unisanté

CMR-Stoffe:
Was? Wo? Wieso?

Prof. Irina Guseva Canu, Unisanté, Universität Lausanne

EKAS Arbeitstagung – 13. November 2024

Was bedeutet «CMR»?

unisanté

Chemische Stoffe, die mittel- oder langfristig krebserregend (C, für cancer), mutagen (M) oder reproduktionstoxisch (R) wirken:

- **Krebserregend**: Chemikalien (Asbest, Holzstaub, Benzol usw.) oder Verfahren, die Krebserkrankungen auslösen oder deren Inzidenz steigern
- **Mutagen oder erbgutverändernd (Triglycidylisocyanurat)**: Chemikalie, die die Häufigkeit von Mutationen in Zellpopulationen und/oder Organismen erhöht
- **Reproduktionstoxisch oder fortpflanzungsgefährdend**: Chemikalie (Blei), die schädliche Auswirkungen auf die Sexualfunktion und Fruchtbarkeit von erwachsenen Männern und Frauen sowie unerwünschte Auswirkungen auf die Entwicklung ihrer Nachkommen hat

Woher stammt diese Einstufung?

CMR gehören zur ersten und giftigsten Toxizitätsklasse nach der **Einstufungsskala für gefährliche Chemikalien**, die in der **EU-Gesetzgebung** festgelegt wurde.

REACH

Die **REACH**-Verordnung dient dem verbesserten **Schutz der menschlichen Gesundheit und der Umwelt** vor Risiken durch Chemikalien.

Tödlich oder schädlich, CMR-Risiko

SGH08

CLP Einstufung, Kennzeichnung, Verpackung

Mit der CLP-Verordnung soll sichergestellt werden, dass **Arbeitnehmer und Verbraucher** in der Europäischen Union durch die Einstufung und Kennzeichnung von Chemikalien eindeutig auf die **Gefahren**, die von Chemikalien ausgehen, hingewiesen werden. Die CLP-Verordnung beruht auf dem **GHS (Global Harmonisiertes System) der Gefahrenklassen** von Chemikalien.

CAD/CMRD (OELs)

Die Richtlinie über chemische Arbeitsstoffe (CAD) und **die Richtlinie über karzinogene, mutagene oder reproduktionstoxische Stoffe (CMRD)** stellen einen Rahmen für die **Festlegung von Grenzwerten für die berufsbedingte Exposition** bereit und bilden einen festen Bestandteil des EU-Mechanismus zum Gesundheitsschutz von Arbeitnehmern.

Swiss CLP

Das «Global harmonisierte System zur Einstufung und Kennzeichnung von Chemikalien» (**GHS**) wurde in der Schweiz auf der Grundlage der Europäischen Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (*Einstufung, Kennzeichnung, Verpackung*, **CLP-Verordnung**) umgesetzt.

Die am 1. Juli 2015 in Kraft getretene Revision der **Chemikalienverordnung** (**ChemV**, SR 813.11) verweist, soweit möglich, direkt auf die anwendbaren Bestimmungen der CLP-Verordnung.

In der Schweiz sollten daher **beide Texte gemeinsam** für die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Chemikalien **verwendet** werden.

Swiss CLP: Wegleitung zum Einstufen, Kennzeichnen und Verpacken von Stoffen und Zubereitungen in der Schweiz. Diese Publikation ist auch in französischer und italienischer Sprache verfügbar. August 2017

Kreberregende Substanzen in der CLP-Verordnung

unisanté

Eine Gefahrenklasse wird durch die Art der von ihr ausgehenden Gefahr definiert (physikalische Gefahr, Gefahr für die Gesundheit oder Gefahr für die Umwelt):

- Die Gefahrenkategorien ermöglichen einen Vergleich des Gefahrengrades dieser Klasse.

	Karzinogenität (Gefahrenklasse)		
CLP-Verordnung	**Kategorie A1**	**Kategorie A2**	**Kategorie 2**

Kategorie 1: **bekanntermassen (A1)** oder **wahrscheinlich** beim Menschen karzinogen **(A2)**

Kategorie 2: Verdacht auf karzinogene Wirkung beim Menschen

=> Parallele zur **Einstufung des Krebsforschungszentrums IARC** (International Agency for Research on Cancer (WHO)) und dem Evidenzniveau

IARC-Bewertungsrahmen für krebserregende Substanzen

unisanté

	Krebs beim Menschen - Präambel Teil B, Abschnitt 6(a)	**Krebs bei Versuchstieren**	**Mechanistische und andere relevante Daten**
Ausreichende *Evidenz*	Ein Kausalzusammenhang wurde festgestellt. Zufälle, Voreingenommenheit und Störfaktoren können zuverlässig ausgeschlossen werden.		
Eingeschränkte *Evidenz*	Eine kausale Auslegung ist glaubwürdig. Zufälle, Voreingenommenheit und Störfaktoren können nicht ausgeschlossen werden.		
Unzureichende Evidenz	Die Studien lassen keine Rückschlüsse auf einen Kausalzusammenhang zu.		
Darauf hindeutende Evidenz für ***fehlende Karzinogenität***	Mehrere adäquate Studien, die das gesamte Spektrum der Expositionsniveaus abdecken, stimmen überein und zeigen keinen positiven Zusammenhang, unabhängig vom beobachteten Expositionsniveau. Die Schlussfolgerung beschränkt sich auf Studien zu Lokalisierung und Bedingungen der Krebserkrankung.		

Der Klassifizierungsrahmen des IARC

unisanté

EVIDENZ BEIM MENSCHEN	EVIDENZ BEI VERSUCHSTIEREN: *Ausreichend*	*Eingeschränkt*	*Unzureichend*	*ESLC*
Ausreichend	**Gruppe 1** *(krebserregend beim Menschen)*			
Eingeschränkt	**Gruppe A2** *(wahrscheinlich krebserregend)*		**Gruppe B2** *(möglicherweise krebserregend)* (ausnahmsweise, Gruppe 2A)	
Unzureichend	**Gruppe B2** *(möglicherweise krebserregend)* (ausnahmsweise, Gruppe 2A)		**Gruppe 3** *(nicht einstufbar)*	
ESLC				**Gruppe 4**

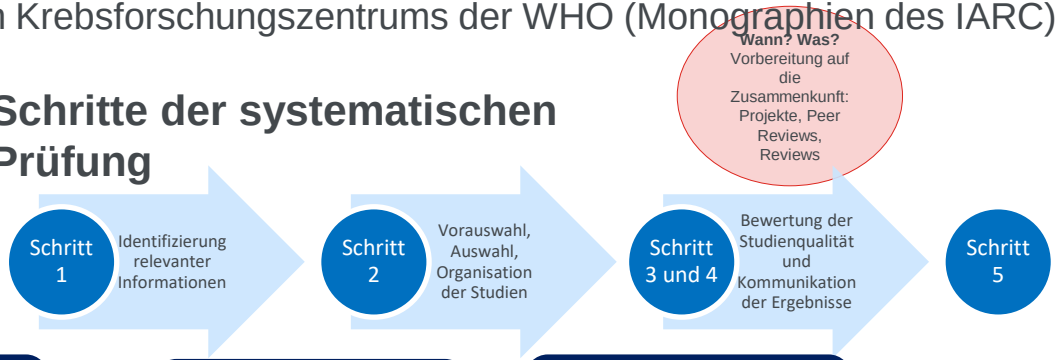
ESLC (early stage lung cancer): Nachweise, die eine fehlende Karzinogenität nahe legen

Identifizierung und Einstufung krebserregender Stoffe

unisanté

Verantwortung des Internationalen Krebsforschungszentrums der WHO (Monographien des IARC)

Schritte der systematischen Prüfung



Zusammenfassung der Studien über Krebs beim Menschen

- Kausaler Zusammenhang für sämtliche Nachweise unter Berücksichtigung der Qualität und des Informationswertes der Studien
- Stärkerer Fokus auf die Qualität der Expositionsbewertung

Zusammenfassung der Bioassey-Studien zu Krebserkrankungen

- Evidenz einer dosisabhängigen Zunahme der Tumorhäufigkeit in hochwertigen Studien

Zusammenfassung der mechanistischen Daten

- Beweiskraft nach mechanistischer Klasse; Schlüsselmerkmale von Karzinogenen und Relevanz des Mechanismus für den Menschen
- Betrachtungen zur Studienqualität

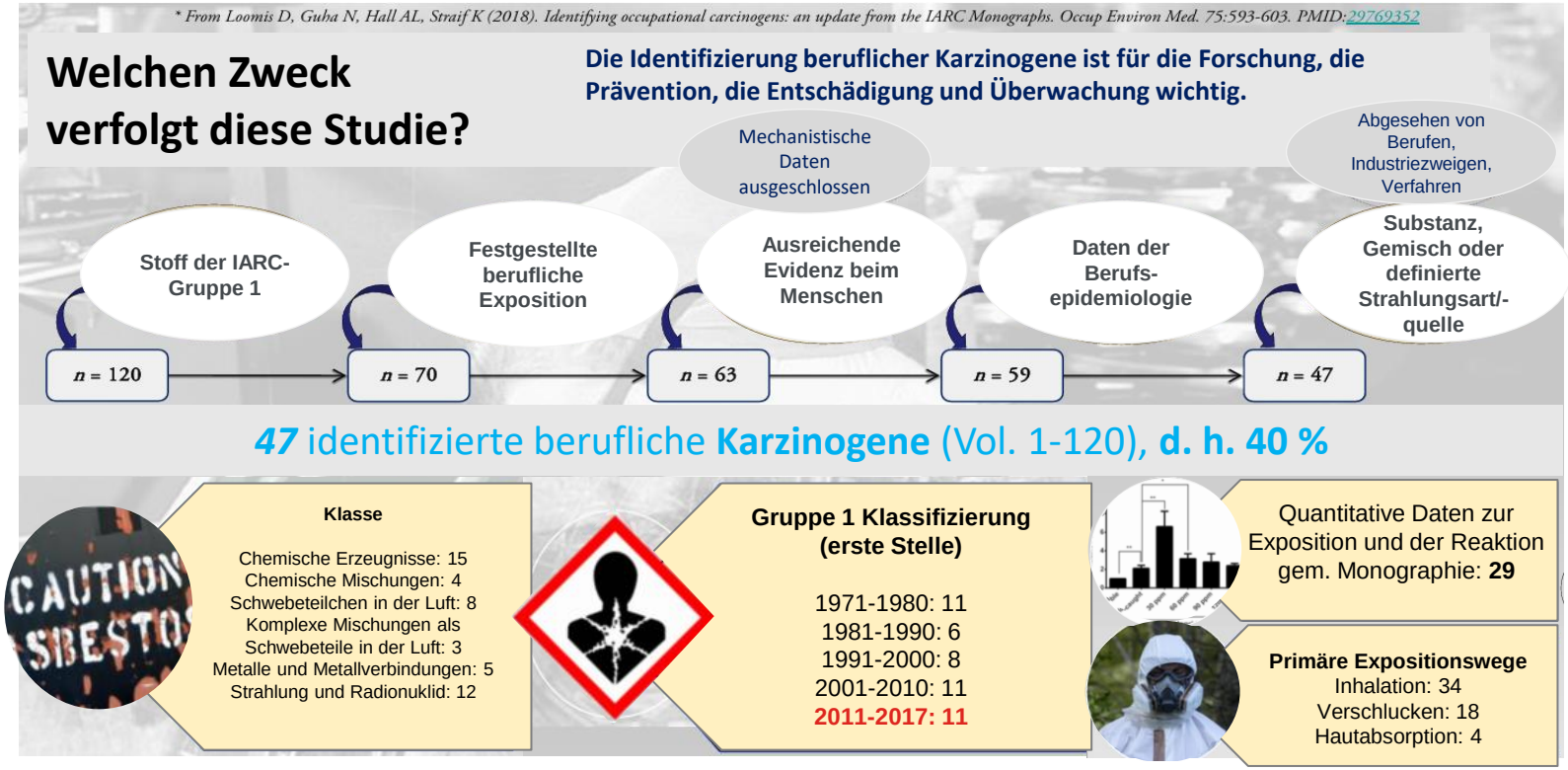
Wann? Sitzung zu den Monographien in Untergruppen

Charakterisierung der Exposition

Risikoklassifizierung und Kommunikation

Berufliche Karzinogene gemäss Erfassung der IARC

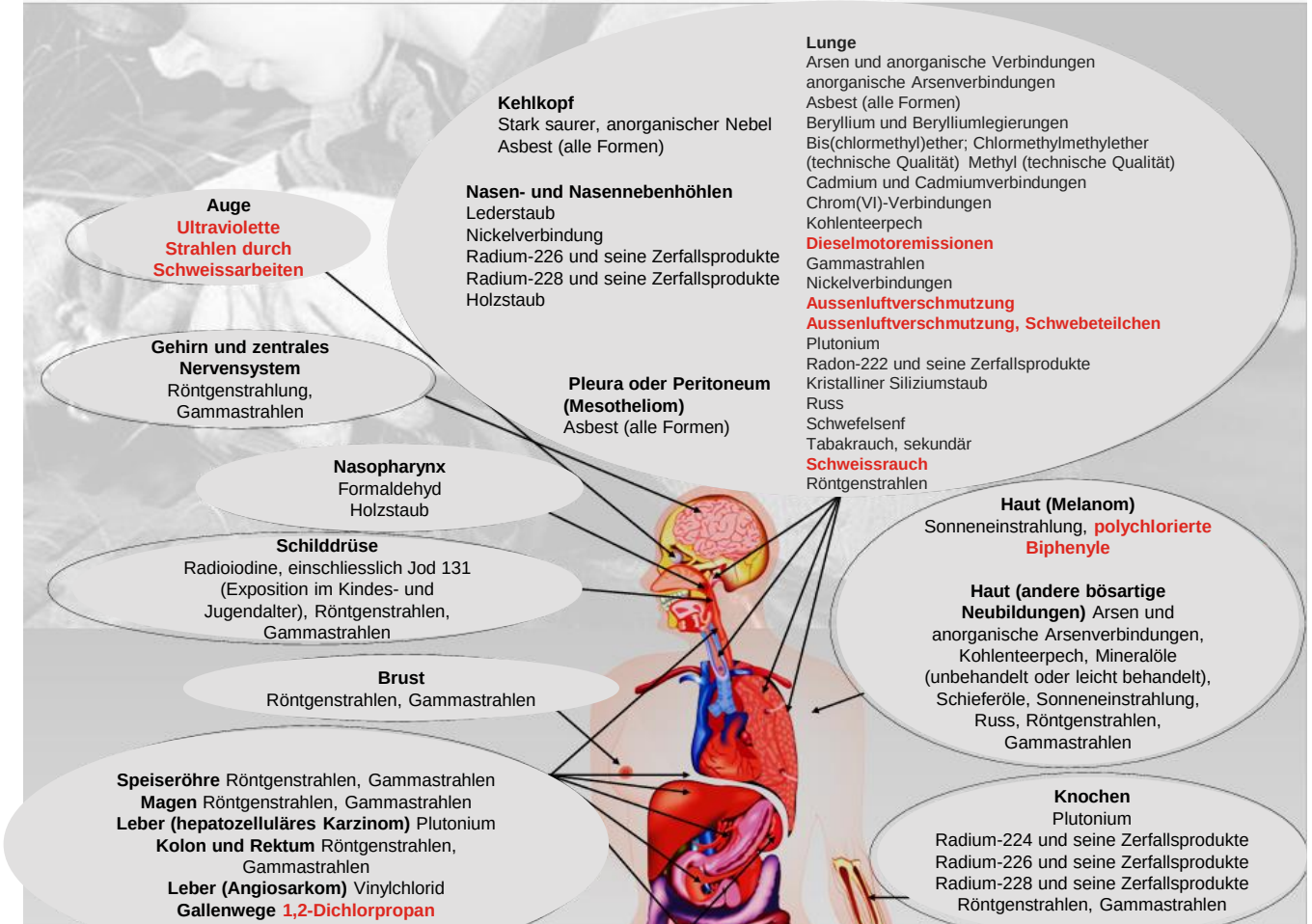
unisanté



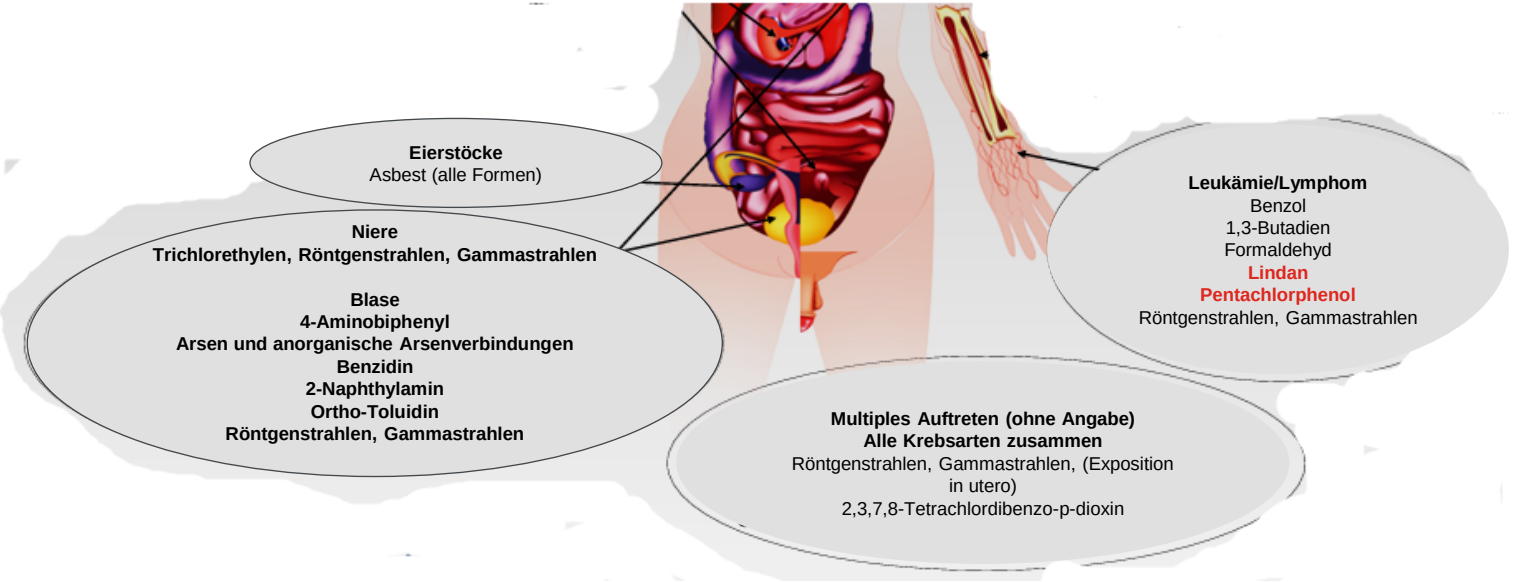
https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/2019-SR-003-Exposure.pdf

Berufliche Karzinogene

unisanté



Berufliche Karzinogene (IARC, 2018)

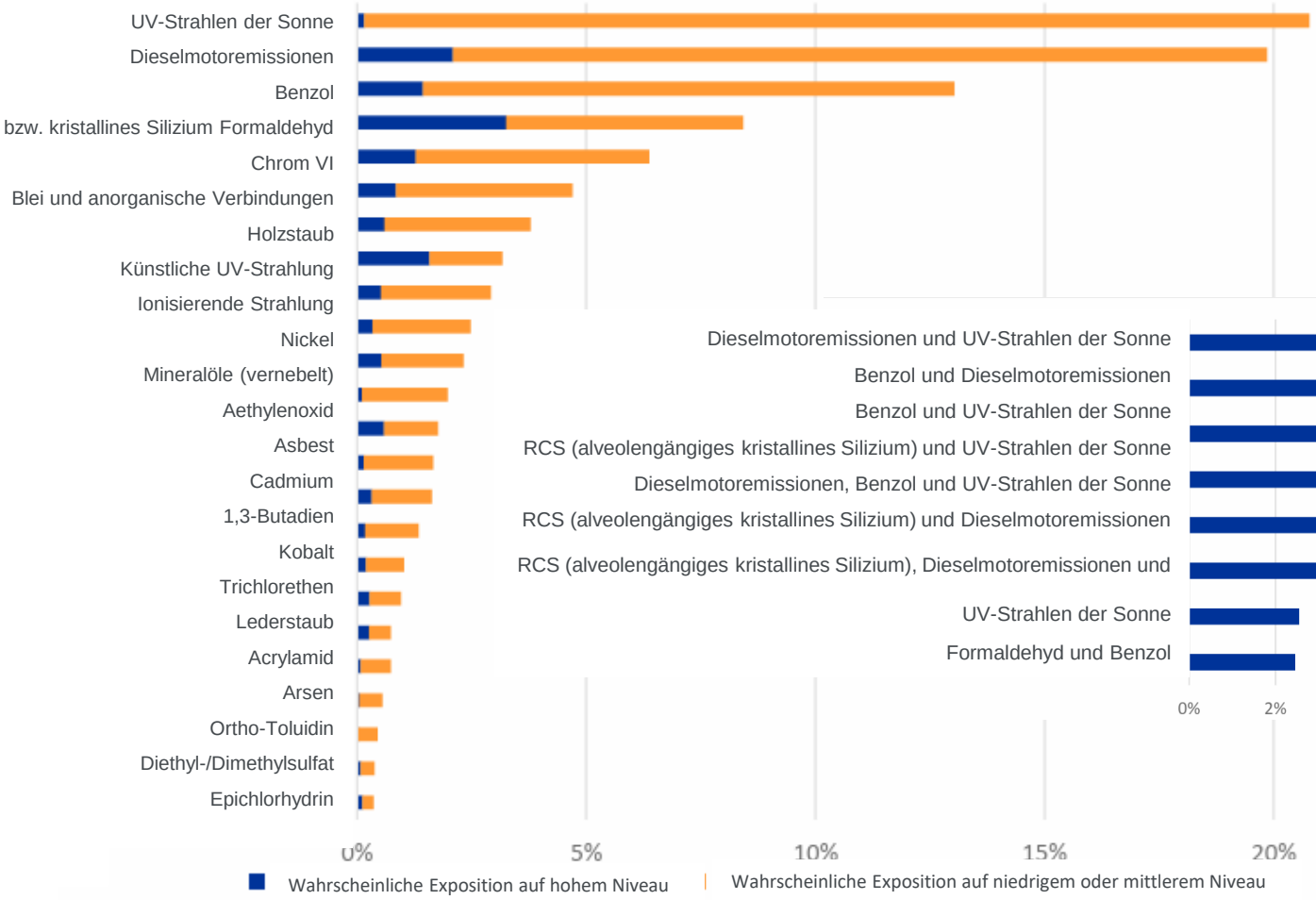


Im Juli 2022 hat man die **UV-Strahlung durch Schweissarbeiten** von den anderen UV-Strahlungen getrennt.

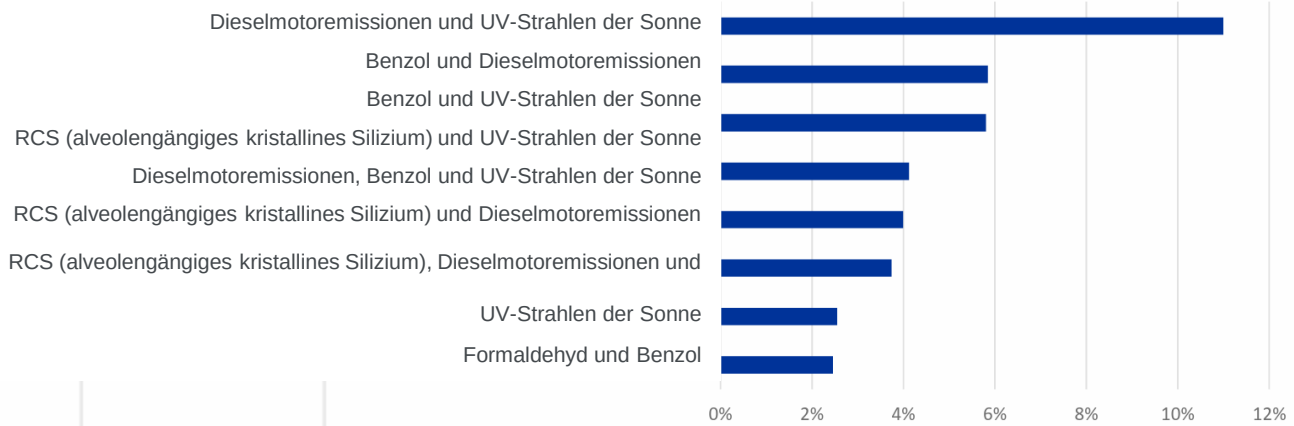
Im Juli 2023 wurde durch die Erstellung einer Einzelliste für **Uran** der Gruppe 1 ein zusätzlicher Stoff hinzugefügt.

128 Stoffe der Gruppe 1, 95 Stoffe der Gruppe 2A, 323 Stoffe der Gruppe 2B, 500 Stoffe der Gruppe C

Häufigste Exposition gegenüber Karzinogenen



Berufsbedingte Krebsrisikofaktoren in Europa - erste Ergebnisse der Umfrage über die Exposition von Arbeitnehmern
EU-OSHA 2023



Abweichungen zwischen den Einstufungssystemen IARC und CLP: TiO_2

unisanté

- Weisse anorganische Verbindung
- Als Weisspigment ist TiO_2 einer der wichtigsten Rohstoffe für Farben und Beschichtungen.
- Als Photokatalysator kann Titandioxid Farben, Zementen, Fenstern und Fliesen zugesetzt werden, um Umweltschadstoffe abzubauen.
- Neben Farben, katalytischen Beschichtungen, Kunststoffen, Papier, pharmazeutischen Produkten und Sonnenschutzmitteln gehören zu den weniger bekannten Anwendungsmöglichkeiten Verpackungen, kommerzielle Druckfarben, Kosmetika, Zahnpasten und Lebensmittel (E171).

Gefährdungsermittlung

unisanté

- **Nicht reglementierte und anderweitig nicht klassifizierte schwach lösliche Partikel** (gesamte gelöste Feststoffe)
- In einem **Fallbericht** schilderten **Yamadori et al. (1986)** ein papilläres Lungenadenokarzinom und eine titandioxid-assoziierte Pneumokoniose bei einem Mann, der bei der Titandioxidverpackung eine 13-jährige potentieller Staubbelastung und 40 Jahre Vorgeschichte als Raucher aufwies.
- **Erste Einschätzung Monographien der IARC** Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans Vol. 47 (**IARC, 1989**)

➢ Hinsichtlich seiner Karzinogenität für den Menschen nicht einstufbar (**Gruppe 3**)

Risikoidentifikation

unisanté

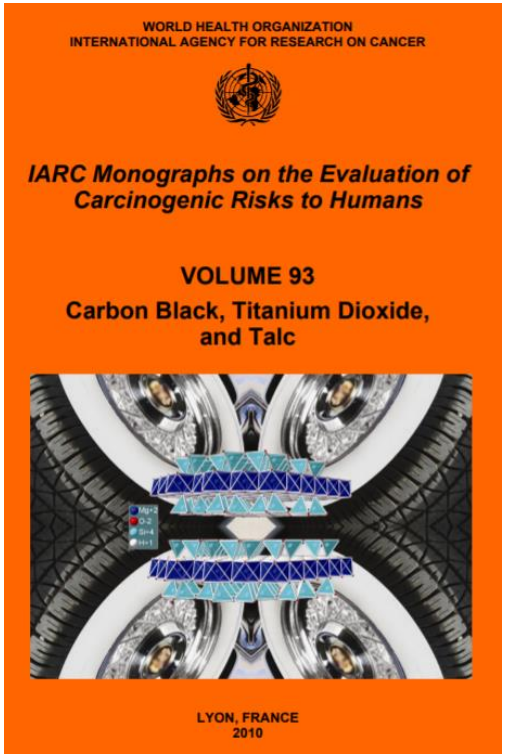
2. **Einschätzung 2006** Vol. 93 (**IARC, 2010**)

Evidenz **ausreichend** bei Versuchstieren

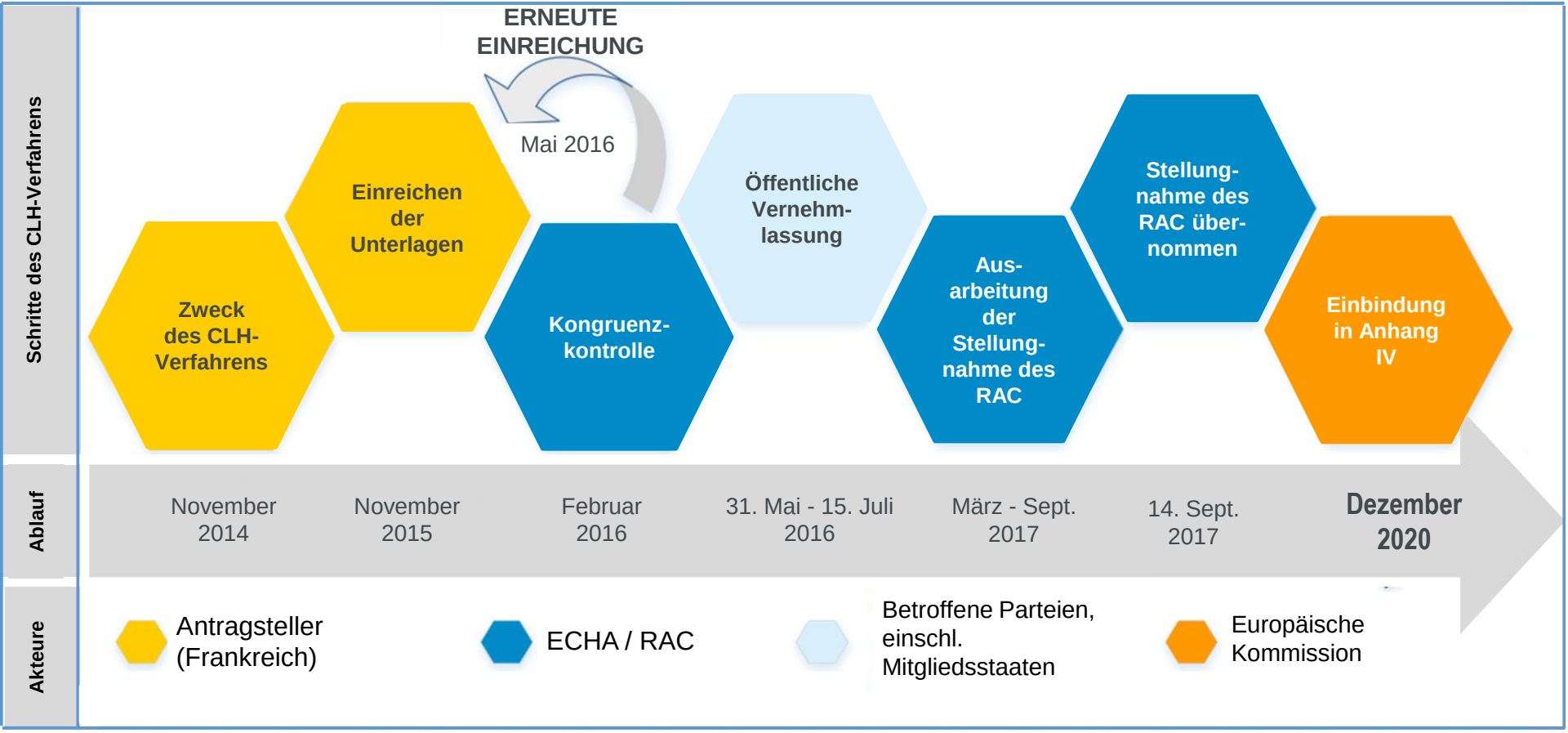
Evidenz **unzureichend** beim Menschen

- Chen & Fayerweather (1988); Fayerweather et al. (1992), Vereinigte Staaten
- Fryzek et al. (2003), Vereinigte Staaten
- Boffetta et al. (2004), 6 EU-Länder

➢ **Möglicherweise krebserregend für den Menschen (Gruppe 2B)**



CLH-Revisionsverfahren der CLP-Verordnung



Schlussfolgerung aus der CLP-Stellungnahme

unisanté

- In Anbetracht der methodischen Verzerrungen bei der Bewertung der Relation zwischen Dosis und Wirkung und eines statistisch signifikanten Anstiegs der Lungenkrebssterblichkeit, über den zwei Veröffentlichungen berichteten, hat der französische Staat festgestellt, dass **die Daten zum Menschen nicht ausreichen, um eine karzinogene Wirkung beim Menschen auszuschliessen und die bei Ratten beobachtete karzinogene Wirkung zu widerlegen**.
- Eine erneute Analyse der bestehenden Datenlage und/oder eine Metaanalyse ist erforderlich. => Projekt RealyTi

Entscheidung des Ausschusses für Risikobewertung der ECHA

- Einstufung als **krebserregend der Kategorie 2 (Verdacht auf Karzinogenität beim Menschen) durch Inhalation von TiO_2 in jeglicher Form**

  => Einbindung in den Anhang VI der CLP-Verordnung

IC

Substance Infocard

ECHACHEM
ECHA CHEMICALS DATABASE

unisanté

Titanium dioxide

Regulatory process names 5 Translated names 17 IUPAC names 55 Trade names 125 Other identifiers 69

BP OBL

Substance identity

EC / List no.: 236-675-5

CAS no.: 13463-67-7

Mol. formula: O2Ti

Hazard classification & labelling

Warning! According to the **harmonised classification and labelling** (ATP14) approved by the European Union, this substance is suspected of causing cancer.

Properties of concern

C Suspected to be Carcinogenic

More details

Nanomaterial form

Substance is known to be on the EEA market in nanomaterial form.

Important to know

- Substance included in the Community Rolling Action Plan (CoRAP).

How to use it safely

- Precautionary measures suggested by manufacturers and importers of this

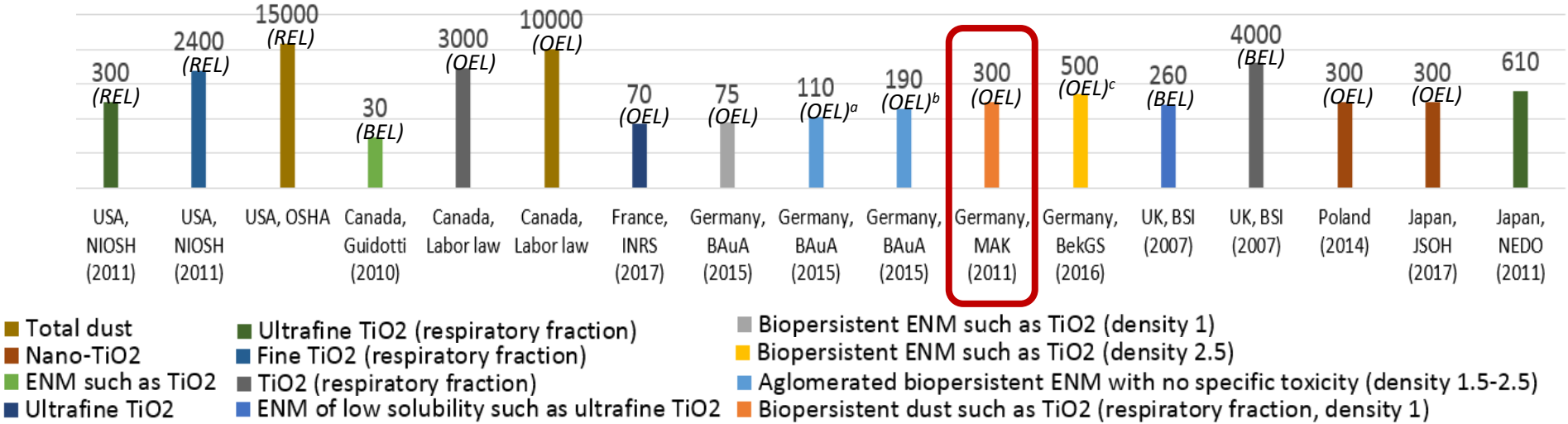
About this substance

This substance is registered under the REACH Regulation and is manufactured in and / or imported to the European Economic Area, at ≥ 1 000 000 tonnes per annum.

https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.033.327

Grenzwerte berufsbedingter Exposition (OEL), derzeit verfügbar, in µg/m$_3$

unisanté

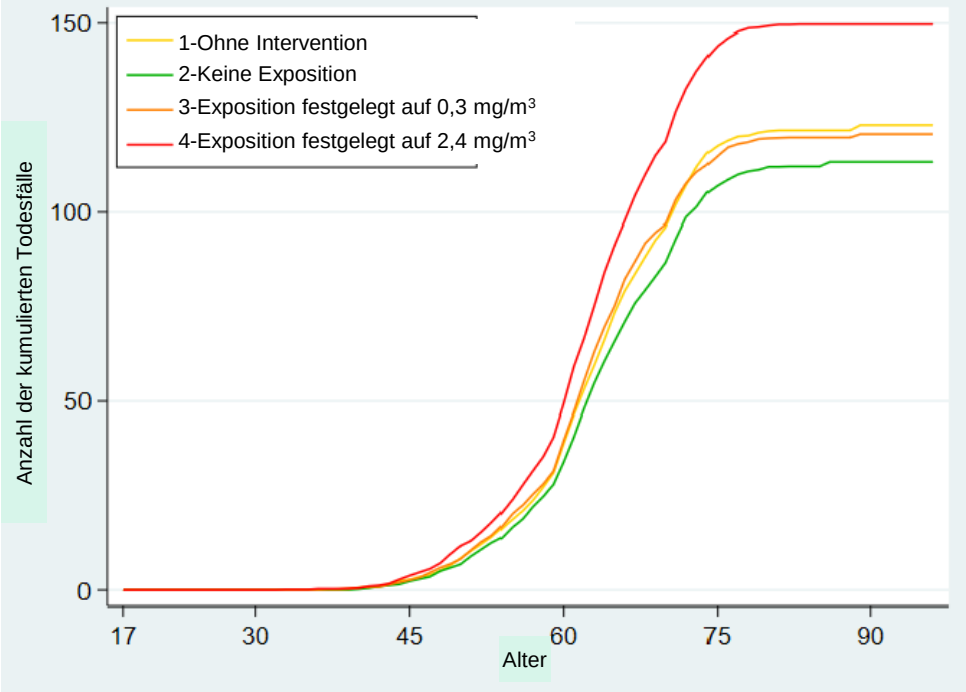


Abkürzungen: REL, recommended exposure limit; PEL, permissible exposure limit; BEL, benchmark exposure level; OEL^a, OEL for cancer risk 1/5000; OEL^b, OEL for cancer risk 1/2000 ; OEL^c, regulatory OEL, OEL PL^d, 15y period limited OEL; ENM, engineered nanomaterials

Abschätzung der Auswirkungen verschiedener Szenarien zur Verringerung der TiO_2-Exposition auf die Mortalität durch Lungenkrebs

Kumulierte Todesfälle nach verschiedenen Interventionsszenarien bei TiO_2-Exposition (einatembarer Anteil) in der gemeinsamen Kohorte von drei Ländern

Projekt RealyTi



unisanté

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

irina.guseva-canu@unisante.ch