

Referenz-Beurteilungsmaßstäbe des RAC für Bis(2-methoxyethyl)ether und 1,2-Dichlorethan

E. Nies, J. Püringer

Wie in dieser Zeitschrift schon mehrfach dargestellt [1; 2], schlägt das „Committee for Risk Assessment“ (RAC) der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) sog. „Reference Values“ für besonders besorgniserregende Stoffe vor. Diese Werte sollen die Einreichung von Zulassungsanträgen und deren nachfolgende Beurteilung durch das RAC erleichtern. Sie sind rechtlich nicht bindend, können aber als musterhafte Anwendung der im Kontext der Europäischen Chemikaliengesetzgebung REACH entwickelten Ableitungskriterien aufgefasst werden.

Referenz-DNEL-Werte für Bis(2-methoxyethyl)ether

Im Juli 2015 hat das RAC Referenz-DNEL-Werte für Bis(2-methoxyethyl)ether (Synonyme: Diethylenglykoldimethylether, Diglyme; CAS-Nr. 111-96-6) veröffentlicht [3],

Dr. rer. nat. Eberhard Nies,

Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA), Sankt Augustin.

Mag. Joe Püringer,

Allgemeine Unfallversicherungsanstalt (AUVA), Wien, Österreich.

da dieser Stoff im Anhang XIV (Verzeichnis der zulassungspflichtigen Stoffe) der REACH-Verordnung erscheint und nach den im Anhang XIV genannten Fristen größtenteils bis zum Februar 2016 Zulassungsanträge für Verwendungen zu erwarten sind.

Es war der EU-Mitgliedstaat Österreich, der bereits im Jahr 2011 zusammen mit Belgien und Polen die besonders besorgniserregenden Eigenschaften des Bis(2-methoxyethyl)ethers, namentlich seine reproduktionstoxischen Effekte (Kategorie 1B), in einem sog. Anhang-XV-Dossier aufgegriffen und bei der ECHA eingereicht hatte [4]. Ende 2011 wurde der Glykolether in die sog. „Kandidatenliste“ integriert, im August 2014 folgte seine Aufnahme in den Anhang XIV.

Im betreffenden Anhang-XV-Dossier, dessen Name darauf zurückzuführen ist, dass im Anhang XV der REACH-Verordnung das Format solcher Dokumente vorgegeben ist, leiteten die einreichenden Mitgliedstaaten DNEL-Werte (DNEL: Derived No-Effect Levels) für Bis(2-methoxyethyl)ether ab, deren Einhaltung vor reproduktionstoxischen Effekten schützen soll. Als Schlüsselstudie diente ein Experiment mit weiblichen Kaninchen, denen vom sechsten bis zum 19. Trächtigkeitstag die Testsubstanz per Schlundsonde verabreicht wurde. Ab 50 mg/kg Körpergewicht (KG) und Tag

Tabelle 1. DNEL-Werte für Bis(2-methoxyethyl)ether (Stand: August 2015).

	Inhalativ in mg/m ³		Oral in mg/(kg KG x Tag) ^a		Dermal in mg/(kg KG x Tag) ^a	
	Arbeitende	Allgemeinbevölkerung	Arbeitende	Allgemeinbevölkerung	Arbeitende	Allgemeinbevölkerung
Referenz-DNELs (RAC)	1,68	0,30	0,24	0,09	0,24	0,09
Anhang-XV-Dossier (Österreich/Belgien/Polen)	11,6	2,8	–	–	0,8	0,4
Registrierungseintrag des Herstellers/Importeurs (ECHA-Registrierungsdatenbank)	26,8	6,7	–	1,04	2,08	1,04
Zum Vergleich: AGW (Deutschland, TRGS 900) ^c	28 ^b	–	–	–	–	–

^a KG = Körpergewicht

^b entspricht 5 ml/m³; derselbe Grenzwert gilt (abgesehen von einer Rundungsdifferenz) auch in Österreich

^c TRGS = Technische Regel für Gefahrstoffe

traten mit zunehmender Dosis embryo- und fetotoxische Effekte auf. Bei 25 mg/(kg KG x Tag) wurden keine derartigen Effekte beobachtet, weshalb diese Dosis als No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) identifiziert wurde. Von dieser ausgehend wurden mit den nach ECHA-Guidance [5] üblichen Extrapolationsfaktoren DNEL-Werte für die inhalative und dermale Langzeitexposition (systemische Wirkung) von Arbeitenden und der Allgemeinbevölkerung errechnet.

Die im Anhang-XV-Dossier abgeleiteten Grenzwertvorschläge liegen um mehr als einen Faktor 2 unter jenen DNEL-Werten, die der Registrierungspflichtige im öffentlich zugänglichen Teil der Registrierung auf der ECHA-Internetseite eingetragen hatte [6]. Mangels aussagekräftiger Angaben ist die Ableitung des bei der Registrierung angegebenen DNEL nicht nachvollziehbar.

Das RAC stützt nun seine aktuellen Berechnungen auf eine Zweiwochen-Inhalationsstudie mit Ratten. Bei männlichen Tieren wurden Wirkungen auf Hoden und Nebenhoden beobachtet; als NOAEL wurde eine Konzentration von 167 mg/m³ identifiziert, wenngleich bei dieser noch minimale bis milde Effekte auftraten. Abweichend von den Empfehlungen der REACH-Guidance [5] entschied sich das RAC für einen reduzierten Zeit-Extrapolationsfaktor zur Umrechnung von subakuter auf chronische Exposition. Dies wird mit dem relativ kurzen Spermatogenese-Zyklus und fehlenden Hinweisen auf eine Bioakkumulation von Bis(2-methoxyethyl)ether begründet. Wie die Übersicht in **Tabelle 1** zeigt, ergeben sich aus den Überlegungen des RAC relativ niedrige DNEL-Werte. Aus Vergleichsschätzungen mit Daten aus Tierstudien, die vorgeburtliche Entwicklungsschäden untersucht hatten und negative Befunde bereits bei der niedrigsten verabreichten Dosis erbrachten, folgert das RAC, dass diese Grenzwerte nicht nur vor Fertilitätsstörungen, sondern auch vor Fruchtschädigungen schützen.

In seiner DNEL-Ableitung setzt das RAC allerdings voraus, dass das Ungeborene einer arbeitenden Frau gegen entwicklungstoxische Chemikalieneffekte doppelt so widerstandsfähig sei wie das Ungeborene einer Frau in der Allgemeinbevölkerung. Während für die Allgemeinbevölkerung nämlich ein Intraspezies-Extrapolationsfaktor von 10 zur Anwendung gelangt, hat dieser für Arbeitende den Wert 5. Dieser Mangel wurde bereits früher dargestellt und beanstandet [1]. Auch das Anhang-XV-Dossier [4] macht in einer Fußnote kritisch darauf aufmerksam, dass es Stimmen gibt, die dafür plädieren, für schwangere Arbeitende

und für werdende Mütter in der Allgemeinbevölkerung denselben (höheren) Intraspeziesfaktor anzuwenden. Das Guidance-Dokument [5], dem die toxikologisch nicht begründbare Annahme unterschiedlicher Empfindlichkeit der Leibesfrucht entstammt, wurde jedoch diesbezüglich noch nicht überarbeitet.

Damit finden sich jetzt (Stand: August 2015) an verschiedenen Stellen des ECHA-Internetauftritts für Bis(2-methoxyethyl)ether drei verschiedene Ansätze einer DNEL-Ableitung mit sehr unterschiedlichen Resultaten (Tabelle 1), was auch bei Fachleuten für einige Verwirrung sorgen könnte. Schließlich sei noch auf den deutschen Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) für Bis(2-methoxyethyl)ether eingegangen, der numerisch dem DNEL des Registrierungspflichtigen für Arbeitende (inhalative Langzeitexposition, systemische Wirkung) ähnelt. Dieser AGW entstand durch Übernahme eines 1994 von der DFG-Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe aufgestellten MAK-Werts in die Technische Regel für Gefahrstoffe (TRGS) 900. Im zugehörigen Begründungspapier der Deutschen Forschungsgemeinschaft [7] sind die oben erwähnten experimentellen Arbeiten beschrieben, und die später auch vom RAC herangezogene Rattenstudie wird als empfindlichster Tierversuch hervorgehoben. Wegen der begründeten Annahme, dass für die reproduktionstoxischen Wirkungen des Bis(2-methoxyethyl)ethers sein Metabolit 2-Methoxyethanol bzw. dessen Oxidationsprodukt Methoxyessigsäure verantwortlich sind, wählte die MAK-Kommission aber eine alternative Methode zur Aufstellung eines Luftgrenzwerts, indem sie den schon älteren MAK-Wert für 2-Methoxyethanol (5 ml/m³) auf Bis(2-methoxyethyl)ether übertrug. Dieser Argumentation ist der deutsche Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) gefolgt.

Nach übereinstimmender Bewertung durch MAK-Kommission und AGS lassen die vorliegenden Daten für die sensitivste Spezies Ratte aber selbst bei Einhaltung dieses Wertes für Bis(2-methoxyethyl)ether eine Beeinträchtigung des ungeborenen Kindes befürchten (DFG-Schwangerschaftsgruppe „B“ bzw. Bemerkung „Z“ in der TRGS 900). Zu ergänzen ist, dass 2009 der MAK-Wert für 2-Methoxyethanol und danach dessen AGW von 5 ml/m³ auf 1 ml/m³ abgesenkt wurden, verbunden mit den Hinweisen „B“ bzw. „Z“, dass auch die abgesenkte Konzentration nicht sicher vor entwicklungstoxischen Effekten schützt [8]. Der MAK-Wert und der AGW für Bis(2-methoxyethyl)ether müssen daher überprüft werden.

Tabelle 2. Dosis-Wirkungs-Beziehungen des RAC und des AGS für 1,2-Dichlorethan.

	Inhalativ		Oral	Dermal	
	Arbeitende	Allgemeinbevölkerung	Allgemeinbevölkerung	Arbeitende	Allgemeinbevölkerung
Lebens(arbeits)zeit-Krebsrisiko (RAC)	$6,0 \times 10^{-7}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$	$3,45 \times 10^{-6}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$	$1,2 \times 10^{-5}$ pro $\mu\text{g}/(\text{kg KG} \times \text{Tag})$	$2,1 \times 10^{-6}$ pro $\mu\text{g}/(\text{kg KG} \times \text{Tag})$	6×10^{-6} pro $\mu\text{g}/(\text{kg KG} \times \text{Tag})$
Zum Vergleich: Lebensarbeitszeit-Krebsrisiko (AGS), normiert auf $\mu\text{g}/\text{m}^3$	$5,0 \times 10^{-7}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$	–	–	–	–

Referenz-Dosis-Wirkungs-Beziehung für 1,2-Dichlorethan

Auch das krebserzeugende (Kategorie 1B) 1,2-Dichlorethan (CAS-Nr. 107-06-2) wurde im August 2014 auf das Verzeichnis der zulassungspflichtigen Stoffe gesetzt. Mit Zulassungsanträgen wird überwiegend bis Mai 2016 gerechnet. Ein Antrag, der die Verwendung von 1,2-Dichlorethan als Extraktionsmittel für pharmazeutische Wirkstoffe pflanzlicher Herkunft zum Gegenstand hat, liegt der ECHA bereits vor. Er soll hier nicht kommentiert werden.

Im Mai 2015, und damit nur einen Monat vor Verabschiedung des RAC-Begründungsdokuments einer „Reference Dose Response Relationship for Carcinogenicity of 1,2-Dichloroethane“ [9], hatte der AGS den Vorschlag seines Unterausschusses III für eine Expositions-Risiko-Beziehung (ERB) zu 1,2-Dichlorethan „zustimmend zur Kenntnis genommen“. Es ist zu erwarten, dass die ERB in der deutschen TRGS 910 berücksichtigt und ein Dokument mit ausführlicher Beschreibung des Ableitungswegs auf der Internetseite der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) eingestellt wird.

RAC wie AGS verwenden dieselbe Schlüsselstudie aus dem Jahr 2006, ein Zweijahres-Inhalationsexperiment mit Ratten, und gründen ihre jeweiligen Risikoabschätzungen auf die dabei registrierten Tumoren der Brustdrüse. Während das RAC als „Point of Departure“ für seine Kalkulationen die Dosis wählte, die bei 25 % des Versuchstierkollektivs die betrachteten Tumoren auslöst (T25-Modell), und linear extrapolierte, entschied sich der AGS für eine etwas aufwendigere Kurvenmodellierung nach dem „Benchmarkdosis-Konzept“.

Die Risikozahlen sind in **Tabelle 2** zusammengestellt. Der AGS hatte aus seiner unabhängig hergeleiteten Exposition-Risiko-Funktion als „Toleranzkonzentration“, die einem zusätzlichen Lebensarbeitszeitrisiko für eine Krebserkrankung von 4 : 1 000 entspricht, einen Wert von $8 \text{ mg}/\text{m}^3$ ermittelt¹⁾ und als „Akzeptanzkonzentration“ (Risiko 4 : 100 000) $0,08 \text{ mg}/\text{m}^3$. Leitet man aus der Dose Response Relationship des RAC mittels Dreisatzrechnung die diesen Krebsrisiken entsprechenden Grenzkonzentrationen ab, kommt man auf $6,7 \text{ mg}/\text{m}^3$ (4 : 1 000) bzw. $0,07 \text{ mg}/\text{m}^3$ (4 : 100 000), was angesichts der inhärenten Unsicherheiten als gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen des AGS gewertet werden kann.

¹⁾ Um nicht-neoplastische (= nicht krebsartige) toxische Effekte von 1,2-Dichlorethan zu berücksichtigen, orientiert sich der AGS anstelle des höheren Grenzwertes von $8 \text{ mg}/\text{m}^3$ an einem sog. AGW-analogen Wert von $4 \text{ mg}/\text{m}^3$ als Obergrenze.

Literatur

- [1] Nies, E.; Püringer, J.: Neue Referenz-Beurteilungsmaßstäbe des Committee for Risk Assessment für zulassungspflichtige Chemikalien. Gefahrstoffe – Reinhalt. Luft 74 (2014) Nr. 9, S. 343-346.
- [2] Püringer, J.; Nies, E.: „Reference Dose Response Relationships“ für MOCA und technisches MDA. Gefahrstoffe – Reinhalt. Luft 75 (2015) Nr. 7/8, S. 322.
- [3] Application for authorisation: DNEL setting for reprotoxic properties of Diglyme. RAC/33/2015/08 rev 1 Final. Hrsg.: European Chemicals Agency (ECHA), Helsinki, Finnland 2015. http://echa.europa.eu/documents/10162/13579/rac_33_reference_dnel_diglyme_en.pdf
- [4] Proposal for identification of a substance as a Category 1A or 1B CMR, PBT, vPvB or a substance of an equivalent level of concern: bis(2-methoxyethyl) ether (Diglyme). Hrsg.: Umweltbundesamt Österreich in Zusammenarbeit mit den zuständigen Behörden in Belgien und Polen. Öffentliche Version, 2011. http://echa.europa.eu/documents/10162/13640/svhc_axvrep_austria_belgium_poland_cmr_diglyme_20110829_en.pdf
- [5] Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version 2.1. Hrsg.: European Chemicals Agency (ECHA), Helsinki, Finnland 2012. http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf
- [6] Bis(2-methoxyethyl)ether: Eintrag des Herstellers/Importeurs für registrierte Stoffe. Hrsg.: European Chemicals Agency (ECHA), Helsinki, Finnland. <http://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals/registered-substances>
- [7] Diethylenglykoldimethylether. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe – Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Hrsg.: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Weinheim: Wiley VCH 1994. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb11196d0020/full>
- [8] 2-Methoxyethanol. Nachtrag 2009. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe – Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Hrsg.: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Weinheim: Wiley VCH 2009. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb10986d0047/full>
- [9] Application for authorisation: establishing a reference dose response relationship for carcinogenicity of 1,2-dichloroethane. RAC/33/2015/09 rev 1 Final. Hrsg.: European Chemicals Agency (ECHA), Helsinki, Finnland 2015. http://echa.europa.eu/documents/10162/13641/rac_33_dose_response+_1_2dichloroethane_en.pdf