



Expositions-Biomarker für UV-Filter

Expositionsabschätzung für Octocrylen und 2-Ethylhexylsalicylat (EHS) durch neu entwickelte Biomarker

Daniel Bury, Tobias Weiß, Thomas Brüning, Holger M. Koch

Damit Sonnenschutzmittel vor UV-Strahlung schützen können, enthalten sie UV-Filter. Diese können in den Körper aufgenommen werden. Unklar ist, welche gesundheitlichen Gefährdungen mit einer solchen Aufnahme verbunden sein können. Im IPA wurden Humanbiomonitoring-Methoden entwickelt, die anhand von stoffspezifischen Biomarkern eine Abschätzung der aufgenommenen Mengen der UV-Filter Octocrylen und 2-Ethylhexylsalicylat erlauben.

Sonnenschutzmittel können von Beschäftigten bei Tätigkeiten im Freien angewendet werden, um Gefahren durch den UV-Anteil der Sonnenstrahlung zu minimieren. Der UV-Schutz in Sonnenschutzmitteln wird unter anderem durch den Einsatz organischer UV-Filter erzielt. Für einige dieser UV-Filter besteht aber der Verdacht, allergische Reaktionen hervorzurufen oder hormonartig zu wirken (z. B. Gilbert et al. 2013). So gibt es zum Beispiel für die beiden weltweit eingesetzten UV-Filter 2-Ethylhexylsalicylat (EHS) und Octocrylen (2-Ethylhexyl-2-cyano-3,3-diphenylacrylat) Hinweise aus *In-vitro*-Studien auf eine mögliche hormonelle Wirksamkeit (z. B. Kunz und Fent 2006). Für Octocrylen konnte dieser Verdacht im Tierversuch nicht bestätigt werden (European Chemicals Agency). Für EHS steht eine Stoffbewertung auf europäischer Ebene hinsichtlich möglicher hormonartiger Wirkungen noch

aus (European Chemicals Agency – CoRAP). Mehrere Studien berichten außerdem über photoallergische Kontaktdermatiden bei der Anwendung von Octocrylen (z. B. The European Multicentre Photopatch Test Study Taskforce 2012).

Humanbiomonitoring zur Risikobewertung von UV-Filtern

Eine objektive Risikobewertung des Einsatzes von UV-Filtern setzt die Kenntnis der Höhe der Belastung gegenüber diesen Stoffen voraus. Da die Exposition primär durch Anwendung von Sonnenschutzmitteln und anderen Kosmetika auf der Haut erfolgt, ist das Humanbiomonitoring für die Expositionserfassung organischer UV-Filter das Mittel der Wahl. Hierunter versteht man die direkte Messung der Konzentration eines Stoffes oder seiner Stoffwechselprodukte in einem geeigneten biologischen Material wie zum Beispiel-

Blut oder Urin. Der Einsatz des Humanbiomonitorings setzt voraus, dass sogenannte Biomarker, bei denen es sich in der Regel um Stoffwechselprodukte handelt, bekannt sind und analytische Verfahren existieren, um diese Biomarker in dem entsprechenden biologischen Material exakt und empfindlich messen zu können.

Humanbiomonitoring-Methode zum Nachweis weiterer UV-Filter

Im IPA-Journal 3/2018 wurde bereits über ein neu entwickeltes analytisches Verfahren zur Messung von drei Octocrylen-Biomarkern (CPAA, DOCCA und 5OH-OC) im Urin berichtet (Bury et al. 2018). Jetzt wurde ein weiteres im IPA entwickeltes Verfahren international veröffentlicht, das die empfindliche Messung von Stoffwechselprodukten von EHS als Biomarker in Urin erlaubt (Bury et al. 2019b). Spezifische Stoffwechselprodukte von EHS, die als Biomarker geeignet wären, waren bis dahin nicht beschrieben. Die Identifizierung solcher Stoffwechselprodukte erfolgte in gleicher Weise, wie beim Octocrylen: Probanden erhielten niedrige orale Dosen von EHS und gaben über den Zeitraum von zwei Tagen Urinproben ab. In den Urinproben konnten mittels eines Suspect-Screenings – also einem Analysenverfahren, bei dem gezielt nach vermuteten Stoffwechselprodukten gesucht wird – drei relevante EHS-Stoffwechselprodukte identifiziert werden (Abb. 1) (Bury et al. 2019c). Hierbei handelt es sich um die oxidierten Metaboliten 5-Hydroxy-2-ethylhexylsalicylat (5OH-EHS), 5-oxo-2-ethylhexylsalicylat (5oxo-EHS) und 5-Carboxy-2-ethylpentsalicylat (5cx-EPS). Da analytische Standards (Kalibrierstandards) nicht kommerziell erhältlich waren, wurden sie in chemischer Auftragssynthese hergestellt.

Einsatz der Biomarker für die Expositionsabschätzung

Die Bildung und Ausscheidung der Octocrylen- und EHS-Biomarker wurde in zwei separaten Studien mit je drei Probanden nach oraler Dosierung quantitativ untersucht (Bury et al. 2019d; Bury et al. 2019c). Die erhaltenen Toxikokinetikdaten bilden die Grundlage für eine robuste Expositionsabschätzung mittels Humanbiomonitoring. Maximalkonzentrationen der Biomarker im Urin wurden im Mittel drei Stunden (OC)

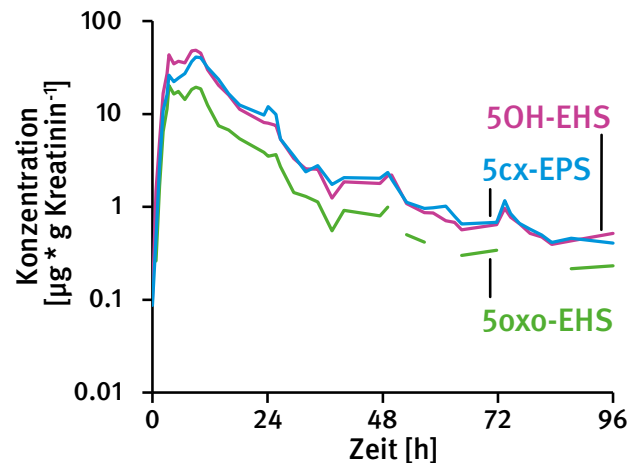


Abb. 2: Ausscheidung der EHS-Biomarker 5OH-EHS (magenta), 5cx-EPS (blau) und 5oxo-EHS (grün) über den Urin nach Auftragung einer Sonnencreme mit 5% EHS (Bekleidung: Badehose; Auftragung auf alle unbedeckten Hautpartien, ausgenommen Augen- und Mundpartie).

beziehungsweise zwei Stunden (EHS) nach oraler Dosierung gemessen. Die weitere Ausscheidung erfolgte mit einer zweiphasigen Kinetik. Octocrylen wird im Mittel der drei Probanden zu 45% in den Biomarker CPAA umgewandelt und mit dem Urin ausgeschieden. Weitere 0,13% werden als DOCCA und 0,008% als 5OH-OC über den Urin ausgeschieden. EHS wird zu 0,28% als 5OH-EHS, zu 0,24% als 5cx-EPS und zu 0,11% als 5oxo-EHS ausgeschieden. Durch die Kenntnis dieser Anteile (Konversionsfaktoren), ist letztlich eine Abschätzung der in den Körper aufgenommenen Mengen der beiden UV-Filter möglich.

In einer Pilot-Population (N=35) konnten sowohl für Octocrylen, als auch für EHS in über 90% der Urinproben Gehalte von mindestens einem der oben genannten Biomarker gemessen werden (Bury et al. 2018; Bury et al. 2019b). In den Urinproben von den elf Probanden, die in den vorangegangenen fünf Tagen Kosmetika mit UV-Schutz und/oder Sonnenschutzmittel angewendet hatten, wurden höhere

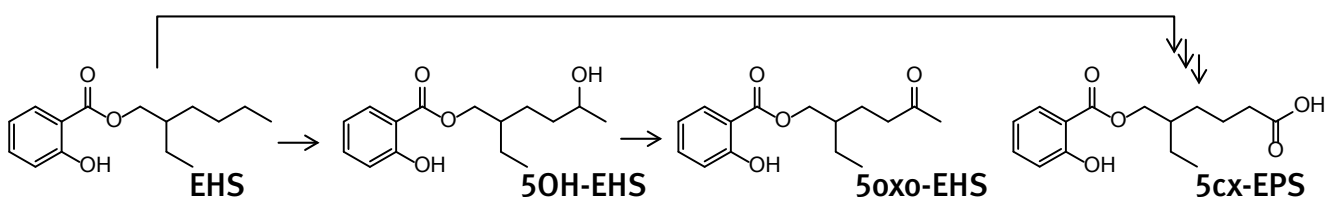


Abb. 1: Biomarker von 2-Ethylhexylsalicylat (EHS). Die gezeigten Stoffwechselprodukte liegen im Urin z. T. an Glucuronsäure gebunden vor.

Kurz gefasst

EHS-Biomarker-Gehalte gemessen, als bei den übrigen Probanden. Die höchsten Octocrylen-Biomarker-Gehalte fanden sich bei den drei Personen, die Sonnenschutzmittel angewendet hatten. Nach Anwendung einer Sonnencreme mit 2 % OC und 5 % EHS wurde außerdem ein deutlicher Anstieg der EHS-Biomarker-Konzentrationen im Urin gemessen (s. Abb. 2). Für Octocrylen wurde ein weniger deutlicher Anstieg der Biomarker-Konzentrationen ermittelt, was auf eine eher schlechte Hautgängigkeit von OC hindeutet. *In-vitro*-Studien zur Hautgängigkeit von Octocrylen legten dies bereits nahe (Potard et al. 2000).

Die ermittelten Konversionsfaktoren wurden angewendet, um auf Basis der Pilot-Population erstmals tägliche Aufnahmen abzuschätzen. Die höchsten pro Tag aufgenommenen Mengen lagen bei 74 µg Octocrylen pro kg Körpergewicht und 63 µg EHS pro kg Körpergewicht. Derzeit fehlen allerdings noch toxikologisch begründete Grenzwerte, wie zum Beispiel tolerierbare tägliche Aufnahmen – tolerable daily intake, um auf Basis solcher Daten eine Risikobewertung vorzunehmen.

Mit den im IPA entwickelten Methoden und ermittelten toxikokinetischen Daten stehen erstmals Werkzeuge zur Verfügung, um die Belastung gegenüber den UV-Filtern Octocrylen und 2-Ethylhexylsalicylat zu bestimmen.

Fazit

Mit der im IPA entwickelten Humanbiomonitoring-Methode steht jetzt auch für den UV-Filter 2-Ethylhexylsalicylat ein geeignetes Werkzeug für die Expositionserfassung zur Verfügung. Dieses Verfahren erlaubt es, das Ausmaß der inneren Belastungen mit 2-Ethylhexylsalicylat nach beruflicher oder privater Anwendung robust zu quantifizieren. Für die UV-Filter Octocrylen und 2-Ethylhexylsalicylat wurde außerdem die Bildung und Ausscheidung der analysierten Biomarker quantitativ untersucht. Die erhaltenen Daten erlauben die Abschätzung der in den Körper aufgenommenen UV-Filter-

- In Sonnenschutzmitteln eingesetzte organische UV-Filter stehen im Verdacht allergische Reaktionen hervorzurufen oder hormonartig zu wirken.
- Mit einer im IPA entwickelten Nachweismethode kann die Aufnahme von UV-Filtern in den Körper mit Hilfe des Humanbiomonitorings nachgewiesen werden.
- Dies stellt die Voraussetzung für die Abschätzung möglicher gesundheitlicher Risiken und damit entsprechender Handlungsempfehlungen dar.

mengen. Bei Vorliegen noch abzuleitender toxikologisch begründeter Grenzwerte wird damit eine quantitative Risikobewertung möglich sein, sodass Handlungsempfehlungen basierend auf einer Nutzen/Risiko-Abwägung gegeben werden können, die auch für die Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit von Bedeutung sein werden.

Hinweis

Ein detaillierterer Beitrag zu diesem Thema ist in der Zeitschrift „ASU Zeitschrift für medizinische Prävention“ erschienen (Bury et al. 2019a).

Die Autoren:

**Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Daniel Bury,
Dr. Holger Koch, Dr. Tobias Weiß**
IPA

INFO

Konversionsfaktor:

Der Anteil eines Stoffes, der in Form eines bestimmten Stoffwechselproduktes im Urin ausgeschieden wird

Tolerierbare tägliche Aufnahme/tolerable daily intake (TDI):

Die geschätzte Menge eines Stoffes, deren tägliche Aufnahme über die gesamte Lebensdauer als gesundheitlich unbedenklich gilt. Üblicherweise wird dieser Wert auf Basis von Tier-experimentellen Daten abgeleitet.

Literatur

- Bury D, Koch HM, Weiß T, Brüning T. Expositions-Biomarker für die UV-Filter Octocrylen und 2-Ethylhexylsalicylat ASU 2019a; 54, 662–665
- Bury D, Belov VN, Qi Y, Hayen H, Volmer DA, Brüning T, Koch HM. Determination of Urinary Metabolites of the Emerging UV Filter Octocrylene by Online-SPE-LC-MS/MS. *Anal Chem* 2018; 1: 944–951 DOI: 10.1021/acs.analchem.7b03996
- Bury D, Brüning T, Koch HM. Determination of Metabolites of the UV Filter 2-Ethylhexyl Salicylate in Human Urine by Online-SPE-LC-MS/MS. *J Chromat B* 2019b: 1110-1111, 59–66 DOI: 10.1016/j.jchromb.2019.02.014
- Bury D, Griem P, Wildemann T, Brüning T, Koch HM. Urinary Metabolites of the UV filter 2-Ethylhexyl Salicylate as Biomarkers of Exposure in Humans. *Toxicol Lett* 2019c; 309: 35-41 DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.04.001
- Bury D, Modick-Biermann H, Leibold E, Brüning T, Koch HM. Urinary metabolites of the UV filter Octocrylene in humans as biomarkers of exposure. *Arch Toxicol* 2019d; 93: 1227–1238 DOI: 10.1007/s00204-019-02408-7.
- European Chemicals Agency: ECHA disseminated dossier on octocrylene. Online verfügbar unter <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14858/7/5/2>; <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14858/7/9/2>; <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14858/7/9/2?documentUUID=38b5fcf8-c7aa-4eb9-89f5-d89e8a1c26bb>; <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14858/7/9/3>
- European Chemicals Agency – CoRAP: 2-Ethylhexyl salicylate – Substance evaluation – Community rolling action plan (CoRAP). Online verfügbar unter <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e1820e160c>, zuletzt geprüft am 06.12.2018
- Gilbert E, Pirot F, Bertholle V, Roussel L, Falson F, Padois K. Commonly used UV filter toxicity on biological functions: review of last decade studies. *Int J Cosmet Sci* 2013; 35: 208–219. DOI: 10.1111/ics.12030
- Kunz PY, Fent K. Multiple hormonal activities of UV filters and comparison of in vivo and in vitro estrogenic activity of ethyl-4-aminobenzoate in fish. *Aquat Toxicol* 2006; 79: 305–324. DOI: 10.1016/j.aquatox.2006.06.016
- Potard G, Laugel C, Schaefer H, Marty JP. The stripping technique. In vitro absorption and penetration of five UV filters on excised fresh human skin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2000; 13: 336–344. DOI: 10.1159/000029941
- The European Multicentre Photopatch Test Study Taskforce. A European multicentre photopatch test study. *Brit J Dermatol* 2012; 166: 1002–1009. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.10857.x