

Human-Biomonitoring für UV-Filter in Sonnenschutzmitteln

Risikobeurteilung durch neue Nachweismethode von Octocrylen-Stoffwechselprodukten



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

Zum Schutz vor UV-Strahlung bei beruflichen Tätigkeiten im Freien werden Sonnenschutzmittel angewendet. Hierdurch kann es zur Aufnahme der darin enthaltenen UV-Filter in den Körper kommen. Zur Beurteilung der mit einer Aufnahme dieser Stoffe möglicherweise einhergehenden Gefährdung muss die Höhe der inneren Belastung bekannt sein. Im IPA wurde jetzt eine neue Human-Biomonitoring-Methode zur Bestimmung der Belastung gegenüber dem UV-Filter Octocrylen entwickelt.

Tätigkeiten im Freien – berufliche wie private – sind mit Risiken durch Sonnenstrahlung verbunden, insbesondere durch den UV-Anteil, der zu Sonnenbrand, Hautalterung und Hautkrebs führen kann. Seit Januar 2015 kann eine bestimmte Form des weißen Hautkrebses (sog. aktinische Keratosen und Plattenepithelkarzinome) als Berufskrankheit (BK-Nr. 5103) in Folge beruflicher Tätigkeit im Freien und der damit verbundenen UV-Exposition anerkannt werden. Vor den Gefahren durch solare UV-Strahlung sollen Beschäftigte primär durch technische und organisatorische Maßnahmen und in zweiter Linie durch geeignete Kleidung bzw. persönliche Schutzausrüstung geschützt werden. Wird hierdurch kein ausreichender Schutz erreicht, sollen Sonnenschutzmittel (Sonnenmilch, -cremes, UV-Hautschutzcremes) zusätzlich angewendet werden (DGUV).

UV-Filter und mögliche Auswirkungen auf die Gesundheit

Der UV-Schutz in Sonnenschutzmitteln wird durch so genannte UV-Filter erreicht. Dabei handelt es sich um Stoffe, die diese Strahlung absorbieren und letztlich in Wärme umwandeln oder sie reflektieren. Verschiedene in Sonnenschutzmitteln verwendete organische UV-Filter – in Abgrenzung zu anorganischen UV-Filtern, wie Zinkoxid und Titandioxid – stehen allerdings im Verdacht, allergische Reaktionen hervorzurufen oder hormonartig zu wirken (Krause et al. 2012; Gilbert et al. 2013; Balázs et al. 2016). Im Falle des weltweit in vielen Sonnenschutzmitteln, aber auch anderen Kosmetika und z.B. Lebensmittelbedarfsgegenständen aus Kunststoff, eingesetzten UV-Filter Octocrylen (2-Ethylhexyl-2-cyano-3,3-diphenylacrylat) (Shaath 2010; Wahie et al. 2007; Wang et al. 2013; Uter et al. 2014; European Commission 14.01.2011)

Kurz gefasst

- Organische UV-Filter, zu denen auch Octocrylen gehört, werden unter anderem in Sonnenschutzmitteln eingesetzt.
- Verschiedene UV-Filter stehen im Verdacht, allergische Reaktionen hervorzurufen oder hormonartig zu wirken.
- Am IPA wurde eine Human-Biomonitoring Methode entwickelt, um Stoffwechselprodukte von Octocrylen im Körper des Menschen nachzuweisen.

widersprechen sich *In vitro*-Studien und Tierversuche hinsichtlich einer möglichen hormonellen Wirksamkeit (Balázs et al. 2016; Kunz und Fent 2006; Strajhar et al. 2017; ECHA disseminated dossier). Mehrere Studien berichten außerdem über photoallergische Kontaktdermatitiden (z.B. (A European multicentre photopatch test study 2012)).

Human-Biomonitoring zur Risikobewertung

Für eine objektive Risikobewertung ist neben der Kenntnis des Gefährdungspotenzials von UV-Filtern die Kenntnis der Höhe der Belastung (Exposition) unerlässlich. Da die Exposition gegenüber UV-Filtern primär durch die Anwendung auf der Haut erfolgt, ist eine Expositionsabschätzung über Ambient Monitoring, also die Messung der Stoffkonzentrationen in Umgebungsmedien wie zum Beispiel Raumluft, nicht sinnvoll möglich. Stattdessen ist das Human-Biomonitoring, also die direkte Messung der Konzentrationen des Stoffs oder seiner Stoffwechselprodukte in Körperflüssigkeiten – ein geeignetes Werkzeug für die Expositionserfassung organischer UV-Filter. Für einige UV-Filter – wie Octocrylen – existieren aber bislang keine geeigneten Analyseverfahren für ein Human-Biomonitoring. Dies liegt unter anderem an dem für viele UV-Filter nicht erforschten Stoffwechsel im Menschen. Daher wurde Octocrylen als eine von 50 Substanzen ausgewählt, für die im Rahmen eines Kooperationsprojekts zwischen dem Bundesumweltministerium (BMU) und dem Verband der Chemischen Industrie e.V. (VCI) Human-Biomonitoring-Methoden entwickelt werden sollen. Dieses auf zehn Jahre angelegte Projekt wird durch das Umweltbundesamt (UBA) koordiniert. (Kolossa-Gehring et al. 2017)

Human-Biomonitoring-Methode für Octocrylen

Für die Entwicklung einer Human-Biomonitoring-Methode für Octocrylen wurde Urin als Probenmaterial ausgewählt. Aufgrund seiner schlechten Wasserlöslichkeit wird Octocrylen nicht unverändert ausgeschieden. Daher galt es zunächst, Stoffwechselprodukte von Octocrylen zu identifizieren, die im Urin ausgeschieden werden. Die Identifizierung dieser Stoffwechselprodukte erfolgte im Rahmen einer Human-Dosierungsstudie, bei der Probanden geringe Dosen von Octocrylen oral einnahmen und über zwei Tage vollständig den Urin sammelten. Es wurden insgesamt drei relevante Stoffwechselprodukte von Octocrylen identifiziert (Abbildung 1), die auch als spezifische Biomarker zur Expositionserfassung geeignet erscheinen. Dabei handelt es sich um das Ester-Spaltprodukt 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure (CPAA), sowie die beiden oxidierten Metaboliten 5-Hydroxy-Octocrylen (5OH-OC) und Dinor-Octocrylen-Carbonsäure (DOCCA). Da es sich um neu entdeckte Stoffwechselprodukte handelt, waren analytische Standards (Kalibrierstandards)

nicht kommerziell erhältlich. Für die Entwicklung der Nachweismethode wurden daher die drei Standards synthetisch hergestellt.

Für die Analyse der Stoffwechselprodukte wird nur eine geringe Menge Urin (0,3 mL) benötigt. Nach Probenvorbereitung erfolgt die Analyse mittels Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC), gekoppelt mit Festphasenextraktion (Online-SPE; Turbulent Flow-Chromatographie) zur Abtrennung störender Urinbestandteile (gelöste Eiweiße und Salze). Die Detektion erfolgt mittels spezifischer und hochempfindlicher Massenspektrometrie (Elektrospray-Triplequadropol-MS/MS) und Stabilisotopen-Verdünnungsanalyse.

Die Eignung der Methode zum empfindlichen Nachweis der Octocrylen-Stoffwechselprodukte wurde anhand einer Pilot-Population (n = 35; 24 Frauen, 11 Männer; Alter: 23 bis 59 Jahre) ohne berufliche Octocrylen-Exposition geprüft. In 91% der Urinproben konnten ein oder mehrere OC-Stoffwechselprodukte nachgewiesen werden. Erwartungsgemäß wurden die höchsten Gehalte aller drei Stoffwechselprodukte in Urinproben von drei Probanden gemessen, die, im Gegensatz zu den übrigen Probanden, in den vorangegangenen fünf Tagen Sonnenschutzmittel angewendet hatten. Die bereits im Fachjournal *Analytical Chemistry* publizierte Methode (Bury et al. 2018) wurde außerdem schon angewendet, um über den qualitativen Nachweis hinaus, den Stoffwechsel von Octocrylen im Menschen auch quantitativ zu untersuchen (Publikation in Vorbereitung). Die erhaltenen toxikokinetischen Daten werden eine genaue Berechnung der aufgenommenen Octocrylen-Menge auf Basis der Konzentrationen der Octocrylen Stoffwechselprodukte im Urin erlauben.

Fazit

Mit der vom IPA entwickelten Human-Biomonitoring-Methode stehen geeignete Werkzeuge zur Expositionserfassung für den UV-Filter Octocrylen zur Verfügung. Somit ist es jetzt

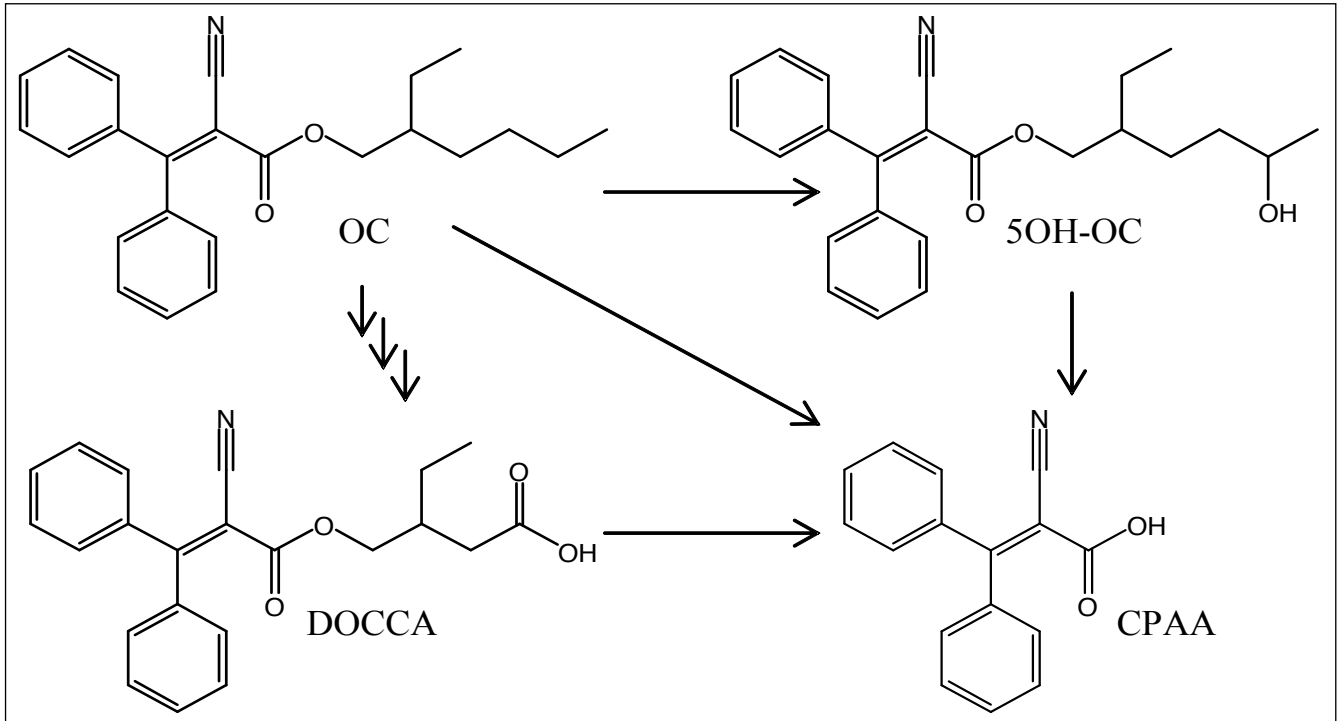


Abb. 1: Humanmetabolismus von Octocrylen (OC). Die gezeigten Stoffwechselprodukte (5OH-OC, CPPA, DOCCA) liegen im Urin zum Teil an Glucuronsäure gebunden vor.

möglich, das Ausmaß einer beruflichen Belastung gegenüber Octocrylen zu quantifizieren. Bei Vorliegen noch abzuleitender toxikologisch begründeter Grenzwerte, wie zum Beispiel einer tolerierbaren täglichen Aufnahme (tolerable daily intake – TDI) oder Human-Biomonitoring-Werten der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes, wird außerdem eine quantitative Risikobewertung möglich sein, so dass Handlungsempfehlungen basierend auf einer Nutzen/Risiko-Abwägung gegeben werden können.

Am IPA werden außerdem bereits in der Routine einige UV-Filter der Klasse der Benzophenone analysiert. Methoden für weitere UV-Filter (z.B. Ethylhexylsalicylat, Avobenzon) befinden sich in der Entwicklung.

Die Autoren:
Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Daniel Bury,
Dr. Holger Koch, Dr. Tobias Weiß
 IPA

Literatur

- Balázs A, Krifaton C, Orosz I, Szoboszlay S, Kovács R, Csenki Z et al. Hormonal activity, cytotoxicity and developmental toxicity of UV filters. *Ecotox & Environ Safety* 2016; 131: 45–53. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2016.04.037
- 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; 90: 944–951. DOI: 10.1021/acs.analchem.7b03996
- DGUV (Hg.): Themen A-Z: Sonnenschutz. Online verfügbar unter <https://www.dguv.de/de/praevention/themen-a-z/sonne/index.jsp>, zuletzt geprüft am 26.09.2018
- ECHA disseminated dossier. 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 Commission (14.01.2011): Commission Regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food. Reg. (EU) 10/2011. Fundstelle: OJ L 12, 15.1.2011, p. 1-89
- European Multicentre Photopatch Test Study (EMCPPTS) Taskforce. A European multicentre photopatch test study. *Brit J Dermatol* 2012; 166: 1002-1009
- 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 Cosmetic Sci* 2013; 35: 208-219. DOI: 10.1111/ics.12030
- Kolossa-Gehring M, Fiddicke U, Leng G, Angerer J, Wolz, B. New human biomonitoring methods for chemicals of concern-the German approach to enhance relevance. *Int J Hyg & Environ Health* 2017; 220: 103–112. DOI: 10.1016/j.ijheh.2016.10.012
- Krause M, Klit A, Blomberg Jensen M, Søbørg T, Frederiksen H, Schlumpf M. et al. (2012): Sunscreens. Are they beneficial for health? An overview of endocrine disrupting properties of UV-filters. *Int J Andrology* 2012; 35: 424-436. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2012.01280.x
- Kunz, Petra Y.; Fent, Karl (2006): Multiple hormonal activities of UV filters and comparison of *in vivo* and *in vitro* estrogenic activity of ethyl-4-aminobenzoate in fish. *Aquatic Toxicol* 2006; 79: 305–324. DOI: 10.1016/j.aquatox.2006.06.016
- Shaath NA. Ultraviolet filters. *Photochem & Photobiol Sci* 2010; 9: 464–469. DOI: 10.1039/b9pp00174c
- Strajhar, Petra; Tonoli, David; Jeanneret, Fabienne; Imhof, Raphaella M.; Malagnino, Vanessa; Patt, Melanie et al. Steroid profiling in H295R cells to identify chemicals potentially disrupting the production of adrenal steroids. *Toxicology* 2017; 381: 51-63. DOI: 10.1016/j.tox.2017.02.010
- Uter W, Gonçalo M, Yazar K, Kratz EM, Mildau G, Lidén C. Coupled exposure to ingredients of cosmetic products. III. Ultraviolet filters. In: *Contact dermatitis* 2014; 71: 162-169. DOI: 10.1111/cod.12245
- Wahie S, Lloyd JJ, Farr PM. Sunscreen ingredients and labelling. A survey of products available in the UK. *Clin & Exp Dermatol* 2007; 32: 359-364. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2007.02404.x
- Wang SQ, Tanner PR, Lim HW, Nash JF. The evolution of sunscreen products in the United States – a 12-year cross sectional study. *Photochem & Photobiol Sci* 2013; 12: 197-202. DOI: 10.1039/c2pp25112d