



Institut für Prävention und Arbeitsmedizin
der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
Institut der Ruhr-Universität Bochum

Kommission für Biological Exposure Indices (BEI) der ACGIH – Aktuelle Entwicklungen und Ausblick

Käfferlein HU

Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA)

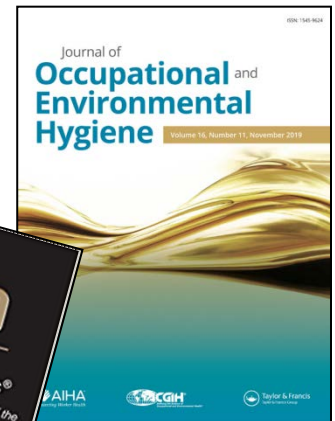
10. Workshop Biomonitoring in der Praxis

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)

04. Dezember 2019

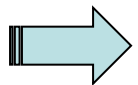


- 1938 gegründete Organisation zur Förderung des Arbeitsschutzes und Arbeitssicherheit („National Conference of Governmental Industrial Hygienists“)
- 24 US Staaten, 3 Städte
 - U.S. Public Health Service
 - U.S. Bureau of Mines
- 1946: Namensänderung auf „American Conference of Governmental Industrial Hygienists“
- Ausdehnung auf alle Fachleute und Mitarbeiter (weltweit) aus den Bereichen Arbeitshygiene, Arbeitssicherheit, Gesundheitsschutz und Umwelt
- Journal of Occupational and Environmental Hygiene (JOEH)
- Aktuell: 9 Ausschüsse, *u.a.* für
 - Landwirtschaft, Bioaerosole, Kleinunternehmen, *etc.*
 - Luftgrenzwerte (TLV[®]),
 - **Biologische Expositionswerte (BEI[®])**,
 - Physikalische Grenzwerte



Was sind BEI[®]-Werte?

- BEIs[®] sind Beurteilungswerte zur Aus- und Bewertung von Ergebnissen des Humanbiomonitorings
- Konzentration eines Gefahrstoffes oder dessen Metaboliten in biologischen Material (z.B. Blut, Urin), unterhalb dessen bei nahezu allen Arbeitnehmern keine negativen gesundheitlichen Auswirkungen beobachtbar sind.
- Berücksichtigung zusätzlicher Aufnahmewege (inhalativ, dermal und/or oral)
- BEI-Werte
 - gelten für eine Arbeitsplatzexposition über die gesamte Lebensarbeitszeit
 - betrachten den empfindlichsten (und zumeist organspezifischen) Endpunkt einer gesundheitlichen Auswirkung
 - gelten für spezifische Probenahmezeitpunkte sowie Probenahme- und -analysebedingungen



Hohe bis sehr hohe Ähnlichkeiten mit BAT-Werten der DFG

BEI[®]- (ACGIH) und BAT- (DFG) Werte

(Grundsätzliche) Gemeinsamkeiten und (feine) Unterschiede

- **Wissenschaftlich** abgeleitete Beurteilungswerte zur Bewertung von **gesundheitlichen** Gefährdungen und Risiken am Arbeitsplatz
- *Keine* Rechtsverbindlichkeit
- Veröffentlichung der entsprechenden wissenschaftlichen Begründungen

BEI [®] (ACGIH)	BAT (DFG)
Finanzierung über Mitgliedsbeiträge	Finanzierung durch den Steuerzahler
Begründungen erhältlich gegen Bezahlung	Begründungen frei verfügbar (Wiley VCH)
Keine Verbindung zum (staatlichen) US-System (z.B. U.S. OSHA)	Verbindung in das staatliche (deutsche) System (<i>u.a.</i> AGS/BMAS)
Weltweiter Einfluss (<i>u.a.</i> teilweise staatliche Übernahme der Werte in Latein-/Südamerika, im Austral-Pazifischen Raum sowie Afrika)	Einfluss größtenteils beschränkt auf Europa

Wie werden BEI[®]-Werte abgeleitet?

Gesundheits- bzw. risikobasierte BEI[®]-Werte

Auswertung von Studien zum Zusammenhang zwischen

- gemessenen Gefahrstoffkonzentrationen in biologischen Material sowie beobachteten gesundheitlichen Auswirkungen beim Menschen („**direkte Variante**“)
- gesundheitsbezogenen Grenzwert in der Arbeitsplatzluft (TLV[®]-Wert) sowie gemessener Konzentrationen in biologischen Material („**indirekte Variante**“)

Populationsbezogene BEI[®]-Werte („POPs“)

- Hintergrundwert in der Allgemeinbevölkerung (u.a. 95. Perzentil der US-Allgemeinbevölkerung [NHANES] oder sonstige Daten)
- Kein gesundheitsbasierter Wert, sondern statistisches Beurteilungskriterium

Spezielle Angaben und Kennzeichnungen

Chemical [CAS No.] (Documentation)	Determinant	Sampling Time	BEI®	Notation
<p>„<u>N</u>on <u>s</u>pecific“, <i>d.h.</i> der Biomarker ist nicht spezifisch für die Substanz und kann auch nach Exposition gegenüber anderen Gefahrstoffen beobachtet werden</p>				
* ETHYLENE OXIDE [75-21-8]	N-(2-hydroxyethyl)-S-(2-hydroxyethyl)mercapturic acid (HEMA) in urine	End of shift	5 µg HEMA/g creatinine	Ns Pop Ns
<p>„<u>P</u>opulation-based value“, <i>d.h.</i> Hintergrundwert in der Allgemeinbevölkerung, kein gesundheitsbasierter Wert, sondern statistisches Beurteilungskriterium</p>				
* N-ETHYL-2-5-Hydroxy-1,4-dithiolane-3-carboxamide		End of shift		Nq
<p>„<u>N</u>on-<u>q</u>uantitative“, <i>d.h.</i> ein Biomonitoring kann mit diesem Biomarker durchgeführt werden, aber die Datenlage war nicht ausreichend, einen exakten BEI® abzuleiten</p>				
FLUORIDES (2011)	Fluoride in urine	Prior to shift	2 mg/L	B, Ns
	Fluoride in urine	End of shift	3 mg/L	B, Ns
FURFURAL [98-01-1] (2006)	Furoic acid in urine*			S
<p>„<u>B</u>ackground“, <i>d.h.</i> der BEI®-Wert liegt nahe am Bereich der Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung, was bei der Interpretation zu berücksichtigen ist</p>				
1,6-HEXAMETHYLENE DIISOCYANATE	1,6-Hexamethylene diamine in urine	End of shift	15 µg/g creatinine	Ns
* n-HEXANE [110-54-3] (2018)	2,5-Hexanedione in urine**	End of shift	0.5 mg/L	—
LEAD AND INORGANIC COMPOUNDS [7439-92-1] (2016)	Lead in blood	Not critical	200 µg/L	—

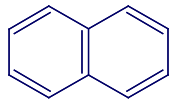
Note: Persons applying this BEI® are encouraged to counsel female workers of child-bearing age about the risk of delivering a child with a PbB over the current CDC reference value. (CDC: Guidelines for the identification and management of lead exposure in pregnant and lactating women, 2010.)

Spezielle Angaben und Kennzeichnungen

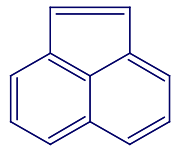
ADOPTED BIOLOGICAL EXPOSURE DETERMINANTS				
Chemical [CAS No.] (Documentation date)	Determinant	Sampling Time	BEI®	Notation
ACETONE [67-64-1] (2014)	Acetone in urine			
<p>„Semi-quantitative“, d.h. die derzeitigen analytischen Verfahren lassen größtenteils nur semiquantitative Angaben zu und sollten eher als ein „Screening-Verfahren“ genutzt werden</p>				
ANILINE [62-53-3] (2003)	Aniline in urine*	End of shift	—	Nq
	Aniline released from hemoglobin in blood	End of shift	—	Nq
	p-Aminophenol in urine*	End of shift	50 mg/L	B, Ns, Sq
ARSENIC, ELEMENTAL [7440-38-2] AND SOLUBLE INORGANIC COMPOUNDS (e.g. arsenite, arsenate)	Inorganic arsenic plus metabolites in urine	End of shift	50 µg/L	B
<p>* „Notice of Intended Changes“, d.h. der Biomarker wurde überarbeitet und befindet sich derzeit in der öffentlichen Kommentierungsphase</p>				
BENZENE [71-43-2] (1999)	S-Phenylmercapturic acid in urine	End of shift	25 µg/g creatinine	B
	t,t-Muconic acid in urine	End of shift	500 µg/g creatinine	B
1,3-BUTADIENE [106-99-0] (2005)	1,2-Dihydroxy-4-(N-acetylcysteinyl)-butane in urine	End of shift	2.5 mg/L	B, Sq
	Mixture of N-1- and N-2-(hydroxybutenyl)valine hemoglobin (Hb) adducts in blood	Not critical	2.5 pmol/g Hb	Sq

Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe

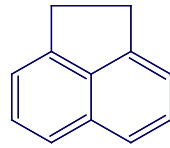
2016
KANZEROGENITÄT



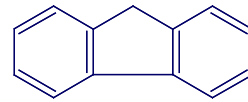
Naphthalin



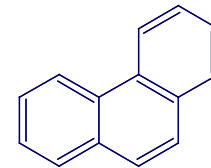
Acenaphthylen



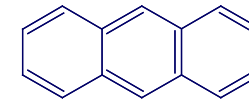
Acenaphthen



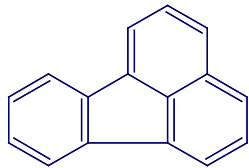
Fluoren



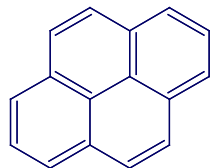
Phenanthren



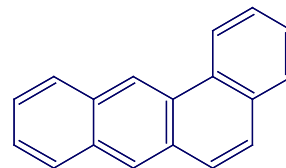
Anthracen



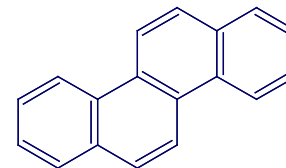
Fluoranthen



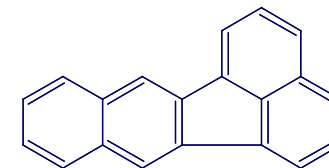
Pyren



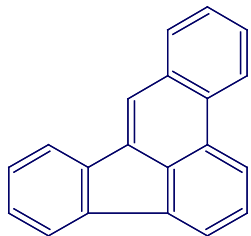
Benz[a]anthracen



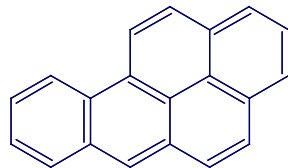
Chrysen



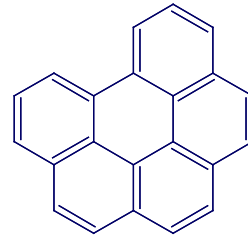
Benzo[k]fluoranthen



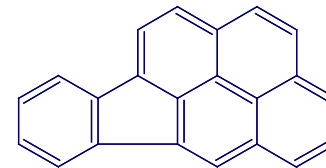
Benzo[b]fluoranthen



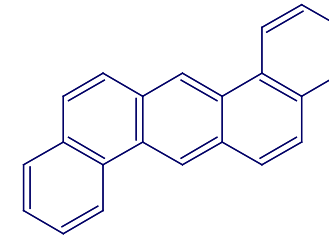
Benzo[a]pyren



Benzo[ghi]perylen

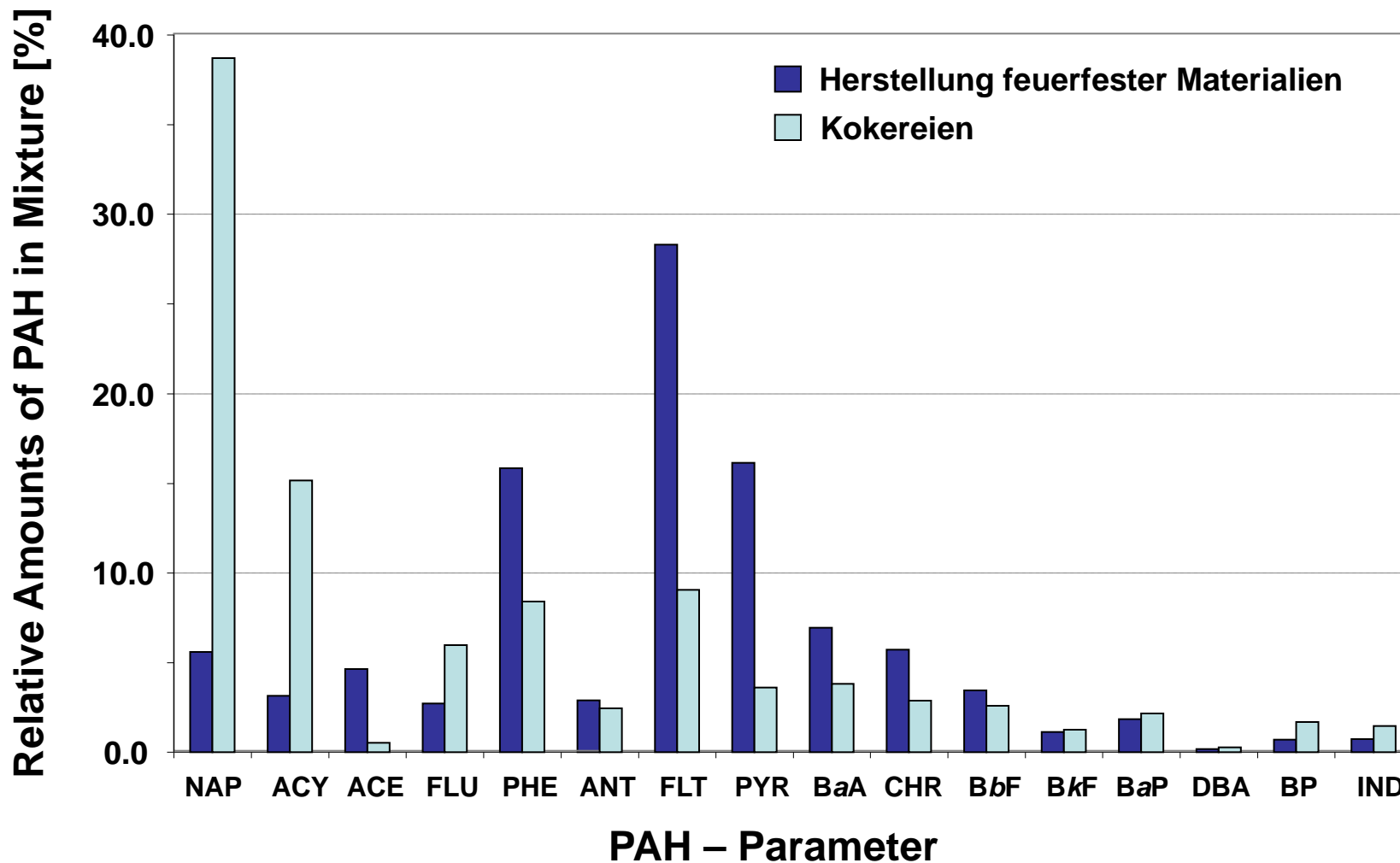


Indeno[1,2,3-c,d]pyren

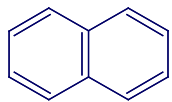


Dibenzo[a,h]anthracen

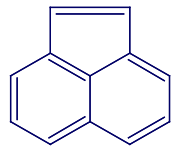
Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe



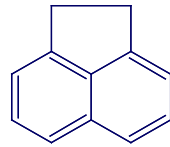
Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe



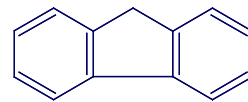
Naphthalin



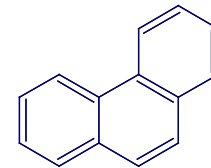
Acenaphthylen



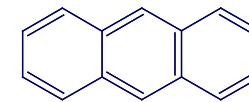
Acenaphthen



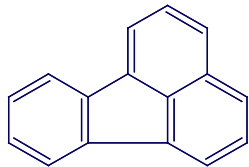
Fluoren



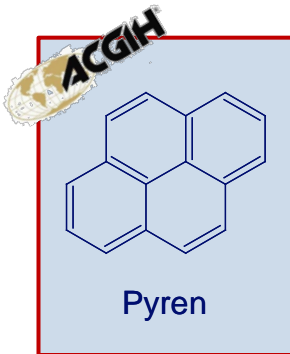
Phenanthren



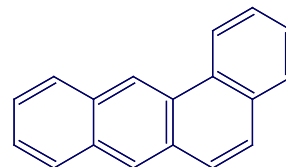
Anthracen



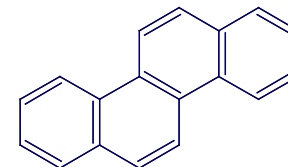
Fluoranthen



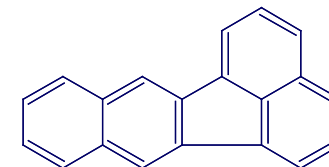
Pyren



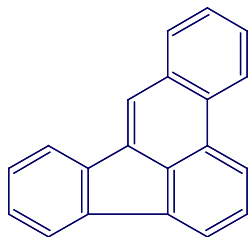
Benz[a]anthracen



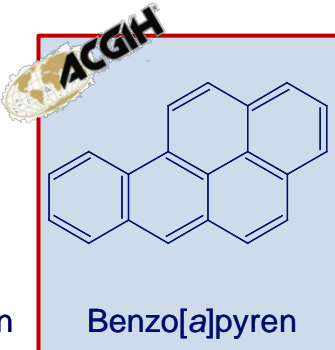
Chrysen



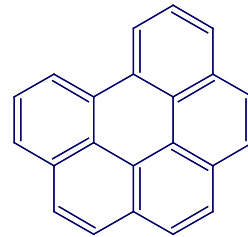
Benzo[k]fluoranthen



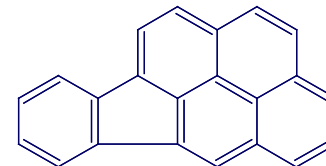
Benzo[b]fluoranthen



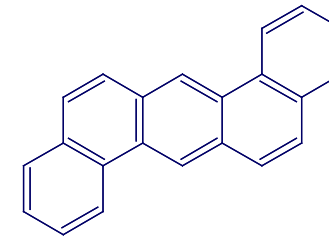
Benzo[a]pyren



Benzo[ghi]perylen



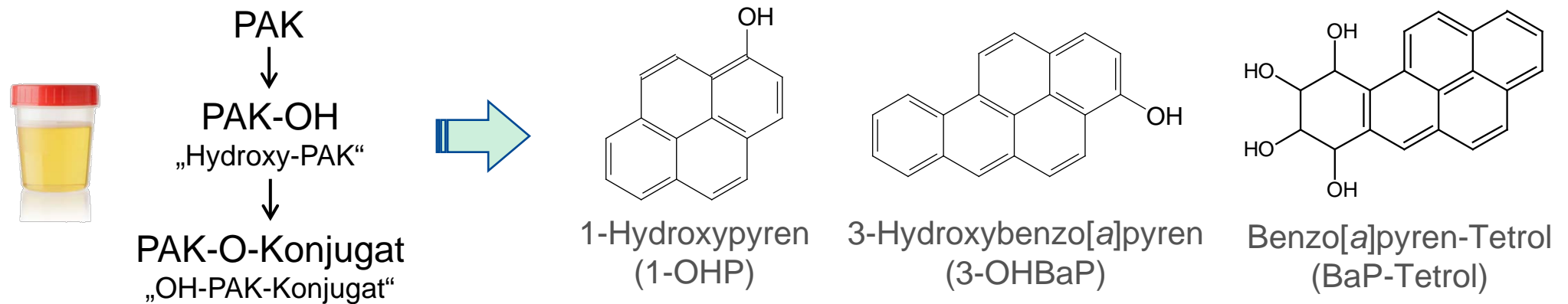
Indeno[1,2,3-c,d]pyren



Dibenzo[a,h]anthracen

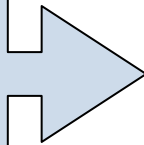
Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe

Biomarker für Pyren und Benzo[a]pyren



Aufnahme und Ausscheidung

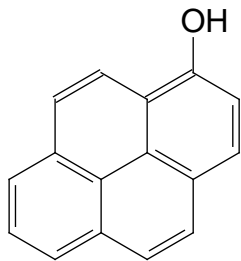
Aufnahme am Arbeitsplatz oftmals über die Haut
 Ausscheidungsverhalten im Urin mehrphasig und teilweise verzögert aufgrund dermalen Aufnahme



Probenahmezeitpunkt
 Ende der Schicht
 am Ende der Arbeitswoche

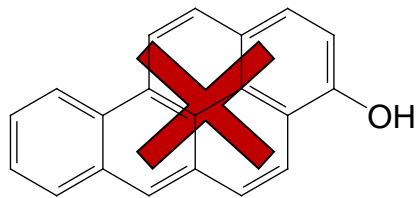
Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe

Analyseverfahren & Datenlage



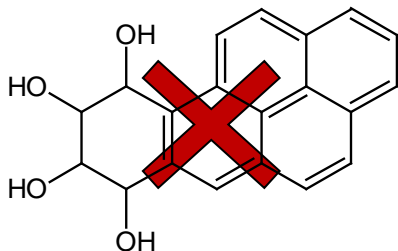
1-Hydroxypyren
(**gute** Datenlage)

- Vielzahl analytischer Verfahren (aufbauend auf Jongeneelen *et al.* 1987)
- Weit verbreitet in der Anwendung
- Externe Qualitätssicherung (QS) vorhanden



3-Hydroxybenzo[a]pyren
Benzo[a]pyren-Tetrol
(**schlechte** Datenlage)

- Lediglich zwei ausreichend sensitive Verfahren (Simon *et al.* 2000, Barbeau *et al.* 2011)
- Außerhalb o.g. Laboratorien keine weite Verbreitung
- Keine Erfahrung mit externer QS



Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe

Studien zur Dosis (1-OHP i. Urin) – Effektbeziehung (Genotoxizität)

Industrie	N ^a	Pyr/B[a]P ^b	Endpunkt	NOAEL ^c	LOAEL ^d	Literatur
Kokerei GE-Produktion	149	4,5 1,5	Schwesterchromatid- Austauschraten (SCE)	3,8 µg/L		Buchet <i>et al.</i> 1995
Kokerei	29	2,2	DNA-Einzelstrangbrüche DNA-Proteinvernetzung		3,0 g/L	Popp <i>et al.</i> 1997
Kokerei	35	k.A.	DNA-Einzelstrangbrüche DNA-Proteinvernetzung	2,4 µg/L		Van Delft <i>et al.</i> 2001
Kokerei	50	k.A.	SCE-Raten	2,7 µg/L		Siwinska <i>et al.</i> 2004
Kokerei	49	k.A.	Mikrokernraten B[a]P-DNA-Addukte	8,3 µg/L		Pavanello <i>et al.</i> 2008
Kokerei	141	k.A.	Mikrokernraten	9,5 µg/L		Duan <i>et al.</i> 2009
Kokerei	36	k.A.	Oxidative DNA-Addukte	7,6 µg/L		Ngyen <i>et al.</i> 2014
Kokerei	32	k.A.	PAH-DNA-Addukte	1,0 µg/L		Talaska <i>et al.</i> 2014
Al-Produktion	43	3,7	PAH-DNA-Addukte		14,6 µg/L	Van Schooten <i>et al.</i> 1995
Al-Produktion	98	2,8	PAH-DNA-Addukte	11,6 µg/L		Carstensen <i>et al.</i> 1999

^a Probenanzahl; ^b Verhältnis Pyren/Benzo[a]pyren; ^c No observed adverse effect level; ^d Lowest observed adverse effect level

Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe

Ergebnis & Interpretation

RECOMMENDED BEI[®]

Determinant	Sampling Time	BEI [®]	Notation
1-Hydroxypyrene (1-H [○] P) [*] in urine	End of shift at end of workweek	2.5 µg/L ^{**}	Background (B [○])
3-Hydroxybenzo(a)pyrene (3-HBA [○] P) [*] in urine	End of shift at end of workweek	—	Nonquantitative (Nq)

*With hydrolysis

**Adjusted for the Pyrene to Benzo(a)pyrene ratio of the PAH mixture to which workers are exposed

$$\text{Adjustierter Wert} = \frac{2,5 \mu\text{g 10HP}}{\text{Liter}} * \left[\frac{\left(\frac{\text{Pyren}}{\text{B[a]P}} \right)}{2,5} \right]$$

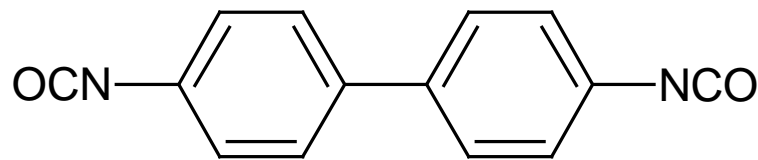
Zum Vergleich Allgemeinbevölkerung in Deutschland:

- 95. Perzentil (Nichtraucher): 0,5 µg/L
- 95. Perzentil (Raucher): ~1,0 µg/L

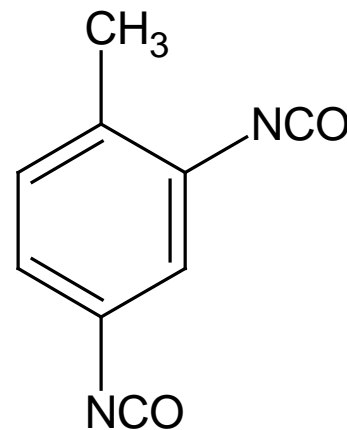
- Verhältnis Pyren / B[a]P in der Mehrzahl der Studien (u.a. IARC 1985)

Diisocyanate

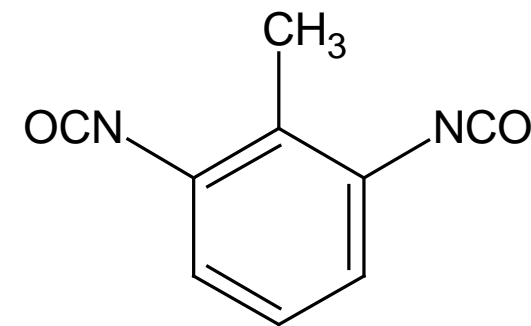
2016
BERUFLICHES ASTHMA



4,4'-Methyldiphenyldiisocyanat



2,4-Toluyldiisocyanat

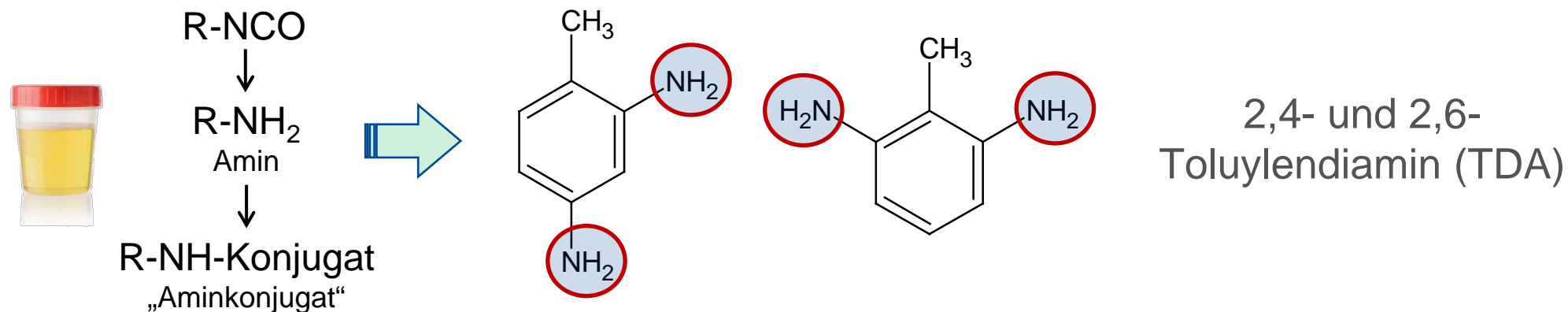


2,6-Toluyldiisocyanat

- Weitere aromatische Diisocyanate: zusätzliche Isomere des MDI, Naphthyl-1,5-diisocyanat (und dessen Isomere), Methylvarianten des MDI
- Aliphatische Diisocyanate: Hexamethylen-1,6-diisocyanat (1,6-HDI) (weitere Isomere bzw. kürzerkettige Varianten?), Isophorondiisocyanat (IPDI), Lysindiisocyanat (LDI)

Diisocyanate

Biomarker für Diisocyanate



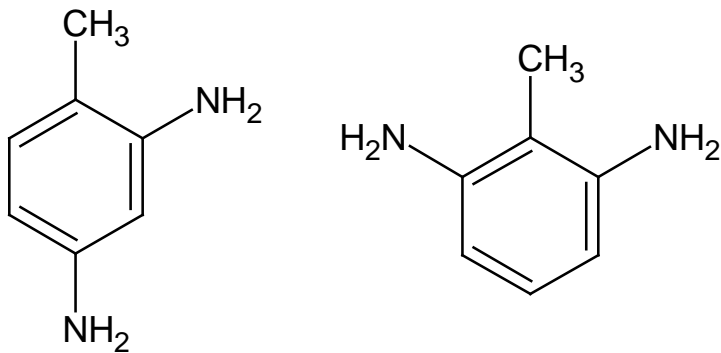
Aufnahme und Ausscheidung von 2,4- und 2,6-TDA

Aufnahme am Arbeitsplatz durch Inhalation
 (evtl. auch Haut?)
 Ausscheidungsverhalten im Urin biphasig
 (Halbwertszeit 1. Phase : ~1-2 Stunden)

Probenahmezeitpunkt
 Ende der Schicht

Diisocyanate

Analyseverfahren & Datenlage



2,4- und 2,6-Toluyldiamin
(**gute Datenlage**)

- Vielzahl analytischer Verfahren (aufbauend auf Nony & Bowman **1980**)
- Weit verbreitet in der Anwendung
- Externe Qualitätssicherung (QS) vorhanden
- Erfassung der Summe aus 2,4-/2,6-TDA (Σ TDA)
- Kreatinin-adjustierte Werte ($\mu\text{g/g}$ Kreatinin)

Hintergrundwerte in der Allgemeinbevölkerung

- Nicht beruflich exponierte Personen: $\leq 0,2 \mu\text{g/L}$ ($< 200 \text{ ng/L}$) (Sennbro *et al.* **2005**)
- Keine Referenzwerte in D

Diisocyanate

Studien zum Zusammenhang zwischen TDI in der Luft und \sum TDA i. Urin

➤ Aktueller TLV[®]-Wert der ACGIH: 1 ppb (7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, einatembare Fraktion)

Industrie	N ^a	Korrelation ^c	r ^d	BEI [®] @ TLV [®]	Literatur
Lackierarbeiten	16	2,4-TDI: $y = 3,2x + 0,4$ 2,6-TDI: $y = 6,6x - 1,5$	0,90 0,64	4,4 $\mu\text{g}/\text{g}$	Sakai <i>et al.</i> 2005
Schaum-, Laminier- und Klebearbeiten	84 (2,4-TDI) 91 (2,6-TDI)	0,4 ppb \equiv 6 $\mu\text{g}/\text{g}$ (median) 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \equiv$ 1,6 $\mu\text{g}/\text{g}$	\sim 0,80	15,0 $\mu\text{g}/\text{g}$ 11,2 $\mu\text{g}/\text{g}$	Sennbro <i>et al.</i> 2005
Klebe-/sonstige PU-Arbeiten	6	0,25 ppb \equiv 0,49 $\mu\text{g}/\text{g}$	k.A.	2,0 $\mu\text{g}/\text{g}$	Rosenberg <i>et al.</i> 2002
PU-Herstellung	14	$y = 9,7x - 5,3$	0,63	4,5 $\mu\text{g}/\text{g}$	Kaaria <i>et al.</i> 2001
PU-Herstellung und -Verwendung	9	$\log(y) = 0,58 \log(x) + 0,33$	0,91	3,4 $\mu\text{g}/\text{g}$	Maître <i>et al.</i> 1993

^a Probenanzahl; ^b Verhältnis 2,4-/2,6-TDA am Arbeitsplatz; ^c Korrelation Luft vs. Urin (Nachschicht); ^d Korrelationskoeffizient

Diisocyanate

Ergebnis & Interpretation

RECOMMENDED BEI[®]

Determinant	Sampling Time	BEI [®]	Notation
Toluene diamine in urine ^{*, **}	End of shift	5 µg/g creatinine	Ns

*with hydrolysis

**sum of 2,4- and 2,6-isomers

- „Non-specific“, da die gleichen Biomarker auch nach Exposition gegenüber den aromatischen Aminen beobachtet werden können (insbesondere bei der Herstellung von Diisocyanaten)
- Keine „B“-Kennzeichnung (>Faktor 10 von potentiellen Hintergrundexpositionen entfernt)

ACGIH

- Mitgliedschaft: US\$ 200 („Voting Member“)
US\$ 30 („Student Voting Member“)
- Online-Zugang zum *J. Occup. Environ. Med.*
- Jährliches TLV®/BEI®-Booklet
- Jeweils aktuelle Version der Begründungs-Dokumente zu den TLV®- und BEI®-Werten (derzeit 7th Edition)
- 20% Rabatt auf Webinars & ACGIH-Publikationen (u.a. Casarett & Doull's Toxicology)
- WWW: <http://www.acgih.org>

