

Methoxyessigsäure – Evaluierung des BAT-Wertes

Beurteilungswerte in biologischem Material

T. Göen¹

H. Drexler^{2,*}

A. Hartwig^{3,*}

MAK Commission^{4,*}

Keywords

Methoxyessigsäure; Biologischer
Arbeitsstoff-Toleranzwert;
BAT-Wert

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

² 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

³ 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

⁴ 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) summarized and evaluated the data for methoxyacetic acid [625-45-6] to derive a biological tolerance value (BAT value) considering all toxicological end points. There are no toxicological data from humans occupationally exposed to methoxyacetic acid. For methoxyethanol, a substance which is efficiently metabolised to the toxic methoxyacetic acid, many human studies provide sufficient toxicological data as well as toxicokinetic information on the metabolite. A BAT value of 15 mg methoxyacetic acid/g creatinine was derived for 2-methoxyethanol based on the haematotoxic effects in occupationally exposed individuals in 2008. The BAT value was confirmed in 2023. As a result, the BAT value of 15 mg methoxyacetic acid/g creatinine was likewise derived for exposure to methoxyacetic acid. Sampling time is at the end of the shift on the last day of the working week after at least 2 weeks of exposure.

Citation Note:

Göen T, Drexler H, Hartwig A,
MAK Commission.
Methoxyessigsäure –
Evaluierung des BAT-Wertes.
Beurteilungswerte in
biologischem Material. MAK
Collect Occup Health Saf.
2024 Mrz;9(1):Doc015. [https://
doi.org/10.34865/bb62545d9_1or](https://doi.org/10.34865/bb62545d9_1or)

Manuskript abgeschlossen:
01 Feb 2022

Publikationsdatum:
28 Mrz 2024

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



BAT-Wert (2022)	15 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin
	Probenahmezeitpunkt: am Schichtende am Ende der Arbeitswoche nach mindestens 2-wöchiger Exposition
Fruchtschädigende Wirkung (2023)	Gruppe B, Voraussetzung für Gruppe C: 2,5 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin
MAK-Wert (2008)	1 ml/m³ \approx 3,7 mg/m³
Hautresorption (2008)	H
Krebserzeugende Wirkung	–
Synonyma	2-Methoxyessigsäure Methoxyglykolsäure Methoxyethansäure

Methoxyessigsäure wurde als Desinfektionsmittel und als Reiniger zur Entkalkung von Oberflächen eingesetzt. Aufgrund ihrer reproduktionstoxischen Wirkung wurde die Methoxyessigsäure in die Liste der SVHC-Substanzen (substances of very high concern) der ECHA aufgenommen (ECHA 2012).

Im Jahr 1998 wurde von der Kommission für Methoxyessigsäure in Analogie zu 2-Methoxyethanol eine Maximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK-Wert) von 5 ml Methoxyessigsäure/m³ (19 mg/m³) abgeleitet (Greim 2000), die im Jahr 2008 ebenfalls in Analogie zu 2-Methoxyethanol auf 1 ml Methoxyessigsäure/m³ (3,7 mg/m³) abgesenkt wurde (Hartwig 2009 b). Während beim MAK-Wert von 5 ml Methoxyessigsäure/m³ (19 mg/m³) von 1998 die akute Reizwirkung auf Atemwege und Schleimhäute als empfindlichster Endpunkt angesehen wurde, sind beim aktuell gültigen MAK-Wert von 1 ml Methoxyessigsäure/m³ (3,7 mg/m³) systemische Effekte nach chronischer Exposition für den Grenzwert relevant. Ein Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert (BAT-Wert) für Methoxyessigsäure wurde zunächst nicht abgeleitet.

Allgemeiner Wirkungscharakter und Toxikokinetik

Methoxyessigsäure ist sowohl lokal als auch systemisch wirksam. Die Substanz wirkt in hoher Konzentration an der Haut ätzend. In Inhalationsstudien an der Ratte und der Maus erwies sich die Methoxyessigsäure als schleimhautreizend und wirkte degenerativ auf das olfaktorische Epithel. Systemisch sind hämatotoxische und reproduktionstoxische Wirkungen die kritischen Effekte. Darüber hinaus ist die embryotoxische Wirkung der Methoxyessigsäure von Bedeutung (Hartwig 2009 a; Hartwig und MAK Commission 2016).

Der MAK-Wert für Methoxyessigsäure wurde 2008 in Analogie zum besser untersuchten 2-Methoxyethanol festgesetzt, da Methoxyessigsäure der Hauptmetabolit des 2-Methoxyethanols ist, der für dessen hämatotoxische und reproduktionstoxische Effekte verantwortlich ist.

Methoxyessigsäure wird nach oraler Applikation schnell resorbiert. Für Affen beträgt die mittlere Plasmahalbwertszeit 24 Stunden. Von Mäusen wurden innerhalb von 24 Stunden nach oraler Gabe 2,2 % als CO₂ abgeatmet und 70 % im Urin ausgeschieden, davon 35 % unverändert und 22 % als Glycinkonjugat der Methoxyessigsäure (Greim 1998).

Daten zur Toxikokinetik der Methoxyessigsäure am Menschen liegen nur nach Exposition mit 2-Methoxyethanol bzw. 2-Methoxyethylacetat vor. Dabei ist die Eliminationshalbwertszeit von Methoxyessigsäure beim Menschen mit 77 Stunden wesentlich länger als bei (trächtigen) Ratten mit 12 bzw. bei Affen mit 19 Stunden (Hartwig 2009 a). Die Erfahrungen an beruflich exponierten Personen zeigen ferner, dass Methoxyessigsäure nur unverändert und nicht konjugiert im menschlichen Urin ausgeschieden wird (Käfferlein 2009).

Untersuchungsmethoden

Für die Bestimmung von Methoxyessigsäure sowie weiterer Alkoxy-carbonsäuren in Urin steht eine von der Kommission geprüfte Methode unter Verwendung der GC-MS-Technik zur Verfügung (Göen et al. 2006).

Hintergrundbelastung

Zur Ausscheidung von Methoxyessigsäure im Urin von Personen der deutschen Allgemeinbevölkerung ohne beruflichen Umgang mit Methoxyessigsäure oder Methoxyessigsäure-bildenden Glykolethern liegt eine Studie von Fromme et al. (2013) vor. In den Urinproben von 44 Probanden aus Süddeutschland (31 Frauen und 13 Männer) wurde bei einer Nachweisgrenze (NWG) von 0,01 mg/l in jeder Probe Methoxyessigsäure nachgewiesen. Dabei wurde ein Median von 0,11 mg/l bzw. 0,15 mg/g Kreatinin und ein 95. Perzentil von 0,30 mg/l bzw. 0,38 mg/g Kreatinin ermittelt. Die hier festgestellte Belastungshöhe stimmt sehr gut mit den Daten einer größeren Bevölkerungsstudie aus Frankreich überein (Garlantézec et al. 2012; Labat et al. 2008: 451 schwangere Frauen; 28,8% < NWG (0,05 mg/l); geometrischer Mittelwert der Werte \geq NWG: 0,11 mg/l, 75. Perzentil: 0,06 mg/l; Maximum: 2,97 mg/l).

Evaluierung des BAT-Wertes

Für Methoxyessigsäure liegen keine Erfahrungen am Arbeitsplatz vor, insbesondere keine epidemiologischen Studien, die für die direkte Ableitung eines BAT-Wertes verwendet werden könnten. Da Methoxyessigsäure der Hauptmetabolit von 2-Methoxyethanol ist, der auch für die hämatotoxischen und reproduktionstoxischen Effekte dieser Substanz verantwortlich ist, und weil dieser Stoff arbeitsmedizinisch und epidemiologisch deutlich besser untersucht ist, erfolgt die Ableitung des BAT-Wertes für Methoxyessigsäure basierend auf den Daten für 2-Methoxyethanol.

Für 2-Methoxyethanol wurde im Jahr 2008 aus einer arbeitsmedizinischen Studie, in der hämatotoxische Effekte bei Beschäftigten direkt den Gehalten von Methoxyessigsäure in den Urinproben der Exponierten gegenübergestellt wurden, ein BAT-Wert in Höhe von 15 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin abgeleitet (Käfferlein 2009). Dieser BAT-Wert wurde im Jahr 2023 nach Prüfung der aktuell vorliegenden Datenlage, insbesondere auch mit Blick auf die reproduktionstoxische Wirkung, bestätigt (Göen et al. 2024). Da die Ableitung des BAT-Wertes direkt aus dem Zusammenhang zwischen systemischen Effekten und innerer Belastung mit Methoxyessigsäure erfolgte, kann dieser Wert für die Beurteilung beruflicher Belastungen mit Methoxyessigsäure übernommen werden.

Demzufolge wird der

BAT-Wert für Methoxyessigsäure auf 15 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin

festgelegt.

Für den Metaboliten Methoxyessigsäure wird für den Menschen eine Eliminationshalbwertszeit von 77 Stunden angegeben (errechnet aus der Bestimmung von Methoxyessigsäure im Urin nach inhalativer Exposition gegen 16 mg 2-Methoxyethanol/m³) (Groeseneken et al. 1989). Aufgrund der langen Halbwertszeit von Methoxyessigsäure ist mit einer Akkumulation zu rechnen (SCOEL 2006). Die Probenahme sollte daher am Schichtende am Ende der Arbeitswoche nach mindestens 2-wöchiger Exposition erfolgen.

Die Methoxyessigsäure wirkt entwicklungstoxisch. Nach vorliegenden Daten und toxikokinetischen Berechnungen ist bis zu einer Urinkonzentration von 2,5 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin eine fruchtschädigende Wirkung nicht anzunehmen. Daher gilt für den BAT-Wert die Schwangerschaftsgruppe B und als Voraussetzung für Gruppe C eine Urinkonzentration von 2,5 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin (Michaelsen et al. 2024).

Interpretation

Der BAT-Wert bezieht sich auf normal konzentrierten Urin, bei dem der Kreatiningehalt im Bereich von 0,3 bis 3 g/l liegen sollte (Bader und Ochsmann 2010). In der Regel empfiehlt sich bei Urinproben außerhalb der oben genannten Grenzen die Wiederholung der Messung beim normal hydrierten Probanden.

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

- Bader M, Ochsmann E (2010) Addendum zu Kreatinin als Bezugsgröße für Stoffkonzentrationen im Urin. 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). 17. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bbgeneral05d0017>
- ECHA (European Chemicals Agency) (2012) Member state committee support document for identification of methoxyacetic acid (MAA) as a substance of very high concern because of its CMR properties. 210-894-6. ECHA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/0be0390a-a33a-d8f0-7aa5-5fee34def20>, abgerufen am 02 Feb 2024
- Fromme H, Nitschke L, Boehmer S, Kiranoglu M, Göen T, for the HBMnet (2013) Exposure of German residents to ethylene and propylene glycol ethers in general and after cleaning scenarios. *Chemosphere* 90(11): 2714–2721. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.11.051>
- Garlantéec R, Multigner L, Labat L, Bonvallet N, Pulkkinen J, Dananché B, Monfort C, Rouget F, Cordier S (2012) Urinary biomarkers of exposure to glycol ethers and chlorinated solvents during pregnancy: determinants of exposure and comparison with indirect methods of exposure assessment. *Occup Environ Med* 69(1): 62–70. <https://doi.org/10.1136/oem.2010.062315>
- Göen T, Bader M, Müller G (2006) Alkoxy-carbonsäuren im Urin als Metabolite von Glykolethern mit primärer Alkoholgruppe. In: Angerer J, Greim H, Hrsg. Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2: Analysen in biologischem Material. 17. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi62545d0017>
- Göen T, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission (2024) 2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat – Addendum: Reevaluierung des BAT-Wertes. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf 9(1): Doc016. https://doi.org/10.34865/bb10986d9_1ad
- Greim H, Hrsg (1998) Methoxyessigsäure. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 27. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb62545d0027>
- Greim H, Hrsg (2000) Methoxyessigsäure. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 30. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb62545d0030>
- Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, Van Vlem E (1989) Experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *Int Arch Occup Environ Health* 61(4): 243–247. <https://doi.org/10.1007/BF00381421>
- Hartwig A, Hrsg (2009 a) 2-Methoxyethanol. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 47. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10986d0047>
- Hartwig A, Hrsg (2009 b) Methoxyessigsäure. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 47. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb62545d0047>
- Hartwig A, MAK Commission (2016) Methoxyessigsäure. MAK Value Documentation in German language. MAK Collect Occup Health Saf 1(2): 1053–1055. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb62545d0060>
- Käfferlein H (2009) 2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat. 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). 16. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb10986d0016>
- Labat L, Humbert L, Dehon B, Multigner L, Garlantéec R, Nisse C, Lhermitte M (2008) Dosage des métabolites urinaires des éthers de glycol par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse [Determination of urinary metabolites of glycol ethers by gas chromatography mass spectrometry]. *Ann Toxicol Anal* 20(4): 227–232. <https://doi.org/10.1051/ata/2009036>
- Michaelsen S, Bartsch R, Brinkmann B, Schriever-Schwemmer G, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission (2024) 2-Methoxyethanol, 2-Methoxyethylacetat, Methoxyessigsäure, Diethylenglykoldimethylether, Diethylenglykolmonomethylether – Addendum: Evaluierung einer

Schwangerschaftsgruppe zu den BAT-Werten mit dem Parameter Methoxyessigsäure. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf 9(1): Doc017. https://doi.org/10.34865/bb62545d9_1ad

SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) (2006) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-methoxyethanol and 2-methoxyethyl acetate. SCOEL/SUM/120. Brussels: European Commission. <https://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3865&langId=en>, abgerufen am 13 Jul 2022