

1,4-Dioxan – Addendum: Evaluierung einer Schwangerschaftsgruppe zum BAT-Wert

Beurteilungswerte in biologischem Material

W. Weistenhöfer¹

S. Michaelsen²

G. Schriever-Schwemmer²

H. Drexler^{3,*}

A. Hartwig^{4,*}

MAK Commission^{5,*}

Keywords

1,4-Dioxan; Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert; BAT-Wert; Entwicklungstoxizität; fruchtschädigende Wirkung

¹ Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

² Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

³ Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

⁴ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

⁵ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Citation Note:

Weistenhöfer W, Michaelsen S, Schriever-Schwemmer G, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. 1,4-Dioxan – Addendum: Evaluierung einer Schwangerschaftsgruppe zum BAT-Wert. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2022 Sep;7(3):Doc057. https://doi.org/10.34865/bb12391d7_3ad

Abstract

In 2018, the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the maximum workplace concentration (MAK value) of 1,4-dioxane [123-91-1]. If the MAK value of 10 ml 1,4-dioxane/m³ (37 mg/m³) is not exceeded, prenatal toxic effects are not to be expected, so that Pregnancy Risk Group C was confirmed. In 2019, the biological tolerance value (BAT value) of 200 mg 2-hydroxyethoxyacetic acid/g creatinine was derived in correlation to the MAK value. Therefore, Pregnancy Risk Group C is also valid for the BAT value. Adhering to the BAT value of 200 mg 2-hydroxyethoxyacetic acid/g creatinine, prenatal toxic effects are not to be expected.

Manuskript abgeschlossen:
26 Jan 2021

Publikationsdatum:
30 Sep 2022

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](#).



BAT-Wert (2019)	200 mg 2-Hydroxyethoxyessigsäure/g Kreatinin Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende
MAK-Wert (2018)	10 ml/m³ $\hat{=}$ 37 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2018)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (1966)	H
Krebserzeugende Wirkung (1998)	Kategorie 4
Fruchtschädigende Wirkung (2006)	Gruppe C

Im Jahr 2018 wurde für 1,4-Dioxan eine Maximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK-Wert) von 10 ml/m³ (37 mg/m³) abgeleitet und die Schwangerschaftsgruppe C bestätigt (Hartwig und MAK Commission 2019). In Korrelation zum MAK-Wert wurde im Jahr 2019 ein Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert (BAT-Wert) von 200 mg 2-Hydroxyethoxyessigsäure/g Kreatinin abgeleitet (Eckert et al. 2020). Bei der Aufstellung von BAT-Werten wird seit 2019 explizit die Übernahme der für den jeweiligen MAK-Wert abgeleiteten Schwangerschaftsgruppen geprüft (DFG 2019). In diesem Addendum wird überprüft, ob die Schwangerschaftsgruppe C auch für den BAT-Wert von 1,4-Dioxan übernommen werden kann.

Fruchtschädigende Wirkung

Die vorliegende Literatur zur fruchtschädigenden Wirkung wurde reevaluiert (Hartwig und MAK Commission 2019). Belastbare Untersuchungen beim Menschen liegen nicht vor.

In Entwicklungstoxizitätsstudien mit 1,4-Dioxan als Stabilisator für 1,1,1-Trichlorethan kam es bei **Ratten** und **Mäusen** nach **Inhalation** bis zur höchsten Konzentration von 32 ml 1,4-Dioxan/m³ zu keinen entwicklungstoxischen Effekten (Schwetz et al. 1975). Auch an Sprague-Dawley-**Ratten** trat in einer **Trinkwasserstudie** mit 0,9 mg 1,4-Dioxan/l Trinkwasser (0,1 mg 1,4-Dioxan/kg Körpergewicht (KG) und Tag) keine Entwicklungstoxizität auf (George et al. 1989).

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an **Ratten** wurden nach **Schlundsondengabe** von 1035 mg 1,4-Dioxan/kg KG und Tag eine verminderte Körpergewichtszunahme der Muttertiere und ein geringeres Körpergewicht der Feten, aber keine teratogenen Effekte beobachtet (Giavini et al. 1985). Der NOAEL (no observed adverse effect level) für Entwicklungs- und Maternaltoxizität beträgt in dieser Studie 520 mg 1,4-Dioxan/kg KG und Tag. Nach toxikokinetischer Übertragung des NOAEL für Entwicklungstoxizität errechnet sich eine Konzentration für 1,4-Dioxan in der Luft am Arbeitsplatz von 1520 mg/m³, das 41-Fache des MAK-Wertes von 37 mg/m³. Der ausreichende Abstand zusammen mit dem Fehlen teratogener Effekte bestätigt die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C (Hartwig und MAK Commission 2019).

Aufgrund der vorliegenden Daten ist bei Exposition in Höhe des MAK-Wertes von 10 ml 1,4-Dioxan/m³ (37 mg/m³) keine fruchtschädigende Wirkung anzunehmen und 1,4-Dioxan wurde der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet. Da der BAT-Wert in Korrelation zum MAK-Wert abgeleitet wurde,

ist bei Einhaltung des BAT-Wertes in Höhe von 200 mg 2-Hydroxyethoxyessigsäure/g Kreatinin keine fruchtschädigende Wirkung zu erwarten.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (www.dfg.de/mak/interessenkonflikte) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), Hrsg (2019) MAK- und BAT-Werte-Liste 2019. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 55. Weinheim: Wiley-VCH. <https://doi.org/10.1002/9783527826155>
- Eckert E, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission (2020) 1,4-Dioxan – Addendum zur Reevaluierung des BAT-Wertes. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf 5(2): Doc040. https://doi.org/10.34865/bb12391d5_2ad
- George JD, Price CJ, Marr MC, Sadler BM, Schwetz BA, Birnbaum LS, Morrissey RE (1989) Developmental toxicity of 1,1,1-trichloroethane in CD rats. Fundam Appl Toxicol 13(4): 641–651. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(89\)90322-9](https://doi.org/10.1016/0272-0590(89)90322-9)
- Giavini E, Vismara C, Broccia ML (1985) Teratogenesis study of dioxane in rats. Toxicol Lett 26(1): 85–88. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(85\)90189-4](https://doi.org/10.1016/0378-4274(85)90189-4)
- Hartwig A, MAK Commission (2019) 1,4-Dioxan. MAK Value Documentation in German language. MAK Collect Occup Health Saf 4(2): 686–721. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb12391d0067>
- Schwetz BA, Leong BKJ, Gehring PJ (1975) The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methyl chloroform, and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats. Toxicol Appl Pharmacol 32(1): 84–96. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(75\)90197-0](https://doi.org/10.1016/0041-008x(75)90197-0)