

Orale Exposition gegenüber anorganischem Arsen: Bewertung der nicht kanzerogenen Wirkung

■ Einleitung

Auf Grund seines natürlichen Vorkommens findet man anorganisches Arsen fast ubiquitär im Boden, im Wasser und in der Luft. Insbesondere die in einigen Ländern sehr hohe Arsenbelastung des Trinkwassers stellt ein Gesundheitsrisiko dar. Neben seiner für den Menschen nachgewiesenen krebserzeugenden Wirkung führt es zu einer Reihe von nicht kanzerogenen Effekten wie Gefäßerkrankungen (z.B. Blackfoot Disease), Beeinflussung des Reproduktionssystems, Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit und verschiedenen Schädigungen der Haut (Dyspigmentierungen und Keratosen).

Bestehende Bewertungen der nicht kanzerogenen Wirkung stützen sich auf epidemiologische Studien aus Thailand aus den sechziger und siebziger Jahren. Die Probanden in diesen Studien waren zum Teil gegen hohe Arsenkonzentrationen im Trinkwasser (bis zu 1,8 mg/l) exponiert, ohne dass in diesen ökologischen Studien eine individuelle Expositionserfassung möglich war. Die Übertragbarkeit dieser Daten auf die europäische Situation, wo die Trinkwasserbelastung meist deutlich geringer ist (10 µg/l, Trinkwasserleitwert der EU), wird kontrovers diskutiert.

Ziel dieses Projekts war es, auf Basis der umfangreichen neueren Literatur die bestehenden kanzerogenen (Daten nicht gezeigt) und nicht kanzerogenen Bewertungen zu überarbeiten.

■ Methoden

Anhand einer umfassenden Literaturrecherche wurde die bewertungsrelevante Literatur erfasst, ausgewertet und die Dosis-Wirkungsbeziehungen im Niedrigdosisbereich (< 200 µg/l) analysiert.

Für die zentralen Studien wurden die Dosis-Wirkungsbeziehungen mit Hilfe der Benchmark-Dose Software BMDS der US-EPA (Version 1.3.2) modelliert. Für die chronische orale Exposition wurde eine tolerierbare resorbierte Dosis (TRD-Wert) abgeleitet.

■ Ergebnisse

- Empfindlichster nicht kanzerogener Endpunkt: Induktion von Hautläsionen (Dyspigmentierungen und Keratosen).
- Signifikant erhöhte Risiken bereits bei Trinkwasserkonzentrationen < 100 µg/l.

Tabelle 1: Zusammenfassung wichtiger epidemiologischer Studien zu arseninduzierten Hautläsionen

Land	Anzahl Probanden (davon mit Hautläsionen)	Signifikant erhöhte Risiken ab	Niedrigste Expositions-kategorie	Quelle
Indien	7683 (517)	50-99 µg/l*	< 50 µg/l	Guha Mazumder et al., 1998
Indien	405 (192)	50-99 µg/l	< 50 µg/l	Haque et al., 2003
Bangladesch	2334 (504)	10-49 µg/l	< 10 µg/l	Rahman et al., 2006
Bangladesch	1152 (303)	95-189 µg/l	3-38 µg/l	Hall et al., 2006
Bangladesch	10951 (714)	8,1-40 µg/l	0,1-8,0 µg/l	Ahsan et al., 2006

* keine Angaben zur statistischen Signifikanz

Die Empfindlichkeit gegenüber arsenbedingten Hautläsionen wird beeinflusst durch

- das Geschlecht (Männer sind empfindlicher als Frauen),
- den Ernährungszustand (Personen mit einem höheren Bodymass Index (BMI) sind weniger empfindlich als Personen mit einem schlechten Ernährungszustand),
- die genetische Disposition (u.a. polymorphe Ausprägung verschiedener am Metabolismus beteiligter Enzyme oder von DNA-Reparaturenzymen).

Basisstudie für TRD-Wert Ableitung: Ahsan et al. (2006):

- umfassende Diagnostik der Hautläsionen,
- valide Abschätzung der individuellen Expositionssituation,
- nach Geschlecht getrennte Auswertung der Daten,
- Einfluss des Ernährungszustands berücksichtigt.

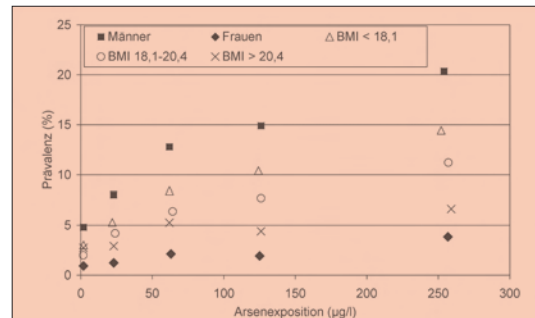


Abbildung 1: Prävalenzdaten für Hautläsionen in Abhängigkeit von der Arsenkonzentration im Trinkwasser (angegeben als Median der Expositionsquintile; Daten aus Ahsan et al., 2006)

- Hohe Prävalenz an Hautläsionen bereits in der niedrigsten Expositions-kategorie.
- Hinweis auf andere Expositionsquellen neben dem Trinkwasser.
- Dosis-Wirkungsmodellierung für Männer (empfindlichste Gruppe) unter Berücksichtigung der Arsenaufnahme über die Nahrung nach Watanabe et al. (2004) (Tab. 2).
- Benchmarkresponse: 1 %-ige und 5 %-ige Erhöhung der Prävalenz der Hautläsionen.
- Geeignete Modellierung mit log-probit- und log-logistic-Modell (Tab. 3).

Tabelle 2: Berechnung der Aufnahme an anorganischem Arsen bei Männern in der Studie von Ahsan et al. (2006) unter Berücksichtigung der Arsenaufnahme aus der Nahrung (Angaben aus Watanabe et al., 2004)

TW-Konz in Ahsan-Studie (µg As/l)	1,8	23	62	126	254
Aufnahme aus Nahrung: nach Watanabe et al. (2004) (µg As/Person Tag) *	156,9	190,8	253,2	355,6	560,4
+ As aus 3 l TW (µg As/Person Tag)	5,4	69	186	378	762
Gesamt-As-Aufnahme (µg As/Person Tag)	162,3	259,8	439,2	733,6	1322,4
Prävalenz	47/980	72/897	118/923	141/946	191/938

* = 154 µg As/d (aus festen Nahrungsbestandteilen) + TW-Konz. x 1,6 (aus zum Kochen verwendetem Wasser)

Tabelle 3: Ergebnisse der Benchmark-Modellierung der Daten für die Männer in Ahsan et al. (2006a) unter Berücksichtigung der in Tabelle 2 angegebenen Werte für die Gesamtersenaufnahme

		log-probit	log-logistic
p-Wert		0,263	0,160
AIC		3336,85	3338,04
1 % Prävalenz	BMD01	22,8	12,5
	BMDL01	13,2	6,4
5 % Prävalenz	BMD05	140,8	130,9
	BMDL05	109,2	98,7

AIC: Akaike's Information Criteria; alle BMD- und BMDL-Werte in µg/d

- Beste Anpassung wurde mit dem log-probit-Modell erhalten (p-Wert > 0,2).
 - Werte für die BMDL05 liegen noch im Bereich der tatsächlichen Beobachtungen, Werte für die BMDL01 liegen im extrapolierten Bereich der Kurve (somit stärkere Abhängigkeit des Ergebnisses vom gewählten Modell).
- Ableitung des TRD-Werts auf Basis der BMDL05, log-probit-Modell.

Tabelle 4: Ableitung des TRD-Werts für langfristige orale Aufnahme von anorganischem Arsen

Parameter	Wert
BMDL05	109,2 µg/d
Körpergewicht (Männer, Bangladesch; Abdullah und Wheeler, 1985; Watanabe et al., 2004)	50 kg
Tägliche Dosis pro kg KG bei der BMDL05	2,18 µg/(kg · d)
Extrapolationsfaktor Intraspeziesvariabilität (Humandaten, sensitivste Subpopulation)	1
Extrapolationsfaktor zur Berücksichtigung des Effektniveaus (5%) bei der BMDL	5
TRD-Wert	0,45 µg/(kg · d)

■ Schlussfolgerungen

- Der hier abgeleitete TRD-Wert in Höhe von 0,45 µg/(kg · d) für langfristige orale Aufnahme von anorganischem Arsen liegt etwas höher als der bisherige TRD-, RfD- und MRL-Wert (0,3 µg/(kg · d)).
- Die epidemiologischen Daten, auf deren Basis er abgeleitet wurde, insbesondere die Daten zur Exposition, stellen eine deutliche Verbesserung gegenüber den Daten dar, auf denen der bisherige Wert basiert.
- Bei Einhaltung des Werts ist ein ausreichender Schutz auch gegen andere nicht kanzerogene Wirkungen des Arsens gegeben.
- Dieser TRD-Wert bezieht sich auf die Einzelsubstanz. Eventuelle Kombinationswirkungen, gentoxische, oder kanzerogene Effekte wurden nicht in die Ableitung des Werts einbezogen.

■ Literatur

- Abdullah, M.; Wheeler, E.F.: *American Journal of Clinical Nutrition*, 41, 1985, 1305-1313
- Ahsan, H.; Chen, Y.; Parvez, F.; Zablotska, L.; Argos, M.; Hussain, I.; Momotaj, H.; Levy, D.; Chen, Z.; Slavkovich, V.; van Geen, A.; Howe, G.R.; Graziano, J.H.: *American Journal of Epidemiology*, 163, 2006, 1138-1148
- Guha Mazumder, D.N.; Haque, R.; Ghosh, N.; De, B.K.; Santra, A.; Chakraborty, D.; Smith, A.H.: *International Journal of Epidemiology*, 27, 1998, 871-877
- Hall, M.; Chen, Y.; Ahsan, H.; Slavkovich, V.; van Geen, A.; Parvez, F.; Graziano, J.: *Toxicology*, 225, 2006, 225-233
- Haque, R.; Mazumder, D.N.; Samanta, S.; Ghosh, N.; Kalman, D.; Smith, M.M.; Mitra, S.; Santra, A.; Lahiri, S.; Das, S.; De, B.K.; Smith, A.H.: *Epidemiology*, 14, 2003, 174-182
- Rahman, M.; Vahter, M.; Soheli, N.; Yunus, M.; Wahed, M.A.; Streatfield, P.K.; Ekström, E.-C.; Persson, L.A.: *Environmental Health Perspectives*, 114, 2006, 1847-1852
- Watanabe, C.; Kawata, A.; Sudo, N.; Sekiyama, M.; Inaoka, T.; Bae, M.; Ohtsuka, R.: *Toxicology and Applied Pharmacology*, 198, 2004, 272-282

■ Danksagung

Die Arbeit war Teil eines Forschungsprojekts zur Bewertung der toxikologischen Wirkung von Arsen in Böden-, Grund- und Trinkwasser, das im Auftrag des Umweltbundesamtes (Berlin) durchgeführt wurde (Förderkennzeichen UFOPLAN Nr. 206 61 201).