
Prinzipien der Ableitung von Grenzwerten durch die MAK-Kommission

Prof. Dr. Andrea Hartwig
Vorsitzende der MAK-Kommission

1

DFG MAK-Kommission

Zusammensetzung des Expertengremiums (MAK-Kommission)

- Derzeit 34 Mitglieder, sowie ständige Gäste, Gäste und Ad-hoc-Sachverständige, darunter
 - ❖ Epidemiologen
 - ❖ Arbeitsmediziner
 - ❖ Toxikologen
 - ❖ Pathologen
 - ❖ Analytiker
 - ❖ Wissenschaftler aus angrenzenden Disziplinen
- Wissenschaftliches Sekretariat

2

DFG MAK-Kommission

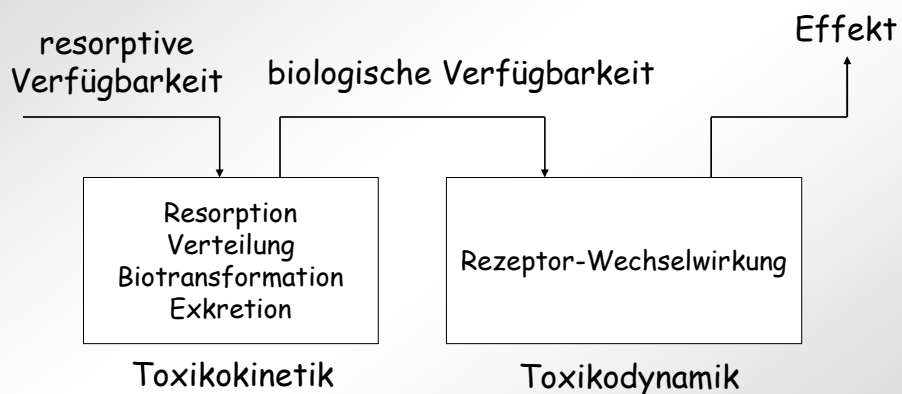
MAK und BAT Werte...

- 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
- vor der endgültigen Veröffentlichung: Einspruchsfrist von 6 Monaten für wissenschaftliche Kommentare

3

DFG MAK-Kommission

Toxikologische Bewertung von Fremdstoffen



4

DFG MAK-Kommission

Ableitung von MAK-Werten: Datenbasis

- **Datensammlung**
 - publizierte Literatur im Hinblick auf
 - Epidemiologische Befunde,
 - Arbeitsmedizinische Berichte,
 - Toxikologische Eigenschaften
 - Andere relevante Informationen (mechanistische)
 - unveröffentlichte Daten (z.B. Firmenstudien), wenn vollständiger Bericht verfügbar ist (werden vertraulich behandelt)
- **Datenauswertung**
 - Relevanz für jeweilige Bewertung
 - Validität der Studien (z.B. entsprechend OECD-Richtlinien wenn möglich, ansonsten „expert judgement“)

5

DFG MAK-Kommission

Wichtige Unterscheidungskriterien bei toxischen Wirkungen

Identifizierung gefährlicher Stoffeigenschaften „Hazard identification“

- Toxikokinetik
- Akute Toxizität
- Subakute, chronische Toxizität
- Haut-, Schleimhaut-, Augenreizung
- Sensibilisierung (Haut, Lunge)
- Mutagenität
- Kanzerogenität
- Reproduktionstoxizität
- Identifizierung von Wirkungsmechanismen

Risikobewertung „Risk assessment“

- Reversibilität
- Dosis-Wirkungs-Beziehung
- NOEL, NOAEL
- Ableitung von Grenzwerten, Höchstmengen

6

DFG MAK-Kommission

Ableitung von MAK-Werten für Substanzen ohne genotoxische/kanzerogene Eigenschaften

7

DFG MAK-Kommission

Ableitung von MAK- und BAT-Werten

- **Ableitung der MAK- und BAT-Werte vom NOEL des empfindlichsten Endpunkts mit toxikologischer Relevanz**
- **Verfügbare Daten** werden für jede Substanz ausgewertet; berücksichtigt werden
 - alle relevanten Endpunkte, einschließlich toxikokinetischer und toxikodynamischer Aspekte
 - chemische Reaktivität
 - Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR)
- trifft auch für alle **Klassifizierungen und Markierungen** zu
- **Extrapolation von Daten aus Tierversuchen und Entscheidung über den Abstand zwischen NOEL und MAK/BAT-Werten** für jeden Stoff gesondert („expert judgement“)

Bei ausreichender Datenbasis: Ableitung eines MAK-Wertes

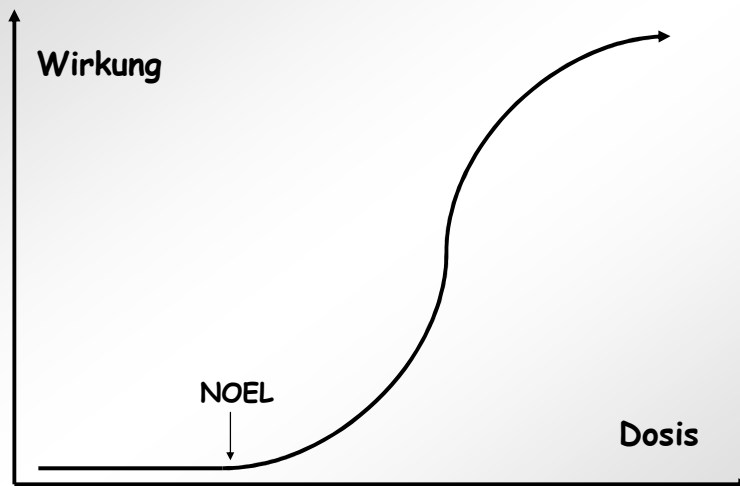


Andernfalls wird kein MAK-Wert aufgestellt → II b

8

DFG MAK-Kommission

Etablierung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen



9

DFG MAK-Kommission

Andere relevante Aspekte....

- Kanzerogenität/Keimzellmutagenität
- Zuordnung von Schwangerschaftsgruppen
- Sensibilisierende Effekte (Haut, Respirationstrakt) "Sa, Sh, Sah", S(P) Photokontaktsensibilisierung
- Gefahr der Hautresorption „H“
- Spitzenbegrenzungen
- Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT), Biologische Leitwerte (BLW) sowie Expositionsäquivalente für krebserzeugende Substanzen (EKA)
- Berücksichtigung der Überwachungsmöglichkeit und Entwicklung von analytischen Nachweismethoden in der Luft und in biologischen Materialien

10

DFG MAK-Kommission

Zukünftige 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
- Aufstellung gesundheitsbasierter Grenzwerte auch für krebserzeugende Stoffe
 - ➔ Einbeziehung von Wirkungsmechanismen und konzeptionelle Arbeiten erforderlich
 - ➔ Berücksichtigung nicht-karzinogener Endpunkte
- Gruppenbetrachtungen für Einstufungen bzw. Grenzwertsetzungen erforderlich (z.B. biobeständige Stäube, Nanomaterialien, Metall und Metallverbindungen)
 - ➔ Konzeptionelle Arbeiten wichtig

11

DFG MAK-Kommission

Genotoxische/ kanzerogene Substanzen

Kategorien für krebserzeugende Substanzen

1. **Stoffe, die beim Menschen Krebs erzeugen** und bei denen davon auszugehen ist, dass sie einen Beitrag zum Krebsrisiko leisten (hinreichende Anhaltspunkte für einen Zusammenhang zwischen einer Exposition beim Menschen und dem Auftreten von Krebs aus epidemiologischen Untersuchungen)
2. **Stoffe, die als krebserzeugend für den Menschen anzusehen sind**, weil durch **hinreichende Ergebnisse aus Langzeit-Tierversuchen oder Hinweise aus Tierversuchen und epidemiologischen Untersuchungen** davon auszugehen ist, dass sie einen Beitrag zum Krebsrisiko leisten; auch Unterstützung durch Informationen zum Wirkungsmechanismus aus In-vitro-Kurzzeittests

12

DFG MAK-Kommission

Genotoxische/ kanzerogene Substanzen

Kategorien für kanzerogene Substanzen

3. **Stoffe, die wegen erwiesener oder möglicher krebserzeugender Wirkung Anlass zur Besorgnis** geben, aber aufgrund unzureichender Informationen nicht endgültig beurteilt werden können. Die Einstufung ist vorläufig.
 - A. Stoffe, bei denen die **Voraussetzungen erfüllt** wären, sie der **Kategorie 4 oder 5** zuzuordnen. Für die Stoffe liegen jedoch keine hinreichenden Informationen vor, um einen MAK- oder BAT-Wert abzuleiten.
 - B. Aus In-vitro- oder aus Tierversuchen liegen **Anhaltspunkte für eine krebserzeugende Wirkung** vor, die jedoch zur Einordnung in eine andere Kategorie nicht ausreichen. Zur endgültigen Entscheidung sind weitere Untersuchungen erforderlich.

13

DFG MAK-Kommission

Genotoxische/ kanzerogene Substanzen

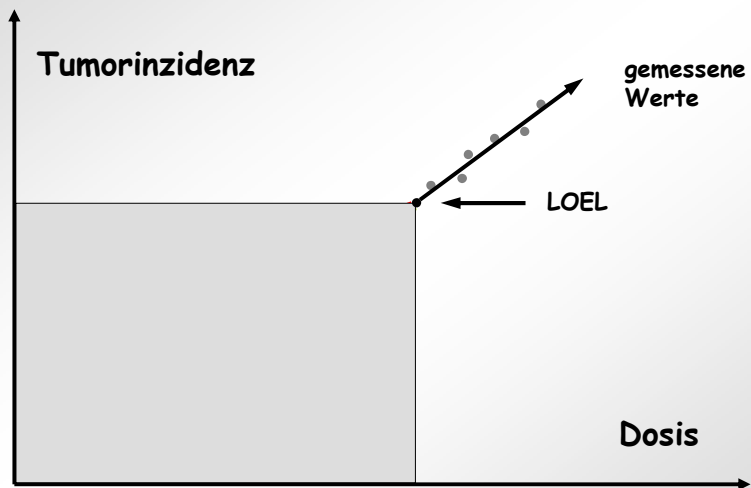
Kategorien für krebserzeugende Substanzen

4. Stoffe mit krebserzeugender Wirkung, bei denen ein **nicht-genotoxischer Wirkungsmechanismus im Vordergrund** steht und **genotoxische Effekte bei Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes keine oder nur eine untergeordnete Rolle spielen** (Unterstützung durch Befunde zum Wirkungsmechanismus gestützt, z.B. Steigerung der Zellproliferation, Hemmung der Apoptose oder Störung der Differenzierung). Hier ist kein Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten.
5. Stoffe mit **krebserzeugender und genotoxischer Wirkung**, bei denen **unter Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes ein sehr geringer Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten ist** (Unterstützung durch Informationen zum Wirkungsmechanismus, zur Dosisabhängigkeit und durch toxikokinetische Daten zum Spezies-Vergleich)

14

DFG MAK-Kommission

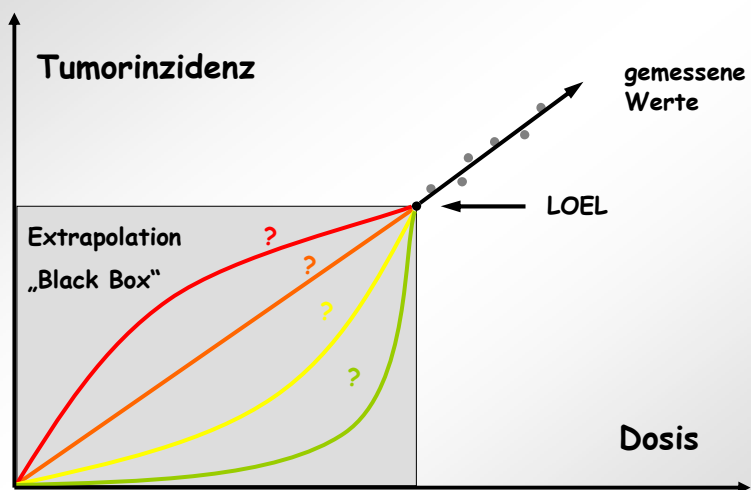
Das Problem der Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei krebserzeugenden Substanzen...



15

DFG MAK-Kommission

Das Problem der Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei krebserzeugenden Substanzen...



16

DFG MAK-Kommission

Genotoxische/ kanzerogene Substanzen

Derzeit:

- Arbeitsgruppe „**Neue Mechanismen in der Kanzerogenese**“


Ziel:

- Entwicklung von Konzepten für die **Integration der vielfältigen Mechanismen der Kanzerogenese** in die **Risikobewertung und Klassifizierung von Kanzerogenen** unter Einbeziehung neuer molekularbiologischer Erkenntnisse

17

DFG MAK-Kommission

Weitere konzeptionelle Arbeiten der MAK-Kommission

- Biobeständige granuläre Stäube (GBS)
 - Bewertungskonzepte für Nanomaterialien
 - Metalle und Metallverbindungen
 - Verhaltenstoxizität, Neurotoxizität
 - Extrapolation Mensch/Tier
 - Zeitextrapolation
 - Schwangerschaftsgruppierungen...
-  teilweise in enger Zusammenarbeit mit dem AGS

18

DFG MAK-Kommission

Substances requiring special consideration: Example carcinogenic metal compounds

- Metals are frequently listed as the element "and its inorganic compounds"
- For individual compounds of most metals, the available data from animal studies or from known effects on man are insufficient for evaluation.

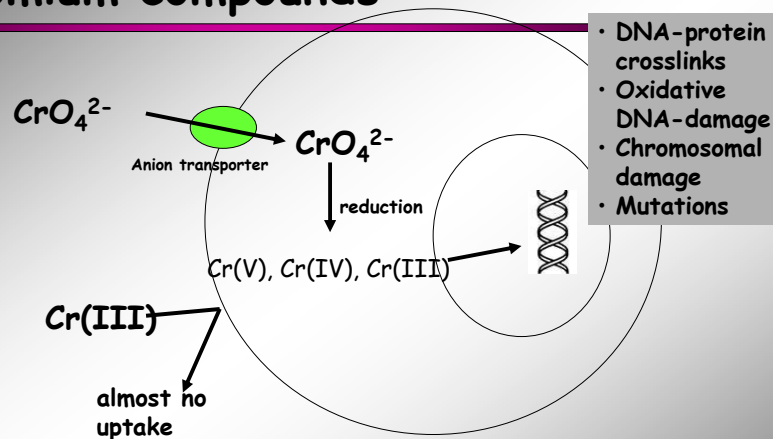


All available epidemiological, animal and mechanistic data for the metal and its compounds are used to decide on classification and whether or not they are assigned to the same category

19

DFG MAK Commission

Chromium compounds



- Classification of Cr(VI) compounds as carcinogenic (category 2)

DFG MAK Commission

Nickel compounds

- Soluble and insoluble particulate nickel compounds carcinogenic to humans; metallic nickel some evidence

Main mechanisms of genotoxicity/carcinogenicity:

- Oxidative DNA damage
- Interactions with DNA repair processes

- Toxic species: Ni^{2+}
- No differentiation between water soluble, largely water insoluble and metallic nickel
- Classified as carcinogenic, category 1

21

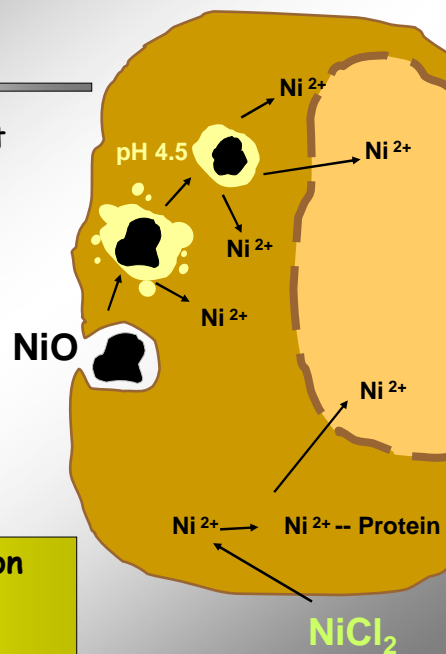
DFG MAK Commission

Nickel compounds

- insoluble particles very potent carcinogens (Ni_3S_2 , NiO)
- oxidative DNA damage
- DNA repair inhibitions

• Toxic species Ni^{2+}

• Extent of damage depends on bioavailability and biological half live



Distinction of nanomaterials for toxicological risk assessment

Grouping of nanomaterials to establish general approaches for risk assessment:

- ❖ Granular biopersistent particles with no or little additional chemical toxicity („inert“ particles)
- ❖ Coated nanoparticles, e.g. „quantum dots“
- ❖ Metal-based nanoparticles
- ❖ Nanoparticles as delivery systems, e.g. drug delivery
- ❖ Fibre-like nanomaterials, e.g. nanotubes
- ❖ ...

23.4.2010 ECETOC-EUROTOX 2009 Postsatellite Workshop Nanotechnology, Dresden

Microscale vs. nanoscale granular biopersistent particles

GBS microscale

- Lung as critical target organ upon inhalation
 - Carcinogenic in experimental animals on high-exposure conditions (particle overload)
 - Proposed mechanism: chronic inflammation, macrophage activation, secondary genotoxicity
-
- ➔ Candidate for MAK carcinogenicity category 4
 - ➔ NOAEL and thus MAK/OEL should protect from chronic inflammation

23.4.2010 ECETOC-EUROTOX 2009 Postsatellite Workshop Nanotechnology, Dresden

Microscale vs. nanoscale granular biopersistent particles

GBS nanoscale

- Quantitative or qualitative differences in toxicity and mode of action?
 - Differences in uptake/passage through biological membranes?
 - Differences in toxicokinetics?
 - Differences in receptor interactions?
 - Additional target organs other than lung (cardiovascular system, brain)?
 - Chronic inflammation most sensitive parameter? Critical effect also for carcinogenicity?
- In case of quantitative differences, which parameters are decisive for setting OELs (e.g., mass, surface area, single particles, aggregates)?

23.4.2010 ECETOC-EUROTOX 2009 Postsatellite Workshop Nanotechnology, Dresden

Perspektiven der Zusammenarbeit bzw. Arbeitsteilung

Aufgabe REACH:

- Erstellung von DNELs für ca. 30.000 (oder mehr) Substanzen
- je nach Produktionsmenge mehr oder weniger gute Datenlage
 - pragmatische Vorgehensweise unter Anwendung von vielfältigen Extrapolationsfaktoren

Aufgabe Expertengremien (MAK, SCOEL):

- Erstellung von OELs für Substanzen mit ausreichender Datenlage und relevanter Exposition
- Frage der Zugänglichkeit der REACH-Daten!