

1,4-Dioxan – Addendum zur Reevaluierung des BAT-Wertes

Beurteilungswerte in biologischem Material

E. Eckert¹
H. Drexler^{2,*}

A. Hartwig^{3,*}
MAK Commission^{4,*}

Keywords

1,4-Dioxan, Biologischer
Arbeitsstoff-Toleranzwert,
BAT-Wert, Biomonitoring,
2-Hydroxyethoxyessigsäure

- ¹ Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Henkestr. 9–11, 91054 Erlangen, Deutschland
- ² Leiter der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Henkestr. 9–11, 91054 Erlangen, Deutschland
- ³ Vorsitzende 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, Deutschland
- ⁴ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn, Deutschland

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

Abstract

In 2019 the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the biological tolerance value (BAT value) for 1,4-dioxane [123-91-1], considering the urinary metabolite 2-hydroxyethoxy acetic acid (HEAA) to characterize the internal exposure.

The reason for this was the re-evaluation of the maximum concentration at the workplace (MAK value) for 1,4-dioxane. In this respect three available studies on 1,4-dioxane were re-evaluated: two human exposure studies and one workplace study. Thus, a BAT value of 200 mg HEAA/g creatinine in correlation to the MAK value of 10 ml 1,4-dioxane/m³ was derived. Sampling time is immediately after exposure.

Citation Note:

Eckert E, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. 1,4-Dioxan – Addendum zur Reevaluierung des BAT-Wertes. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2020 Jul;5(2):Doc040. DOI: [10.34865/bb12391d5_2ad](https://doi.org/10.34865/bb12391d5_2ad)

Manuskript abgeschlossen:
15 Mrz 2019

Publikationsdatum:
31 Jul 2020

License: This article is distributed under the terms of the Creative Commons 4.0 International License. See license information at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



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

Reevaluierung

1,4-Dioxan wurde in den Jahren 2006 und 2012 (Kraus et al. 2007; Walter 2013) evaluiert. In Korrelation zum MAK-Wert wurde ein Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert (BAT-Wert) für den Parameter 2-Hydroxyethoxyessigsäure (HEAA) im Urin von 400 mg/g Kreatinin festgelegt. Aufgrund der Herabsetzung des MAK-Wertes von 20 ml/m³ auf 10 ml/m³ (Hartwig und MAK Commission 2019) ist auch eine Reevaluierung des BAT-Wertes für 1,4-Dioxan notwendig.

Belastung/Beanspruchung

Seit der letzten Evaluierung des BAT-Wertes wurden keine neuen Studien veröffentlicht, die Biomonitoring-Ergebnisse von gegen 1,4-Dioxan exponierten Personen enthalten.

Untersuchungsmethoden

Es liegt ein von der Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ geprüftes Verfahren zur Bestimmung des 1,4-Dioxan-Metaboliten HEAA im Urin vor (Leng et al. 2016).

Reevaluierung des BAT-Wertes

Der MAK-Wert wurde im Jahr 2018 auf 10 ml 1,4-Dioxan/m³ abgesenkt (Hartwig und MAK Commission 2019). Die BAT-Wert-Ableitung aus dem Jahr 2012 (Walter 2013) stützt sich auf eine Probandenstudie, bei der 18 Probanden jeweils acht Stunden gegen eine Luftkonzentration in Höhe des damaligen MAK-Wertes von 20 ml 1,4-Dioxan/m³ exponiert waren. Untersucht wurde die inhalative Toxikokinetik von 1,4-Dioxan in Ruhe und unter körperlicher Belastung. Es wurden die Konzentrationen von 1,4-Dioxan und HEAA im Blut sowie im Urin bestimmt (Göen et al. 2016). Aufgrund der geringen Halbwertszeit von 1,4-Dioxan sowohl im Blut als auch im Urin hat sich dieser Parameter für die Aufstellung eines BAT-Wertes als nicht geeignet erwiesen. Bei einer Luftkonzentration von 50 ml/m³ wird 1,4-Dioxan beim Menschen zu 99 % zu HEAA metabolisiert und über den Urin ausgeschieden (Young et al. 1977). Zudem weist die HEAA im Vergleich zu 1,4-Dioxan eine deutlich längere Halbwertszeit von etwa 3,4 ± 0,5 Stunden auf (Göen et al. 2016). Zusätzlich zu der Probandenstudie aus dem Jahr 2016 sind noch zwei Studien von Young et al. (1976, 1977) publiziert worden. In der Probandenstudie von Young et al. (1976) wurden vier Probanden für sechs Stunden gegen 50 ml 1,4-Dioxan/m³ exponiert. In der Arbeitsplatzstudie von Young et al. (1976) wurden personen-

gebundene Luftmessungen bei fünf Arbeitern durchgeführt und eine mittlere 1,4-Dioxankonzentration in der Luft von 1,6 ml/m³ gemessen. Bei allen drei Studien wurde der Hauptmetabolit HEAA im Urin bestimmt. Die Ergebnisse der drei Studien sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tab. 1 Probandenstudien zu 1,4-Dioxan

	Young et al. 1976	Young et al. 1977	Göen et al. 2016
Anzahl	5 Arbeiter (♂)	4 Probanden (♂)	18 Probanden (10 ♀, 8 ♂) aufgeteilt in 3 Gruppen zu je 6 Probanden
Luftkonzentration 1,4-Dioxan	1,6 ml/m³ (1,0–2,0 ml/m ³)	50 ml/m³	20 ml/m³
Expositionsdauer	7,5 h	6 h	8 h
HEAA-Konzentration am Expositionsende (Mittelwert ± Standardabweichung)			
Originalangaben aus der Publikation	414 ± 216 µmol/l	118 ± 8,3 mg ^{a)} (nach Expositionsende, 6–8 h nach Expositionsbeginn)	378 ± 115 mg/g Kreatinin (6 Probanden, Exposition unter Ruhebedingungen)
Umrechnung auf mg/g Kreatinin	35,5 ± 18,5 mg/g Kreatinin ^{b)}	674 ± 47,4 mg/g Kreatinin ^{b), c)}	378 ± 115 mg/g Kreatinin
Hochrechnung auf 8-h-Exposition	37,9 ± 19,7 mg/g Kreatinin	899 ± 63,2 mg/g Kreatinin	378 ± 115 mg/g Kreatinin

a) absolut, kein Volumen- oder Kreatininbezug; b) Umrechnungsfaktor mg/l nach mg/g Kreatinin: 1,4; c) angenommene tägliche Urinmenge: 1,5l; in dieser Studie 2 Stunden Urinsammlung ± 0,125l

Die unterschiedliche Expositionsdauer der einzelnen Studien wurde auf eine achtstündige Belastung hochgerechnet. In Abbildung 1 ist die mittlere HEAA-Konzentration im Urin nach Expositionsende in Abhängigkeit von der Luftkonzentration von 1,4-Dioxan graphisch dargestellt.

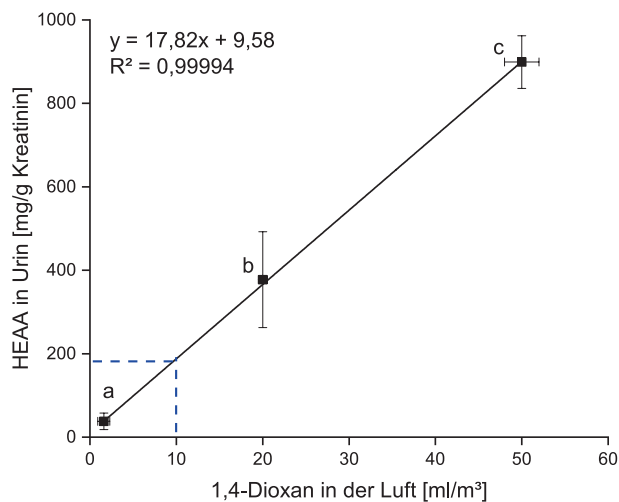


Abb. 1 Mittlere HEAA-Ausscheidung im Urin nach Exposition gegen 1,4-Dioxan in der Luft in drei verschiedenen Studien: a) Young et al. (1976), b) Göen et al. (2016), c) Young et al. (1977)

Hieraus leitet sich bei einer Konzentration in der Luft in Höhe des MAK-Wertes von 10 ml 1,4-Dioxan/m³ eine mittlere Konzentration von 188 mg HEAA/g Kreatinin im Urin ab. Die Probandenstudie von Göen et al. (2016) zeigt, dass die ausgeschiedenen HEAA-Gehalte im Urin bei physischer Belastung der Probanden erwartungsgemäß etwas ansteigen. So erhöhte sich die durchschnittliche HEAA-Konzentration im Urin bei einer 8-stündigen Exposition gegen

20 ml 1,4-Dioxan/m³ von 378 ± 115 mg/g Kreatinin in Gruppe 1 (Ruhebedingungen) auf 418 ± 139 mg/g Kreatinin in Gruppe 2 (10 min/h bei 50 W) und auf 451 ± 102 mg/g Kreatinin in Gruppe 3 (10 min/h bei 75 W). Bei physischer Belastung kann deshalb ein leichter Anstieg von 10 bis 20 % der HEAA-Ausscheidung angenommen werden. Es muss allerdings beachtet werden, dass in der Probandenstudie von Göen et al. (2016) nur eine moderate Arbeitsleistung unter partieller physischer Belastung (10 min je Stunde) erbracht wurde. Im Einzelfall und unter realen Arbeitsplatzbedingungen kann die HEAA-Konzentration im Urin daher auch stärker ansteigen. Unter Berücksichtigung des „Preferred Value Approach“ und des Mittelwertkonzepts wird deshalb in Korrelation zum MAK-Wert in Höhe von 10 ml 1,4-Dioxan/m³ ein

BAT-Wert von 200 mg 2-Hydroxyethoxyessigsäure (HEAA)/g Kreatinin

abgeleitet. Die Probenahme erfolgt am Expositionsende bzw. Schichtende.

Literatur

- Göen T, von Helden F, Eckert E, Knecht U, Drexler H, Walter D (2016) Metabolism and toxicokinetics of 1,4-dioxane in humans at rest and under physical stress. *Arch Toxicol* 90: 1315–1324. DOI: [10.1007/s00204-015-1567-9](https://doi.org/10.1007/s00204-015-1567-9)
- Hartwig A, MAK Commission (2019) 1,4-Dioxan. MAK Value Documentation in German Language. MAK Collect Occup Health Saf 4: 686–721. DOI: [10.1002/3527600418.mb12391d0067](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb12391d0067)
- Kraus T, Schaller KH, Csanády C (2007) 1,4-Dioxan. In: Drexler H, Greim H (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte (BLW), 14. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.bb12391d0014](https://doi.org/10.1002/3527600418.bb12391d0014)
- Leng G, Gries W, Göen T, Bader M, Eckert E, Hartwig A, MAK Commission (2016) β-Hydroxyethoxyessigsäure (HEAA) in Urin. MAK Collect Occup Health Saf 1: 2799–2817. DOI: [10.1002/3527600418.bi12391d0021](https://doi.org/10.1002/3527600418.bi12391d0021)
- Walter D (2013) Addendum zu 1,4-Dioxan. In: Drexler H, Hartwig A (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR), 20. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.bb12391d0020](https://doi.org/10.1002/3527600418.bb12391d0020)
- Young JD, Braun WH, Gehring PJ, Horvath BS, Daniel RL (1976) 1,4-Dioxane and β-hydroxyethoxyacetic acid excretion in urine of humans exposed to dioxane vapors. *Toxicol Appl Pharmacol* 38: 643–646. DOI: [10.1016/0041-008x\(76\)90195-2](https://doi.org/10.1016/0041-008x(76)90195-2)
- Young JD, Braun WH, Rampy LW, Chenoweth MB, Blau GE (1977) Pharmacokinetics of 1,4-dioxane in humans. *J Toxicol Environ Health* 3: 507–520. DOI: [10.1080/15287397709529583](https://doi.org/10.1080/15287397709529583)