



Relevanz von Humanstudien für die Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten

Positionierung der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe

Juni 2019

Dr. Katja Hartig

Gruppe Lebenswissenschaften 3: Medizin

Tel.: 0228/885-2359

E-Mail: katja.hartig@dfg.de

1 Hintergrund der Entstehung von Arbeitsplatzgrenzwerten

Grenzwerte für Gefahrstoffe am Arbeitsplatz sollen Arbeitnehmer vor gesundheitsschädlichen Effekten während ihres gesamten Arbeitslebens schützen. Daher haben Erkenntnisse, die aus wissenschaftlichen Forschungsergebnissen beim Menschen abgeleitet werden, die höchste Aussagekraft.

Aufgrund fehlender zuverlässiger Informationen zur gesundheitlichen Wirkung von Gefahrstoffen beim Menschen werden für die Festlegung von Grenzwerten überwiegend tierexperimentelle Daten herangezogen. Bei der Übertragung von Ergebnissen aus Tierexperimenten benutzt man Allometrie- (d.h. Skalierungsfaktoren für Unterschiede zwischen Spezies) - und – je nach Datenlage – Extrapolationsfaktoren, um so der Situation des arbeitenden Menschen gerecht zu werden und die Sicherheit am Arbeitsplatz zu gewährleisten.

Mehr Sicherheit bei der Ableitung von Grenzwerten gewinnt man durch wissenschaftliche Erkenntnisse beim Menschen, seien es einerseits epidemiologische Studien oder andererseits experimentelle Studien mit Probanden im Expositionslabor. Im Grundprinzip geht es darum, die grenzwertrelevanten Konzentrationen zu identifizieren, bei denen nachteilige Wirkungen auf den Menschen vermieden werden.

Solche Probandenstudien zur toxikologischen Bewertung von Arbeitsstoffen sind insbesondere im Kontext kontroverser öffentlicher Diskussionen um Grenzwerte von Luftschadstoffen in der Außenluft in die Kritik geraten. Derartige Studien sind allerdings von herausragender Bedeutung für die Ableitung von wissenschaftlich basierten Arbeitsplatzgrenzwerten für Gefahrstoffe mit akuten Effekten.

Probandenstudien zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten unterscheiden sich deutlich von Probandenstudien zur Untersuchung von Medikamentenwirkungen: Während letztere in einem wirksamen Dosisbereich agieren müssen, um gewünschte Wirkungen sowie Nebenwirkungen zu erfassen, untersuchen Beobachtungsstudien am Arbeitsplatz und Expositionsstudien mit Probanden mögliche gesundheitliche Effekte nach definierten Gefahrstoff-Expositionen beim Menschen mit sehr empfindlichen, frühen und reversiblen Indikatoren. So kann eine Gefahrstoffkonzentration bestimmt werden, bei der keiner dieser sogenannten adversen Effekte bei Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmern zu erwarten ist.

2 Expositionsszenarien, Voraussetzungen für Probandenstudien

Prinzipiell gibt es hierbei zwei Vorgehensweisen: Reale Arbeitsplatzbedingung mit üblicherweise exponierten Arbeitnehmern, ggfs. auch mit nicht-adaptierten Probanden. Eine andere – stärker standardisierbare – Vorgehensweise untersucht Auswirkungen gas- und partikelförmiger Expositionen in klar definierten Konzentrationen auf den Menschen im Expositionslabor. Durch die Auswahl der relevanten Konzentrationsstufen und der Einbeziehung geeigneter Kontrollbedingungen können Konzentrations-Wirkungsbeziehungen abgeleitet werden. Bei der Durchführung von Studien dieser Art ist generell die Deklaration von Helsinki zur Einhaltung von ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen zu beachten.

Konkret gelten die folgenden Voraussetzungen:

- positives Votum der zuständigen Ethikkommission, genehmigtes Datenschutzkonzept, Freiwilligkeit der Studienteilnahme, schriftliches Einverständnis der Probanden nach ausführlicher ärztlicher Aufklärung, ärztliche Begleitung der Expositionsszenarien
- definierte Fragestellung zur Abklärung offener, substanzspezifischer Fragen
- fundierte Fallzahlaberschätzung, zur Aussagefähigkeit und statistischen Absicherung der Ergebnisse
- Auswahl von Konzentrationen bzw. Dosen, die sich im Bereich der beginnenden Effekte bewegen und sich an den aktuell gültigen Grenzwerten am Arbeitsplatz orientieren, so dass keine Gefahren für die Gesundheit auftreten und zugleich belastbare, arbeitsschutzrelevante Ergebnisse erzielt werden. Verwendung adäquater „Kontrollexpositionen“ (Reinluft / Hintergrundbelastung o.ä.).
- Expositionen erfolgen üblicherweise kurzzeitig im Bereich von Stunden oder bis zur Länge eines Arbeitstages. Wiederholte Expositionen und Messungen über mehrere Tage sind ebenfalls möglich.
- Wahl hinreichend sensitiver Untersuchungsmethoden, die am akuten Wirkungsprofil der untersuchten Substanz orientiert sind (vorrangig zur Erfassung reversibler Effekte wie lokale und systemische Entzündungsreaktionen, Geruchsbelästigungen, Reizwirkungen, frühzeitige Indikatoren für mögliche akute neurotoxische Effekte, akute Lungenfunktions-effekte, u.a.)
- Ausschluss von Expositionsszenarien, bei denen auch durch kurzfristige Expositionen eine bleibende adverse Wirkung resultieren kann (z. B. Sensibilisierung, genotoxischer Schaden).

3 Einordnung von Probandenstudien in die gesamte Information zur Ableitung von Grenzwerten

Generell werden Arbeitsplatzgrenzwerte anhand von Erfahrungen beim Menschen, aus Ergebnissen von Tierversuchen sowie aus mechanistischen Untersuchungen, in der Regel Zellkulturstudien, abgeleitet. Dabei wird eine Gesamtbewertung aller verfügbaren Daten vorgenommen; Daten und Erfahrungen beim Menschen besitzen innerhalb der Betrachtung eine besonders hohe Relevanz.

Eine wichtige Informationsquelle sind epidemiologische Studien am Arbeitsplatz, in denen der Zusammenhang zwischen gesundheitlichen Beeinträchtigungen oder Erkrankungen in Abhängigkeit von Schadstoff-Expositionen erforscht werden. Diese sind in ihrer Aussagefähigkeit jedoch oft durch mehrere Faktoren limitiert:

- Healthy hire effect (bei Tätigkeitsaufnahme sind die Personen überdurchschnittlich gesund), healthy worker survivor effect (Erkrankte verlassen überproportional häufig die Belegschaft), loss to follow-up (Ausscheiden aus der Kohorte), also vielfach nicht adäquat dokumentierte und damit schwer abschätzbare Selektionsfaktoren
- Oftmals Mischexpositionen am Arbeitsplatz, so dass Effekte nicht einer einzelnen Exposition klar zugeordnet werden können
- Oftmals unklare Expositionsbedingungen, insbesondere in älteren Studien

- Oftmals wesentliche Störgrößen, wie beispielsweise Rauchen, unzureichend erfasst
- Oftmals reine Querschnittsstudien, mit Kontrollkollektiven, die dem Arbeitsumfeld nicht optimal entsprechen

Daher ist eine direkte Zuordnung von gesundheitlichen Auffälligkeiten oder Krankheitsbildern zu Arbeitsplatzexpositionen vielfach nur schwer möglich. Probandenstudien haben im Vergleich zu epidemiologischen Untersuchungen insbesondere die folgenden Vorteile:

- Definierte Expositionsbedingungen
- Identifizierung von Einflussfaktoren auf mögliche nachteilige Effekte, z.B. Geschlecht, Alter, bestehende möglicherweise besonders hohe Empfindlichkeiten, z.B. Allergien, Asthma, oder erhöhte körperliche Belastung am Arbeitsplatz

4 Fazit

Auch bei der Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten aus Probandenstudien muss die gesamte Datenlage berücksichtigt werden; dies gilt insbesondere für die Zeitabhängigkeit möglicher nachteiliger Effekte, da Probandenstudien nur über einen Zeitraum weniger Stunden (bis Tage) durchgeführt werden, aber Vorhersagen für eine chronische Exposition über mehrere Jahrzehnte getroffen werden sollen.

Humanstudien sind hoch relevant, sie werden nur in klar definiertem Design und nach positivem Votum einer Ethik-Kommission durchgeführt. Häufig können nur bei Vorhandensein dieser spezifischen humanen Daten Gefährdungspotentiale von Substanzen am Arbeitsplatz eindeutig beurteilt und Grenzwerte fundiert definiert werden.

Zusammensetzung der Kommission

Mitglieder der Kommission

Professorin Dr. Andrea Hartwig (Vorsitzende), Karlsruher Institut für Technologie (KIT),
Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie
Professor Dr. Michael Arand, Universität Zürich, Institut für Pharmakologie und
Toxikologie

Professor Dr. Michael Bader, BASF SE, Corporate Health Management, Ludwigshafen

Professorin Dr. Brunhilde Blömeke, Universität Trier, Fach Umwelttoxikologie

Professor Dr. Thomas Brüning, Institut für Prävention und Arbeitsmedizin, der
Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA)

Professor Dr. Hans Drexler (Stellv. Vorsitz), Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg,
Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

Professor Dr. Bernd Epe, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Institut für Pharmazie und Bi-
ochemie

Professorin Dr. Manigé Fartasch, Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Ge-
setzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA)

Professor Dr. Thomas Göen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg,
Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

Professor Dr. Ernst Hallier, Georg-August-Universität Göttingen, Institut für
Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

Professor Dr. Uwe Heinrich, Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle
Medizin (ITEM), Hannover

Dr. Edgar Leibold, BASF SE, Abteilung FEP/P, Ludwigshafen

Professorin Dr. Gabriele Leng, Currenta GmbH & Co. OHG, Sicherheit-Gesundheitsschutz - Insti-
tut für Biomonitoring, Leverkusen

Professor Dr. Stephan Letzel, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Universitätsmedizin, Insti-
tut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

Professor Dr. Bernhard Michalke, Helmholtz Zentrum München, Deutsches
Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt GmbH, Abteilung Analytische Biogeochemie,
Neuherberg

Privatdozentin Dr. Frauke Neff, Städtisches Klinikum München GmbH, Medizet - Medizinisches
Dienstleistungszentrum, Department Pathologie

Dr. Eberhard Nies, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallver-
sicherung (IFA), Referat 1.5: Toxikologie der Arbeitsstoffe, Sankt Augustin

Professor Dr. Dennis Nowak, Klinikum der Universität München, Institut und Poliklinik für Arbeits,
Sozial- und Umweltmedizin

Dr. Dirk Pallapies, Institut für Prävention und Arbeitsmedizin, der Deutschen
Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA)

Professor Dr. Albert Rettenmeier, Universitätsklinikum Essen, Institut für Medizinische
Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE)

Dr. Roel Schins, Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung, Düsseldorf

Professor Dr. Axel Schnuch, Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK),
Göttingen

Professorin Dr. Simone Schmitz-Spanke, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg,
Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

Professor Dr. Michael Schwarz, Eberhard-Karls-Universität, Institut für Experimentelle und Klinische,
Pharmakologie und Toxikologie, Tübingen

Professor Dr. Ralf Stahlmann, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Klinische Pharmakologie
und Toxikologie

Professor Dr. Kurt Straif, International Agency for Research on Cancer, World Health
Organization, Carcinogen Identification and Evaluation, Lyon

Privatdozent Dr. Christoph van Thriel, Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU
Dortmund

Professor Dr. Kurt Ulm, Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar,
Institut für Medizinische Informatik

Professor Dr. Wolfgang Uter, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg,
Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie

Professor Dr. Dirk Walter, Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Institut und Poliklinik
für Arbeits- und Sozialmedizin, Gießen

Ständige Gäste der Kommission

Professor Dr. Dietmar Breuer, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
(IFA), FB 2: Chemische und biologische Einwirkungen, Sankt
Augustin

Dr. Ralph Hebisch, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Fachbereich 4 -
Gefahrstoffe und biologische Arbeitsstoffe, Gruppe 4.4 - Gefahrstoff-
messungen, Dortmund

Dr. Agnes Schulte, Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin

DFG-Geschäftsstelle

Dr. Katja Hartig, Bonn



Deutsche Forschungsgemeinschaft

Kennedyallee 40 · 53175 Bonn

Postanschrift: 53170 Bonn

Telefon: + 49 228 885-1

Telefax: + 49 228 885-2777

postmaster@dfg.de

www.dfg.de