Karlsruher Institut für Technologie

Bewertungsverfahren der MAK Kommission

IAB, Chemie und Biowissenschaften, Lebensmittelchemie und Toxikologie

Prof. Dr. Andrea Hartwig
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Institut für Angewandte Biowissenschaften (IAB)
Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie
Vorsitzende der MAK-Kommission

Was ist die MAK-Kommission?

- Ständige Senatskommission **der DFG** zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe
- Wurde 1955 gegründet (2015 60-Jahr-Feier!)
- Schlägt wissenschaftlich basierte Grenzwerte vor:
  - MAK-Wert (maximale Arbeitsplatz-Konzentration) als höchstzulässige Konzentration eines Arbeitsstoffes als Gas, Dampf oder Schwebstoff in der Luft am Arbeitsplatz
  - BAT-Wert (biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert)
  - Analysenmethoden in der Luft und in biologischem Material

Verfahrensordnung (Allgemeiner Grundsatz)

Karlsruher Institut für Technologie

Arbeitsweise der Kommission

- wissenschaftlich unabhängig in Auswahl und Bewertung von Stoffen und Themen
- nicht weisungsgebunden

Maßgebend sind wissenschaftlich fundierte Kriterien des Gesundheitsschutzes, nicht die technischen und wirtschaftlichen Möglichkeiten der Realisation in der Praxis.

Trennung zwischen wissenschaftsbasiertem Vorschlag von Grenzwerten und der gesetzlichen Umsetzung

Aufgaben der MAK-Kommission

- **Arbeitsstoffbewertungen**
  (Einzelstoffbetrachtungen)

- **Konzeptionelle Arbeiten**
  (Bewertungskriterien)

... alle **Begründungen** seit 2012 im „open access“ bei Wiley VCH erhältlich:

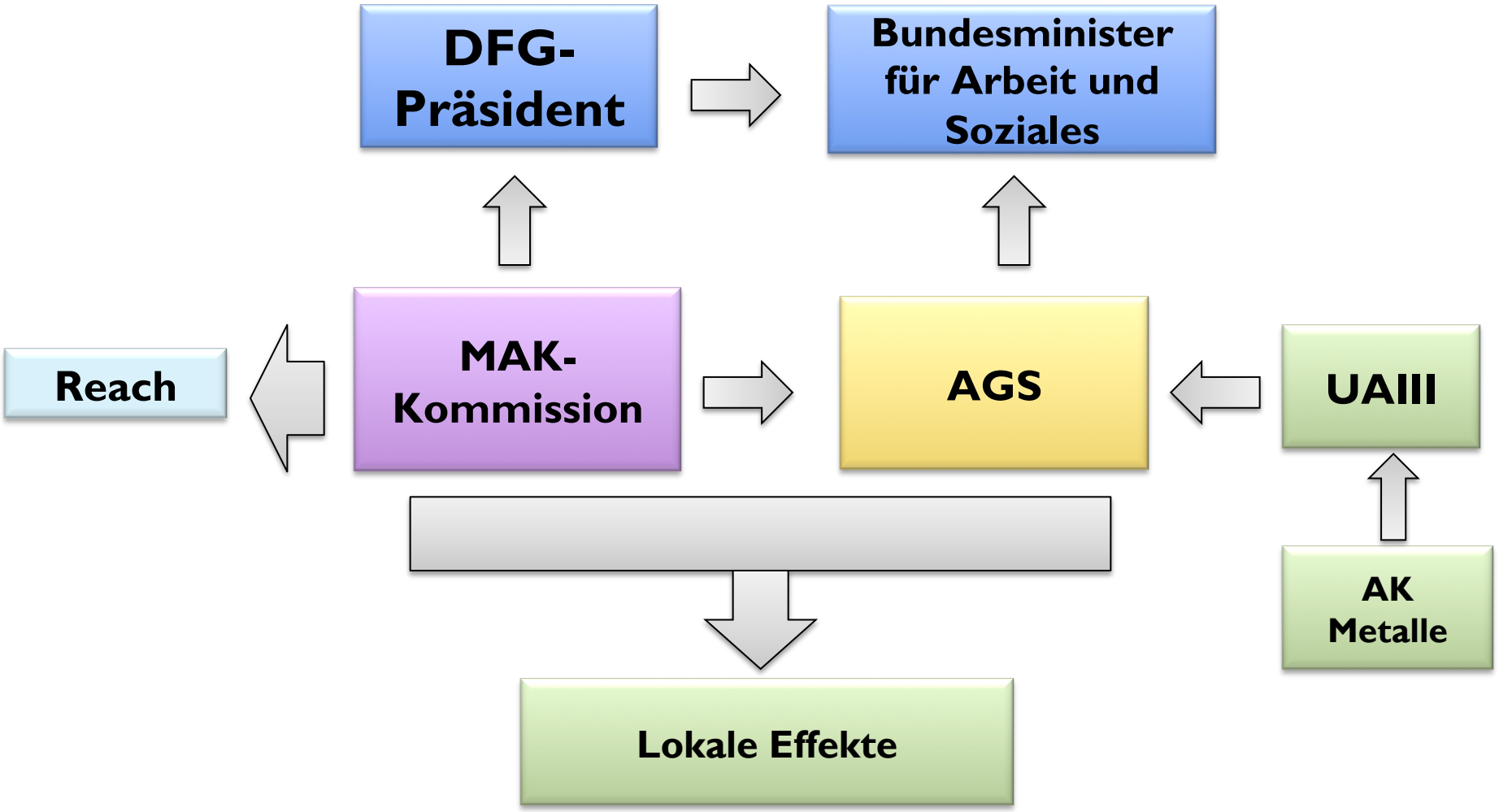
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418

... sowie **Originalpublikationen** zu ausgewählten Aspekten in internationalen Fachzeitschriften...

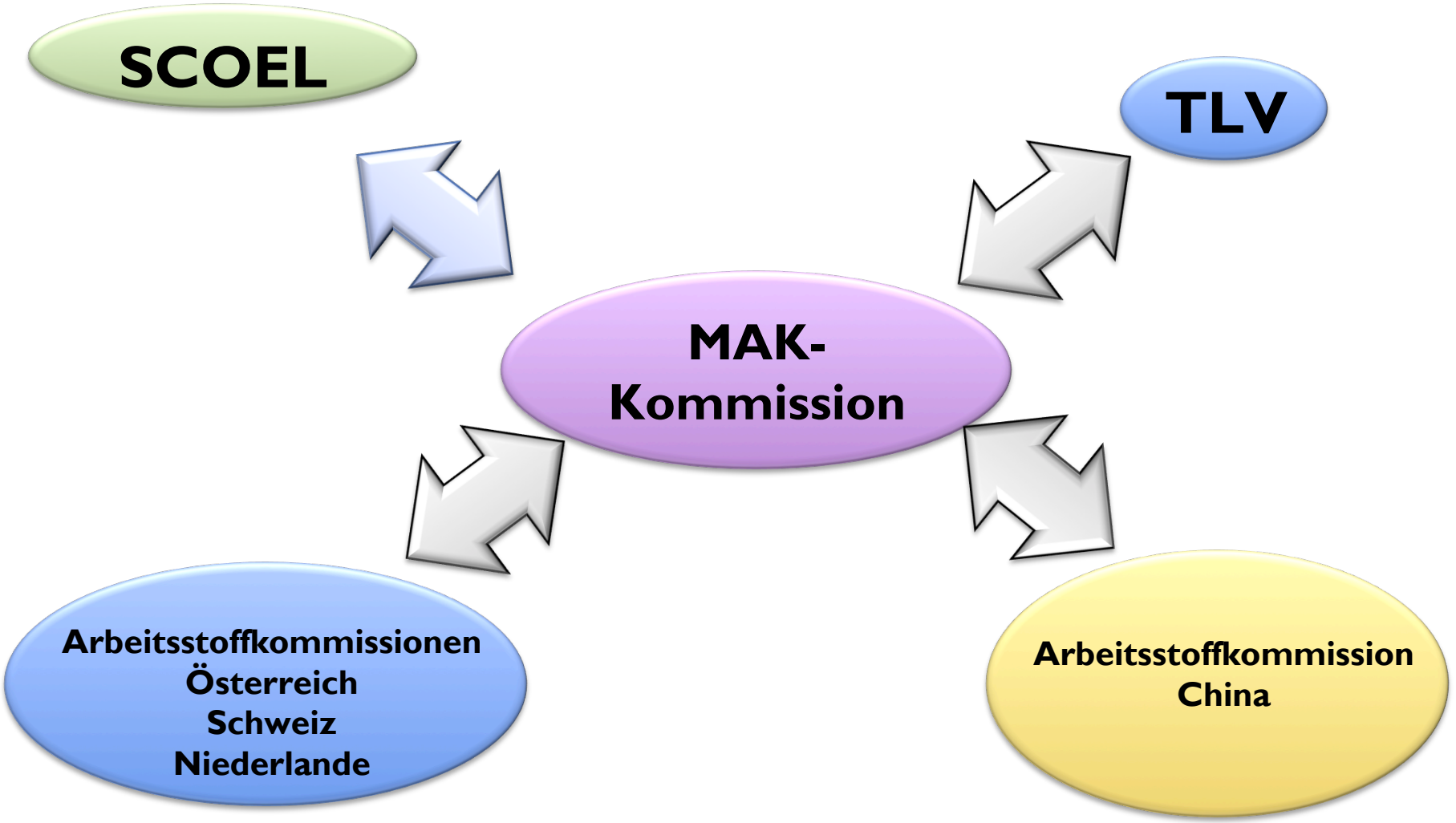
Aktuelle Herausforderungen bei der Grenzwertsetzung

- Durch neue Erkenntnisse **Heranziehung immer empfindlicherer Endpunkte zur Grenzwertsetzung**, z.B. Neurotoxizität
  - **Oftmals sehr komplexe Datenlage**, die eine sorgfältige Bewertung einer Adversität der Effekte erfordert (z.B. entzündliche Effekte)
- Aufstellung **gesundheitsbasierter Grenzwerte auch für krebserzeugende Stoffe**
  - Einbeziehung von Wirkungsmechanismen und konzeptionelle Arbeiten erforderlich
  - Berücksichtigung nicht-kanzerogener Endpunkte
- **Gruppenbetrachtungen für Einstufungen bzw. Grenzwertsetzungen erforderlich** (z.B. biobeständige Stäube, Nanomaterialien, Metalle und Metallverbindungen)
  - Konzeptionelle Arbeiten notwendig

Positionierung der MAK-Kommission im deutschen Arbeitsschutzsystem



Positionierung der MAK-Kommission im internationalen Arbeitsschutzsystem



Zusammensetzung der Kommission

- **35 Mitglieder, 4 ständige Gäste,**
  sowie Gäste und Ad-hoc-Sachverständige, darunter
  - Epidemiologen
  - Arbeitsmediziner
  - Toxikologen
  - Pathologen
  - Analytiker
  - Wissenschaftler aus angrenzenden Disziplinen

  Berufung aufgrund wissenschaftlicher Expertise

- **Wissenschaftliches Sekretariat**

Arbeitsgruppen

Aufstellung von MAK-Werten
(Hartwig)

Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material
(Drexler)

Luftanalysen
(Hebisch)

Analysen in biologischem Material
(Göen)

Haut und Allergie
(Schnuch)

Festlegung von Grenzwerten für Stäube
(Hallier)

Bewertung von Kühlschmierstoff-, Schmierstoff- und Hydraulikflüssig-keitskomponenten
(Fartasch)

Derzeitige Ad-hoc-Arbeitsgruppen

Einstufung von Kanzerogenen
(Schwarz)

Hautresorption
(Bader)

MAK-Werte und Schwangerschaft
(Stahlmann)

Schwermetalle
(Hartwig)

Nanopartikel
(Hartwig)

Bewertung entzündlicher Effekte
(Hartwig)

Genotoxische Kanzerogene
(mit SKLM)
(Hartwig)

MAK- und BAT- Werte….

- **werden von der MAK-Kommission unter Berücksichtigung der Wirkungscharakteristika aufgestellt; maßgebend** sind **wissenschaftlich fundierte Kriterien des Gesundheitsschutzes**, **nicht die technischen und wirtschaftlichen Möglichkeiten** der Realisation in der Praxis
- **werden jährlich in der MAK- und BAT-Werte Liste veröffentlicht**
- **werden in den „Toxikologisch-arbeitsmedizinischen Begründungen" dokumentiert, die auch in englischer Übersetzung erscheinen (seit ab Anfang 2012: „open access")**
- **vor der endgültigen Veröffentlichung: Einspruchsfrist von sechs Monaten für wissenschaftliche Kommentare**

Weitere Bewertungen und Einstufungen

Darüber hinaus werden:

- die **Kanzerogenität** (siehe Abschnitt III)
- die **sensibilisierende Wirkung** (siehe Abschnitt IV)
- der Beitrag zur systemischen Toxizität nach **Hautresorption** (siehe Abschnitt VII)
- die **Gefährdung der Schwangerschaft** (siehe Abschnitt VIII)
- die **Keimzellmutagenität** (siehe Abschnitt IX)

eines Stoffes bewertet und der Stoff wird entsprechend eingestuft bzw. markiert.

Die Unterscheidung zwischen „Hazard“ und „Risk“...

Quelle: Wikipedia

Paracelsus 1493-1541

(Theophrastus Bombasus von Hohenheim)

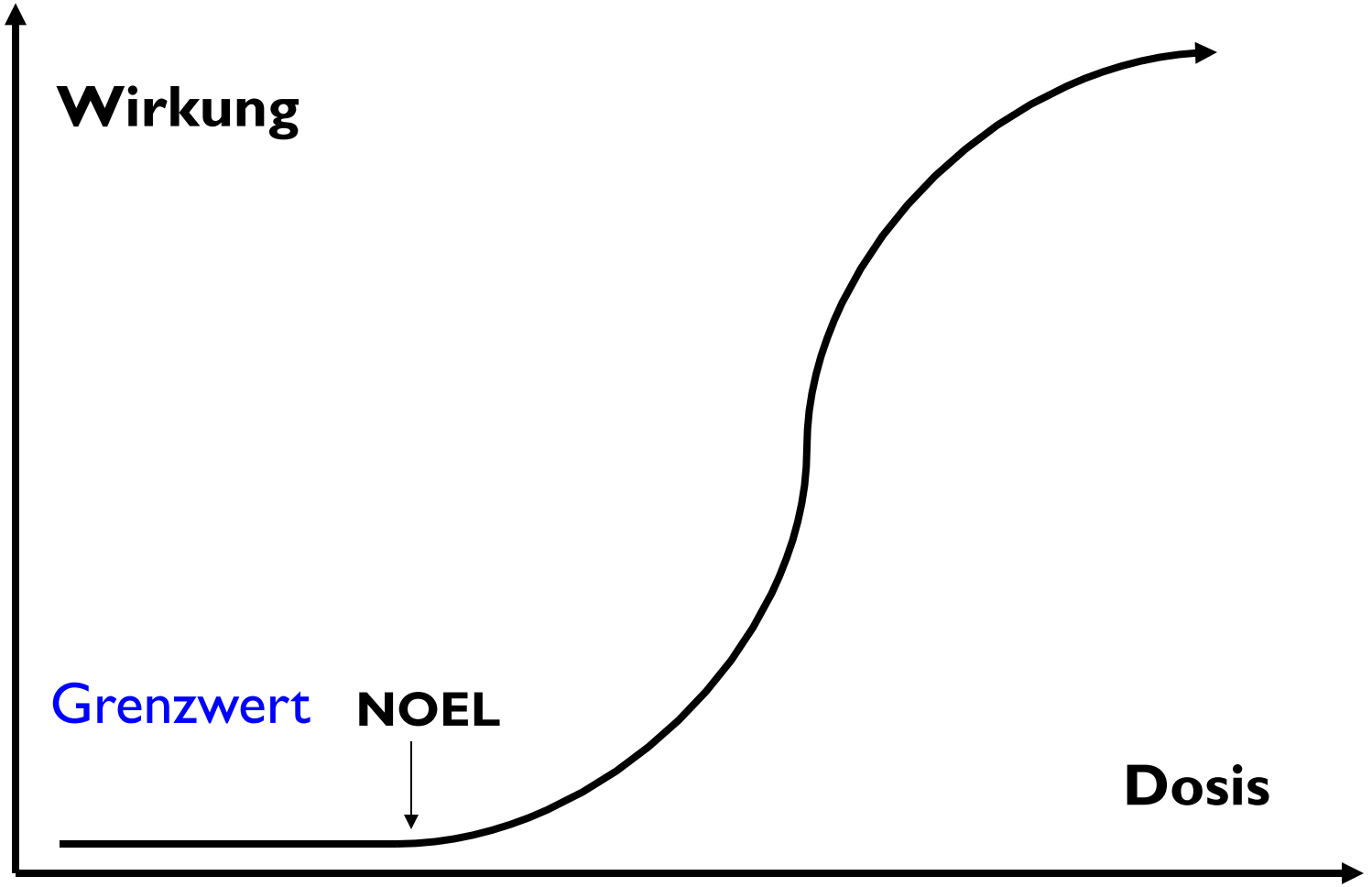
Alle Ding‘ sind Gift und nichts ohn‘ Gift;

allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist.

Dosis sola facit venenum –

die Dosis allein macht das Gift

Etablierung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen...



Granuläre biobeständige Stäube (GBS): Historie und Neubewertung

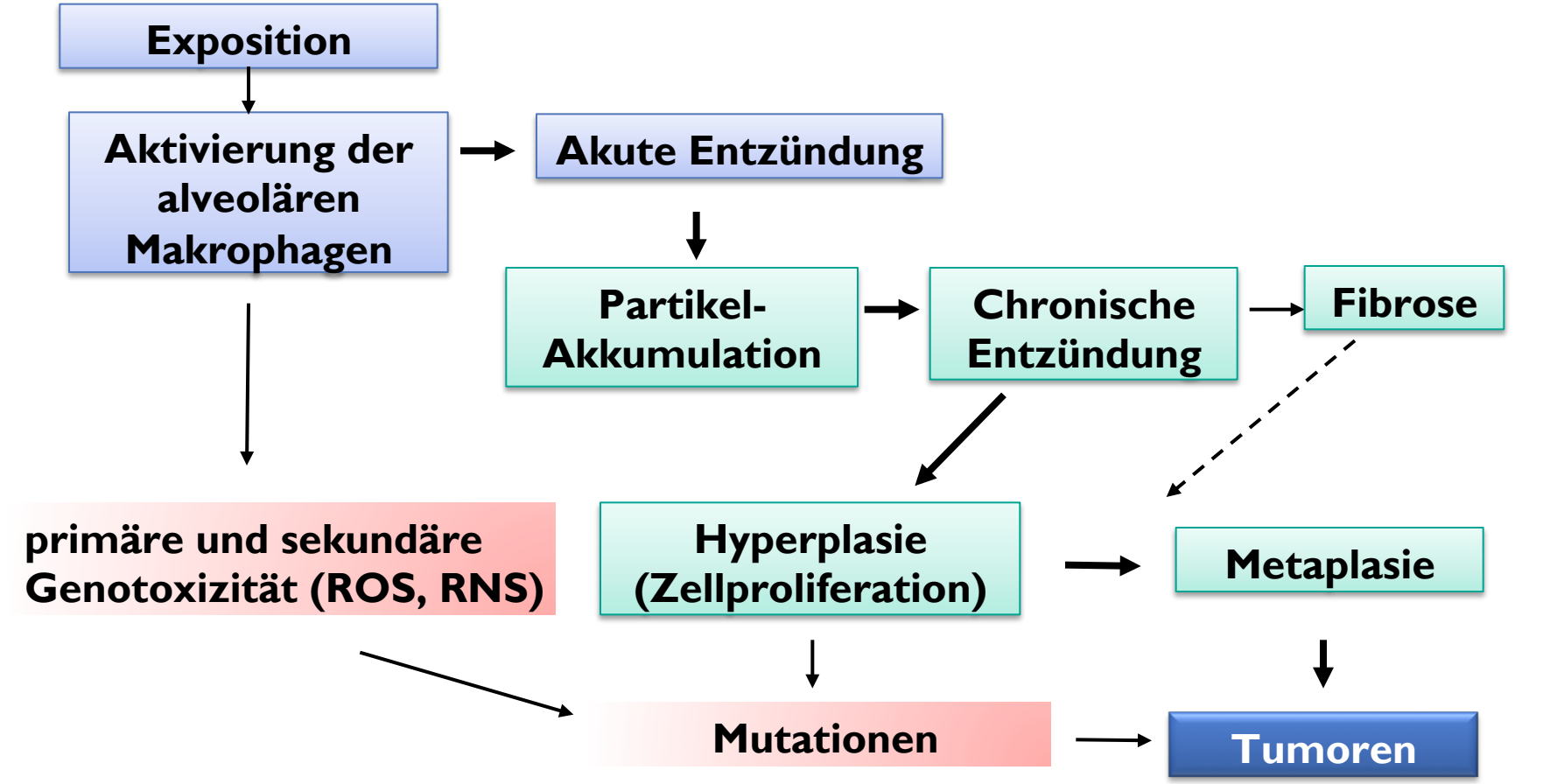
Allgemeiner Staubgrenzwert (1987)	**6 mg/m³**	**Feinstaub**
Allgemeiner Staubgrenzwert (1997)	**4 mg/m³**	**Einatembare Fraktion**
	1,5 mg/m³	**Alveolengängige Fraktion**

- Im Jahre **2000 Gründung einer Arbeitsgruppe** „Kanzerogenität schwerlöslicher Partikel" mit Vertretern (insgesamt 15) der MAK-Kommission und des AK-Fasern des Beraterkreises Toxikologie des AGS; erste Sitzung Januar 2002

Grund: Die damals **neuen Daten zur Kanzerogenese granulärer biobeständiger Stäube (GBS) bei Versuchstieren (19-Stäube-Versuch)** erforderten eine Neubewertung des Allgemeinen Staubgrenzwertes.

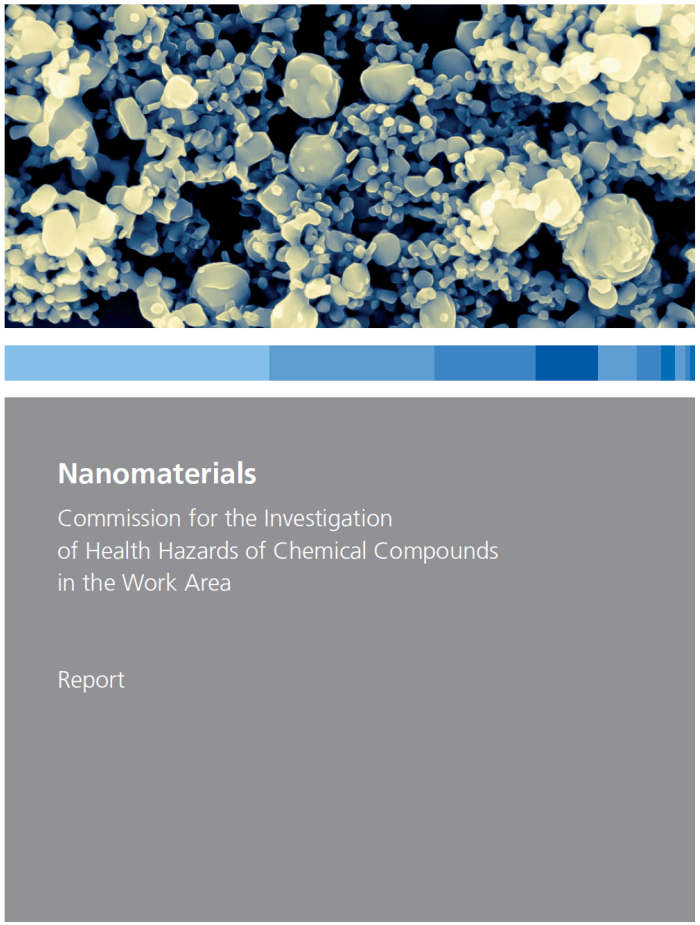
- **2011** Festsetzung des **Allgemeinen Staubgrenzwertes für granuläre biobeständige Stäube (GBS) auf 0,3 mg/m³ (Dichte 1)** (alveolengängige Fraktion)
- Einstufung in die **Kategorie 4 für Kanzerogene (kein erhöhtes Krebsrisiko bei Einhaltung des Grenzwertes)**

GBS - Wirkungsmechanismus



Ableitung des Grenzwertes zum **Schutz vor chronischer Entzündung und** damit **vor** einer **krebserzeugenden Wirkung**

Aktuelle Frage:
Wie sind Nanomaterialien zu bewerten?



Ergebnisse der MAK-Arbeitsgruppe, publiziert 2013 (Wiley, open access)

Risikobewertung von Nanomaterialien: Generelle Aspekte

- Wie unterscheiden sich Nanomaterialien von anderen Alveolen-gängigen Stäuben?
- Gibt es „Nanopartikel-spezifische“ toxische Wirkungen?

→ **Einzelbewertung aller möglichen Nanomaterialien nicht möglich**

- Zellkulturstudien alleine nicht aussagefähig
- Langzeit-Inhalationsstudien im Tierversuch für alle Partikel weder möglich noch anstrebenswert

→ **Ziel: Etablierung von Bewertungskriterien und mögliche Ableitung von gesundheitsbasierten Grenzwerten**

Unterscheidung von Nanomaterialien für eine toxikologische Risikobewertung

Karlsruher Institut für Technologie

Gruppierung von Nanomaterialien für die Etablierung von generellen Kriterien für eine Risikobewertung:

- Granuläre biobeständige Partikel mit keiner oder wenig zusätzlicher chemischer Toxizität („inerte“ Partikel)
- Ummantelte Nanopartikel, z.B. „Quantum dots“
- Metall-basierte Nanopartikel
- Nanopartikel als Vehikel, z. B. für Medikamente oder bioaktive Lebensmittelinhaltsstoffe
- Faserartige Nanomaterialien, z.B. „Nanotubes“
- …

Mikroskalige vs. nanoskalige granuläre biobeständige Stäube (GBS)

Karlsruher Institut für Technologie

GBS nanoskalig

- **Quantitative oder qualitative Unterschiede in der Toxizität und im Wirkungsmechanismus?**
  - Unterschiede in der Aufnahme/Passage durch biologische Membranen?
  - Unterschiede in der Toxikokinetik?
  - Unterschiede in der Wechselwirkung mit Rezeptoren?
  - Zusätzliche Zielorgane außerhalb der Lunge? (Kardiovaskuläres System, Gehirn)?
  - Chronische Entzündung empfindlichster Parameter, auch bezüglich der Kanzerogenität?

Bei quantitativen Unterschieden:

- **Welche Parameter sind für die Grenzwertsetzung entscheidend (Masse, Oberfläche, Anzahl der Partikel)?**

Bedeutung des Nano-in-Vivo-Projektes für die weitere Bewertung von Nanomaterialien durch die MAK-Kommission

- Liefert wichtige Erkenntnisse
  - zur möglichen Identifizierung eines NOAEL (No observed adverse effect level)
  - zu einem möglichen Zusammenhang zwischen chronischer Entzündung und dem Auftreten von Tumoren

- Beide Aspekte sind wichtige Voraussetzungen zur Ableitung von gesundheitsbasierten Grenzwerten für granuläre biobeständige Nanomaterialien ohne spezifische chemische Toxizität.
- Bilden auch die Voraussetzung zur Validierung von aussagefähigen In-vitro-Systemen zur Abklärung der Toxizität von Nanomaterialien

Danke für Ihre Aufmerksamkeit !