

Ethylenoxid – Addendum: Reevaluierung der EKA

Beurteilungswerte in biologischem Material

E. Eckert^{1,2}
M. Bader³
H. Drexler^{4,*}

A. Hartwig^{5,*}
MAK Commission^{6,*}

Keywords

Ethylenoxid;
Expositionsäquivalente für
krebserzeugende Arbeitsstoffe;
EKA; N-(2-Hydroxyethyl)valin

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

² Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Eggenreuther Weg 43, 91058 Erlangen

³ BASF SE, Corporate Health Management, Carl-Bosch-Straße 38, 67056 Ludwigshafen

⁴ 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

⁵ 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

⁶ 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)

Abstract

The German Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission) summarised and re-evaluated the data for the exposure equivalents for carcinogenic substances (EKA) of ethylene oxide [75-21-8]. Relevant studies were identified from a literature search. Based on the available studies on the correlation between external and internal exposure of ethylene oxide in the air and of its haemoglobin adduct N-(2-hydroxyethyl)valine (HEV), the EKA were confirmed and extended to a lower exposure range using linear extrapolation. Additionally, the adduct concentrations were converted into the internationally common unit [pmol/g globin]. Sampling time is after at least 3 months of exposure.

Citation Note:

Eckert E, Bader M, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Ethylenoxid – Addendum: Reevaluierung der EKA. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2024 Sep;9(3):Doc066. https://doi.org/10.34865/bb7521d9_3ad

Manuskript abgeschlossen:
07 Feb 2023

Publikationsdatum:
30 Sep 2024

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



EKA (2023)

Ethylenoxid Luft [ml/m ³]	N-(2-Hydroxyethyl)valin Blut [pmol/g Globin]
0,1	400
0,5	2000
1	4000
2	8000

Probenahmezeitpunkt: nach mindestens 3 Monaten Exposition

BAR (2022)

5 µg S-(2-Hydroxyethyl)mercaptursäure/g Kreatinin

Probenahmezeitpunkt: am Expositionsende bzw. Schichtende

60 pmol N-(2-Hydroxyethyl)valin/g Globin

Probenahmezeitpunkt: nach mindestens 3 Monaten Exposition

MAK-Wert

–

Hautresorption (1984)

H

Krebserzeugende Wirkung (1984)

Kategorie 2

Keimzellmutagene Wirkung (2002)

Kategorie 2

Reevaluierung

Ethylenoxid wurde bereits mehrfach evaluiert (Bolt 1989, 2001; Eckert et al. 2022). Aufgrund der Einstufung von Ethylenoxid als Kanzerogen der Kategorie 2 kann kein Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert (BAT-Wert) abgeleitet werden. 1999 wurden Expositionsäquivalente für kanzerogene Arbeitsstoffe (EKA) mit dem Parameter 2-Hydroxyethylvalin (HEV) in Blut unter Verwendung der Einheit [µg/l] aufgestellt (Bolt 2001). Diese EKA bedürfen einer Überarbeitung, da die EKA von 1999 im Wesentlichen auf unveröffentlichten Daten beruhten und die Arbeitsstoffkommission die Konzentration von Hämoglobinaddukten im Blut mittlerweile in der Einheit [pmol/g Globin] angibt, um eine Umrechnung aus den Angaben der Originalliteratur zu vermeiden. Zudem soll auch der Äquivalenzwert zur Akzeptanzkonzentration von 0,1 ml Ethylenoxid/m³ (AGS 2023) in die EKA mit aufgenommen werden.

Die Ableitung von Biologischen Arbeitsstoff-Referenzwerten (BAR) für Ethylenoxid erfolgte bereits bei der letzten Evaluierung im Jahr 2022. Für die Hintergrundbelastung der nicht gegen Ethylenoxid exponierten Allgemeinbevölkerung wurde für Nichtraucher für den Parameter HEV ein BAR von 60 pmol/g Globin abgeleitet. Raucher können um den Faktor 5 bis 10 höhere Konzentrationen im Blut aufweisen (Eckert et al. 2022).

Reevaluierung der EKA

Seit der letzten Aufstellung der EKA sind Studien erschienen, die sich mit der Beziehung zwischen äußerer und innerer Belastung mit Ethylenoxid und HEV befassen. Zudem wurden Reviews zur Risikobewertung von Ethylenoxid publiziert (Kirman et al. 2021; Rietjens et al. 2022). **Abbildung 1** zeigt eine Darstellung der Datenlage auf Grundlage veröffentlichter Studien unter Einbeziehung der EKA von 1999. Zudem wurde eine physiologisch basierte pharmakokinetische (PBPK)-Modellierung von Filser und Klein (2018) mit aufgenommen, die in weiten Teilen auf den Berechnungen von Csanády et al. (2000) beruht.

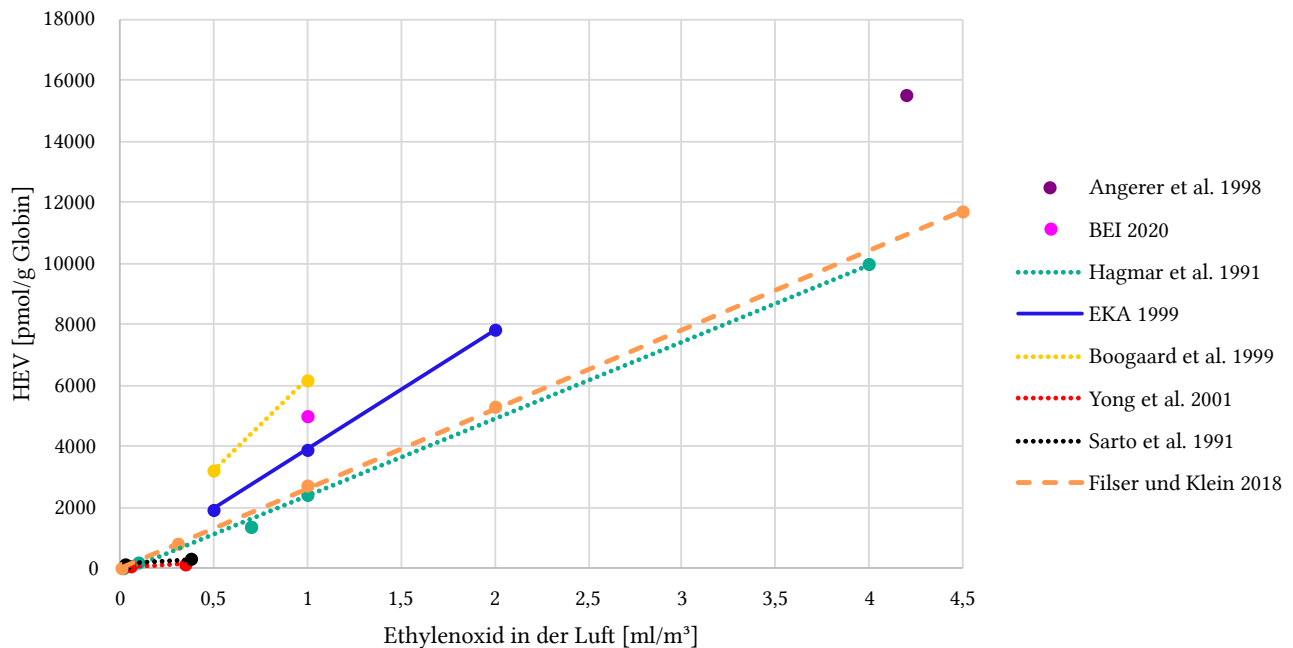


Abb. 1 Korrelation zwischen Ethylenoxid in der Luft und HEV im Blut im jeweils in den Studien gemessenen Konzentrationsbereich, sowie Abbildung der EKA von 1999 und des Biological Exposure Index (BEI, ACGIH 2020)

Aus [Abbildung 1](#) wird ersichtlich, dass bei zwei Studien (Sarto et al. 1991; Yong et al. 2001) die äußere Ethylenoxid-Belastung in einem sehr niedrigen Konzentrationsbereich ($< 0,5 \text{ ml/m}^3$) lag (bei jeweils nur zwei Messpunkten) und diese im Vergleich zu den anderen Studien deutlich niedrigere HEV-Werte zeigen. Darüber hinaus ist unklar, ob die gemessenen Konzentrationen in der Luft und die Exposition der untersuchten Personen repräsentativ für eine Dauerbelastung (40 Stunden/Woche) sind, da es sich um Arbeitsplätze im Bereich der medizinischen Gassterilisation handelt. Aus diesem Grund und weil die EKA einen größeren Bereich abdecken sollen, werden die beiden Studien nicht berücksichtigt.

Ein deutlich größerer Konzentrationsbereich von $0,02$ bis 4 ml/m^3 Ethylenoxid wird durch die Arbeit von Hagmar et al. (1991) abgedeckt, wobei in jeder Gruppe 4 bis 16 beruflich gegen Ethylenoxid exponierte Beschäftigte (Herstellung und Erststerilisation von medizinischem Einmalbesteck) untersucht wurden. Ein Nachteil dieser Arbeit ist jedoch, dass die äußere Belastung mit Ethylenoxid nicht direkt gemessen, sondern nur abgeschätzt bzw. indirekt bestimmt wurde.

Boogaard et al. (1999) untersuchten bei Arbeitern aus der petrochemischen Industrie in einer sehr gut beschriebenen Studie die innere Belastung anhand von spezifischen Hämoglobinaddukten nach Ethylenoxid- und Propylenoxid-Exposition, die personengebunden in der Luft gemessen wurde. Hierbei ergaben sich im Vergleich zur Arbeit von Hagmar et al. (1991) deutlich höhere HEV-Werte verbunden mit einer steileren Regressionsfunktion.

Die von Filser und Klein (2018) abgeleitete Beziehung von Ethylenoxid und HEV verläuft im Wesentlichen parallel zu der von Hagmar et al. (1991).

Die EKA aus dem Jahr 1999, die auf Grundlage unveröffentlichter Daten abgeleitet wurden, liegen zwischen diesen beiden Beziehungen, wobei zur Unterstützung die gute Übereinstimmung mit einem Datenpunkt von Angerer et al. (1998) mit herangezogen wurde. In der Arbeit von Angerer et al. (1998) waren drei Beschäftigte (Herstellung und Erststerilisation von medizinischem Einmalbesteck) im Durchschnitt $4,2 \pm 1,3 \text{ ml Ethylenoxid/m}^3$ ausgesetzt und wiesen einen HEV-Gehalt von $15,49 \pm 7,68 \text{ nmol/g Globin}$ auf.

Da die EKA aus dem Jahr 1999 eine gute Mittelung der bisher veröffentlichten Beziehungen darstellen, die Ableitung zusätzlich durch die Arbeit von Angerer et al. (1998) unterstützt wird und neuere Studien fehlen, werden die EKA von 1999 beibehalten. Auch Rietjens et al. (2022) geben an, dass die verfügbaren Studien zur Beziehung zwischen Ethylenoxid-Belastung unter Arbeitsplatzbedingungen (40 Stunden/Woche) und HEV einen Bereich von $2,5$ bis 7 nmol HEV/g

Globin pro ml Ethylenoxid/m³ anzeigen. Die EKA liegen mit einem HEV-Gehalt von 4 nmol/g Globin pro ml Ethylenoxid/m³ in der Mitte dieses Bereiches. Die EKA werden mittels linearer Extrapolation zusätzlich um die in der TRGS 910 angegebene Akzeptanzkonzentration von 0,1 ml Ethylenoxid/m³ (AGS 2023) ergänzt.

Der Adduktgehalt an HEV wird in internationalen Veröffentlichungen in der Regel in der Einheit [pmol/g Globin] angegeben. Bisher war die Konzentration der EKA in der Einheit [µg/l] angegeben. Eine Umrechnung der beiden Einheiten ist unter der Annahme einer mittleren Globinkonzentration von 150 g/l (Bunn 1997) möglich. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass der Beitrag der vier Hämgruppen zum Gesamtmolekulargewicht des Hämoglobins von 64 kDa vernachlässigt werden kann.

Die Umrechnung erfolgt mit folgender Formel:

$$\text{HEV [pmol/g]} = \text{HEV [µg/l Blut]} / (\text{Molekulargewicht HEV [µg/pmol]} \times \text{Globingehalt im Blut [g/l]})$$

Molekulargewicht HEV: 160,2 g/mol = 160,2 × 10⁻⁶ µg/pmol; Globingehalt im Blut: 150 g/l

Hieraus ergeben sich folgende EKA für Ethylenoxid:

Luft Ethylenoxid [ml/m ³]		Erythrozytenfraktion des Vollblutes HEV [µg/l Blut]		[pmol/g Globin]
	[mg/m ³]			
0,1	0,18	10		400
0,5	0,92	48		2000
1	1,83	96		4000
2	3,66	192		8000

HEV stellt einen Langzeit-Parameter dar, dessen Konzentration im Blut sich über einen Zeitraum von mehreren Monaten aufbaut (entsprechend der Lebensdauer der Erythrozyten von etwa 120 Tagen). Die Probenahme sollte daher nach mindestens drei Monaten Exposition erfolgen.

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

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2020) Ethylene oxide. Cincinnati, OH: ACGIH
- AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe) (2023) Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) 910. Risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen. Dortmund: BAuA. https://www.baua.de/DE/Angebote/Regelwerk/TRGS/pdf/TRGS-910.pdf?__blob=publicationFile&v=6, abgerufen am 24 Apr 2023
- Angerer J, Bader M, Krämer A (1998) Ambient and biochemical effect monitoring of workers exposed to ethylene oxide. *Int Arch Occup Environ Health* 71(1): 14–18. <https://doi.org/10.1007/s004200050244>
- Bolt HM (1989) Ethylenoxid. In: Lehnert G, Henschler D, Hrsg. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA). 4. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb7521d0004>
- Bolt HM (2001) Addendum zu Ethylenoxid. In: Lehnert G, Greim H, Hrsg. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA). 10. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb7521d0010>

- Boogaard PJ, Rocchi PS, van Sittert NJ (1999) Biomonitoring of exposure to ethylene oxide and propylene oxide by determination of hemoglobin adducts: correlations between airborne exposure and adduct levels. *Int Arch Occup Environ Health* 72(3): 142–150. <https://doi.org/10.1007/s004200050353>
- Bunn HF (1997) Hemoglobin. In: Haeberli A, Hrsg. *Human protein data*. Weinheim: Wiley-VCH. S. 508–510
- Csanády GA, Denk B, Pütz C, Kreuzer PE, Kessler W, Baur C, Gargas ML, Filser JG (2000) A physiological toxicokinetic model for exogenous and endogenous ethylene and ethylene oxide in rat, mouse, and human: formation of 2-hydroxyethyl adducts with hemoglobin and DNA. *Toxicol Appl Pharmacol* 165(1): 1–26. <https://doi.org/10.1006/taap.2000.8918>
- Eckert E, Bader M, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission (2022) Ethylenoxid – Addendum: Ableitung von BAR. *Beurteilungswerte in biologischem Material*. *MAK Collect Occup Health Saf* 7(1): Doc015. https://doi.org/10.34865/bb7521d7_1ad
- Filser JG, Klein D (2018) A physiologically based toxicokinetic model for inhaled ethylene and ethylene oxide in mouse, rat, and human. *Toxicol Lett* 286: 54–79. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.07.896>
- Hagmar L, Welinder H, Lindén K, Attewell R, Osterman-Golkar S, Törnqvist M (1991) An epidemiological study of cancer risk among workers exposed to ethylene oxide using hemoglobin adducts to validate environmental exposure assessments. *Int Arch Occup Environ Health* 63(4): 271–277. <https://doi.org/10.1007/BF00386377>
- Kirman CR, Li AA, Sheehan PJ, Bus JS, Lewis RC, Hays SM (2021) Ethylene oxide review: characterization of total exposure via endogenous and exogenous pathways and their implications to risk assessment and risk management. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 24(1): 1–29. <https://doi.org/10.1080/10937404.2020.1852988>
- Rietjens IMCM, Arand M, Bolt HM, Bourdoux S, Hartwig A, Hinrichsen N, Kalisch C, Mally A, Pellegrino G, Ribera D, Thatcher N, Eisenbrand G (2022) The role of endogenous versus exogenous sources in the exposome of putative genotoxins and consequences for risk assessment. *Arch Toxicol* 96(5): 1297–1352. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03242-0>
- Sarto F, Törnqvist MA, Tomanin R, Bartolucci GB, Osterman-Golkar SM, Ehrenberg L (1991) Studies of biological and chemical monitoring of low-level exposure to ethylene oxide. *Scand J Work Environ Health* 17(1): 60–64. <https://doi.org/10.5271/sjweh.1733>
- Yong LC, Schulte PA, Wiencke JK, Boeniger MF, Connally LB, Walker JT, Whelan EA, Ward EM (2001) Hemoglobin adducts and sister chromatid exchanges in hospital workers exposed to ethylene oxide: effects of glutathione S-transferase T1 and M1 genotypes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10(5): 539–550