

Übersicht zu Kanzerogenitätsstudien The Annals of Occupational Hygiene by Oxford University for the British Occupational Hygiene Society December 31, 2010



CHRISTIAN STRUPP
E-mail: chr.strupp@web.de

<http://annhyg.oxfordjournals.org/>

Beryllium Metal I. Experimental Results on Acute Oral Toxicity, Local Skin and Eye Effects, and Genotoxicity – Ann Occup Hyg (2011) 55(1): 30-42

Beryllium Metal II. A Review of the Available Toxicity Data – Ann Occup Hyg (2011) 55(1): 43-56

Harlan Laboratories Ltd, Zelgliweg 1, 4452 Itingen, Switzerland

© The Author 2010. Published by the Oxford University Press (on behalf of the British Occupational Hygiene Society)

Zusammenfassung

- Studien resultierten aus Anforderungen der REACH Regulierung.
- Alle Studien wurden entsprechend der OECD Test-Richtlinien und nach den Anforderungen guter Laborpraxis (GLP) durchgeführt.
- Die Testresultate zeigen, dass die Toxizität des kommerziell verwendeten Metalls Beryllium sich signifikant von jener der löslichen und nicht kommerziell genutzten Berylliumverbindungen unterscheidet.
- Die Testresultate zeigen, dass die derzeitige Einstufung des Metalls Beryllium inakkurat ist, da dessen Toxizität aus historischen Gründen immer gemeinsam mit jener der löslichen Berylliumverbindungen betrachtet wurde.
- Die umfassende Bewertung der bestehenden Literaturdaten hat gezeigt, dass viele der älteren Studien nicht den heutigen Qualitätsanforderungen an Zuverlässigkeit und Vertrauenswürdigkeit genügen.
- Die eingehende Bewertung der Qualität der existierenden Literaturdaten widerlegt, dass das Metall Beryllium Krebs in verschiedenen Tierspezies hervorgerufen hat.
- Eine kritische Durchsicht der epidemiologischen Studien hat gezeigt, dass vorhandene Krebsstudien sich immer auf dieselbe Gruppe von Arbeitern aus der Berylliumgewinnung bezogen haben.
- Die Bewertungen des Krebsrisikos in den individuellen Auswertungen sind unterschiedlich und voneinander abweichend.
- Die Testresultate belegen, dass die bestehende Einstufung des Metalls Beryllium überdacht werden sollte.

Diese Veröffentlichungen kombinieren neue Forschungsergebnisse über die akute und genetische Toxizität mit einer umfangreichen Zusammenfassung und Analyse der bestehenden und häufig falsch interpretierten Datenbasis. Die Arbeit entspricht dem neuesten Wissensstand über die akute Toxizität des Metalls Beryllium, und die gewonnenen Erkenntnisse zeigen die Notwendigkeit, die Einstufung der Kanzerogenität neu zu bewerten. Die neuen Studien wurden entsprechend der OECD-Richtlinien und nach GLP-Grundsätzen durchgeführt, um den Anforderungen von REACH zu genügen. Die neuen Studien ermöglichen eine wissenschaftliche Interpretation der komplexen Datengrundlage, die zu der jahrzehntelang üblichen aber fälschlichen Einschätzung führte, dass das Toxizitätsprofil des Metalls Beryllium (das kommerziell genutzt wird) und von löslichen Berylliumverbindungen (die nicht kommerziell genutzt werden) identisch sei. Ein Zitat aus der Arbeit verdeutlicht diese Sichtweise: „Es wird deutlich, dass die oft geschmähte REACH-Regulierung den Toxikologen, Behörden und der Industrie die einmalige Möglichkeit bietet, die Qualität von Daten aus der Vergangenheit richtig zu beurteilen und neue, qualitativ

hochwertige Daten zu generieren, auf deren Basis zukünftige Initiativen und Massnahmen zur Schadensvermeidung entwickelt werden sollten.“ Eine detaillierte Bewertung der Qualität der Daten auf Basis eines international akzeptierten Protokolls, die die gesamte bestehende Literatur umfasste, zeigte klar, dass die bestehenden Daten der krebserzeugenden Eigenschaften von Beryllium nur für Ratten nachgewiesen ist. Für andere Tierarten ist dies nicht der Fall. In Wissenschaftskreisen ist wohl bekannt, dass Ratten anfällig für die Ausbildung von Lungenkrebs infolge von Exposition gegenüber unlöslichen Stäuben sind und somit kein gutes Modell für die Vorhersage der Lungenkanzerogenität beim Menschen, was mit anatomischen und physiologischen Unterschieden zwischen Ratten und Menschen hinsichtlich der Ablagerung und Verweildauer von Partikeln und der Atemrate zu erklären ist. Die Übersichtsstudie fasst die aktuellsten Schlussfolgerungen aus den jahrelang geführten Diskussionen der Epidemiologen zusammen, die die kontroversen Aussagen zum krebserzeugenden Potenzial des Metalls Beryllium und dessen löslicher Verbindungen betreffen. Der Übersichtsartikel weist darauf hin, dass epidemiologische Kreise sich immer auf dieselbe Kohorte (übermässig exponierte Arbeiter aus der Berylliumgewinnung, die neben Kontakt zu Beryllium Metall auch Kontakt zu löslichen Verbindungen hatten) beziehen und dass je nach Auswertungsmethode ein erhöhtes Krebsrisiko ermittelt wurde oder auch nicht. Die Arbeit hebt hervor, dass es keine Anstrengungen zur Erhebung neuer Daten und zur Zusammenstellung einer neuen Kohorte gab, die die momentane, reale Expositionssituation reflektiert und Rauchgewohnheiten eingehend berücksichtigt hätte, obwohl auch andere Arbeitergruppen Kontakt zu Beryllium haben und auch die allgemeine Bevölkerung gegenüber natürlich vorkommendem Beryllium exponiert ist.

Neue Studien bestätigen, dass das Metall Beryllium

- keine Wechselwirkung mit der DNA zeigt und keine Zellen mutiert;
- keine Chromosomenaberration bewirkt;
- keine Genmutation verursacht;
- keine Zellen oder Zellmembranen schädigt;
- keine Hautirritationen hervorruft;
- keine Augenirritationen hervorruft;
- keine Hautsensibilisierung hervorruft;
- nicht akut toxisch nach oraler Aufnahme ist.

Eine Reihe von Studien im Einklang mit OECD Richtlinien widmete sich der Genotoxizität von Beryllium. Es wurde untersucht, ob Beryllium mit der DNA interagiert und Mutationen hervorruft oder strukturelle Brüche in Chromosomensträngen erzeugen kann. Es wurde auch untersucht, ob Beryllium in Säugetierzellen Vorwärtsgenmutationen hervorrufen kann, da Genmutationen als erster Schritt in der Krebsentstehung gedeutet werden können. Studien haben ergeben, dass Beryllium nicht zelltoxisch wirkt und keine Zellen oder Zellmembranen schädigt. Es gibt Anzeichen, dass das Metall Beryllium die morphologische Zellumwandlung anregen und zu einer Unterdrückung der DNA-Reparatur führen kann. Diese Eigenschaften könnten dazu führen, dass bei einer kombinierten Exposition gegenüber einem Kanzerogen und dem Metall Beryllium in sehr hohen Dosen das Beryllium die Reparatur geschädigter DNA unterdrücken könnte. Im Körper muss die DNA kontinuierlich repariert werden, da die Erbanlagen ständig durch eine Vielzahl von Faktoren geschädigt werden. Die aus diesen einigermaßen neuartigen Tests gewonnenen Erkenntnisse sind schwierig einzuordnen, da noch unklar ist, ob die Beobachtungen aus *in-vitro* Test mit hohen Dosen der Testsubstanz eins zu eins auf realistische Expositionen von Menschen übertragen werden können. Aufgrund dieser Versuche kann jedoch mit einiger Gewissheit gesagt werden, dass das Metall Beryllium höchstwahrscheinlich keine Nicht-Schwellenwert-Effekte auslöst. Dies bedeutet, dass eine bestimmte Expositionshöhe erreicht werden muss, damit ein Effekt ausgelöst wird. Somit ist das Modell eines Kanzerogens, das ohne eine Überschreitung einer Schwellenwertdosis krebserzeugend wirkt, für das Metall Beryllium nicht anwendbar.

Zusätzlich zu den Genotoxizitätsversuchen wurden auch Untersuchungen zur Hautirritation, Augenirritation, Hautsensibilisierung und oralen Toxizität durchgeführt, die klare Hinweise erbracht haben, dass die aktuelle Einstufung für das Metall Beryllium fehlerhaft ist.