenes für die general population. Die verbleibenden 41 % der Wertepaare entsprechen einem den Arbeitenden auferlegten Risiko, das um einen Faktor 30 bis 4 000 höher ist als jenes für die Allgemeinbevölkerung. Diese Unterschiede bedürfen einer tiefgehenden Rechtfertigung. Dass sich unter den zuletzt genannten Wertepaaren weit überwiegend DNEL befinden, unterstreicht die missbräuchliche Verwendung des Begriffs DNEL, denn bei gesundheitsbasierten Werten wären derart große Unterschiede nicht erwarthar.

5 Ausblick

Der Kern des Problems scheint im Fehlen eines einheitlichen Krebs-Akzeptanzrisikos zu liegen, auf dessen Basis DMEL festgelegt werden sollen. Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen, dass die notwendige Debatte, die Festlegung und die Kommunikation eines europäisch einheitlichen Akzeptanzrisikos nicht durch die individuelle Wahl eines akzeptablen Krebsrisikos auf Firmen- und Schreibesebene ersetzt werden können. Das Fehlen einer gesellschaftlich konsentierten Risikozahl erscheint als wichtige Ursache für die Nichtanwendung des DMEL-Konzepts, da individuelle Registrierungspflichtige nicht kompetent sind (und nicht sein müssen), über die Akzeptierbarkeit von Krebserkrankungen zu entscheiden und die Verantwortung dafür zu tragen.

Ein Lösungsweg wurde im Mai 2011 in einem europäischen Workshop [6] aufgezeigt. Es wurde vorgeschlagen [8; 10], bis zu einer politischen Konsensfindung das Akzeptanzrisiko 4 : 100 000 des deutschen Ampelmodells [4] im gesamten EWR der Ableitung von DMEL zugrunde zu legen.

Die Alternative dazu bestünde darin, dass die zuständigen EU-Institutionen das DMEL-Konzept zur Überarbeitung und Vervollständigung [3] zurückziehen.

¹⁰ Da gemäß REACH-Verordnung DNEL nur für Effekte mit Wirkschwelle angegeben werden dürfen, stellt dies einen Verstoß dar, der von den Mitgliedstaaten rechtlich zu ahnden wäre.

¹¹ Die Autoren der Urfassung dieses Konzepts (das für einen anderen Zweck entwickelt wurde und die Differenzierung workers vs. general population nicht enthält) betonen ausdrücklich, dass die von ihnen erwogenen Faktoren vor ihrer Anwendung der politischen Diskussion und des gesellschaftlichen Konsenses bedürfen [3; 8].

Literatur

- [1] Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH). ABl. EG Nr. L 396 vom 30. Dezember 2006, zul. geänd. Verordnung (EU) Nr. 494/2011, ABl. EG Nr. L 134 vom 21. Mai 2011, ber. ABl. EG Nr. L 136 vom 24. Mai 2011, S. 105.
- [2] Guidance on information requirements and chemical safety assessment, Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version 2, Dezember 2010. Hrsg.: Europäische Chemikalienagentur (ECHA), Helsinki, Finnland. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_r8_en.pdf
- [3] *Püringer, J.*: DMEL-Werte als Grenzwerte für Kanzerogene – Ein problematisches Konzept im Windschatten von REACH. Gefahrstoffe – Reinhalt. Luft 70 (2010) Nr. 5, S. 175-182. www.auva.at/mediaDB/703790_DMELs_Problematisches_Konzept.pdf
- [4] Bekanntmachung zu Gefahrstoffen 910: Risikowerte und Exposition-Risiko-Beziehungen für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen (BekGS 910). GMBL. (2008) Nr. 43/44, S. 883-935, zul. geänd.: GMBL. (2011) Nr. 10, S. 194. http://www.baua.de/nn_78674/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/Bekanntmachung-910.pdf
- [5] Guidance on information requirements and chemical safety assessment, Part B: Hazard assessment. Version 2, August 2011. Hrsg.: Europäische Chemikalienagentur (ECHA), Helsinki, Finnland. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_part_b_en.pdf
- [6] Workshop „DMEL and risks in occupational exposure to carcinogenic compounds: The way forward“. Dortmund, 17. Mai 2011. www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/Tagungen/DMEL-2011/DMEL-2011.html
- [7] *Losert, A.; Püringer, J.; Streissler, C.*: Risk Considerations from Austria. Workshop Presentation, Dortmund, 17. Mai 2011. www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/Tagungen/DMEL-2011/pdf/DMEL-2011-04.pdf
- [8] *Losert, A.; Püringer, J.; Streissler, C.*: "Derived Minimal Effect Levels" (DMEL) in ECHA Guidance Documents – Problems and Steps to be taken. Workshop Document, Dortmund, 17. Mai 2011. www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/Tagungen/DMEL-2011/pdf/DMEL-2011-08.pdf
- [9] REACH-Sicherheitsdatenblatt – Vorgeschlagene Grenzwerte für krebserzeugende Stoffe (DMEL); Ablehnung wegen Unvollziehbarkeit und REACH-Widrigkeit. Hrsg.: Allgemeine Unfallversicherungsanstalt, Wien, Österreich. www.auva.at/mediaDB/703788_DMEL-Position_DE.pdf und www.auva.at/mediaDB/703789_DMEL-Position_EN.pdf (englisch).
- [10] *Rouw, A.*: A closer look to DMELs and the German „traffic light model“. Workshop Presentation, Dortmund, 17. Mai 2011. S. 6 ff. www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/Tagungen/DMEL-2011/pdf/DMEL-2011-07.pdf
- [11] Information on Registered Substances (Last updated 7th September [2011]). Hrsg.: Europäische Chemikalienagentur (ECHA), Helsinki, Finnland. <http://apps.echa.europa.eu/registered/registered-sub.aspx>
- [12] Questions and Answers about ECHA's public database with information on registered substances. Hrsg.: Europäische Chemikalienagentur (ECHA), Helsinki, Finnland. http://echa.europa.eu/chem_data/registered_substances_faq_en.asp
- [13] ECHA fordert Registranten dringend auf, die Erfüllung ihrer Verpflichtungen zur gemeinsamen Nutzung von Daten und gemeinsamen Einreichung zu prüfen. Nachrichten-Alert. ECHA/NA/11/33, 10. August 2011. Hrsg.: Europäische Chemikalienagentur (ECHA), Helsinki, Finnland. http://echa.europa.eu/doc/press/na_11_33/na_11_33_same_substance_registrants_20110810_de.pdf
- [14] Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen. ABl. EU (2008) Nr. L 353, zul. geänd. Verordnung (EU) Nr. 286/2011, ABl. EU (2011) Nr. L 83 vom 30. März 2011.
- [15] *Pflaumbaum, W.*: Liste der krebserzeugenden, erbgutverändernden oder fortpflanzungsgefährdenden Stoffe (KMR-Liste). Stand Januar 2010. www.dguv.de/ifa/de/fac/kmr/kmr_alte_bezeichnungen.pdf
- [16] Technische Regeln für Gefahrstoffe: Verzeichnis krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Stoffe (TRGS 905). Ausg. Juli 2005 in der Fassung von Mai 2008. www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-905.pdf
- [17] Verordnung über Grenzwerte für Arbeitsstoffe und über krebserzeugende Arbeitsstoffe. [Österreichisches] BGBl. II Nr. 253 (2001), zul. geänd. BGBl. II Nr. 243 (2007).
- [18] *Nies, E.* et al.: Krebsrisikozahlen (2002). Kennzahl 120 120. In: IFA-Handbuch Sicherheit und Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz. 412. Lfg. XII/2002. Hrsg.: Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e. V. (DGUV), Berlin. 2. Aufl. Berlin: Erich Schmidt 2003 – Losebl.-Ausg. www.ifa-handbuchdigital.de/120120
- [19] Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Risk Assessment for Vinyl Chloride. SCOEL/SUM/109, December 2002. Hrsg.: Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL). <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3872&langId=en>
- [20] Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Risk assessment for Hexavalent Chromium. SCOEL/SUM/86, December 2004. Hrsg.: Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL). <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3851&langId=en>
- [21] Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten [Beiträge zu Nickel und Nickelverbindungen]. Hrsg.: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Weinheim: Wiley-VCH 1972 (Losebl.-Ausg.).
- [22] *Herdina, A.*: The Nature of ECHA's Guidance. ECHA Newsletter (2011) Nr. 4, S. 13-14. http://echa.europa.eu/doc/press/newsletter/echa_newsletter_2011_4.pdf
- [23] *Rouw, A.*: „Real DMELs“ – What do they look like. An analysis of DMELs in some REACH-registration dossiers. Workshop Presentation, Dortmund, 17. Mai 2011. www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/Tagungen/DMEL-2011/pdf/DMEL-2011-06.pdf
- [24] Bekanntmachung zu Gefahrstoffen: Nutzung der REACH Informationen für den Arbeitsschutz (BekGS 910). GMBL. (2010) Nr. 7-11, S. 210-224.