

# Hydrazin – Addendum: Aussetzung der EKA

## Beurteilungswerte in biologischem Material

A. Greiner<sup>1</sup>

G. Leng<sup>2</sup>

H. Drexler<sup>3,\*</sup>

A. Hartwig<sup>4,\*</sup>

MAK Commission<sup>5,\*</sup>

### Keywords

Hydrazin; Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe; EKA

<sup>1</sup> Regierung von Mittelfranken, Gewerbeaufsichtsamt, Roonstraße 20, 90429 Nürnberg

<sup>2</sup> 40699 Erkrath

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

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

## Abstract

The German Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission) re-evaluated the data for the derivation of exposure equivalents for carcinogenic substances (EKA) for hydrazine [302-01-2]. Relevant studies were identified from a literature search. The EKA for hydrazine in air and hydrazine in urine as well as for hydrazine in plasma, established in 1991, were essentially based on unpublished data. Moreover, relevant studies appeared since the last evaluation, which point to major limitations for the use of EKA for hydrazine in urine and plasma. Therefore, the EKA are withdrawn.

### Citation Note:

Greiner A, Leng G, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Hydrazin – Addendum: Aussetzung der EKA. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2024 Sep;9(3):Doc067. [https://doi.org/10.34865/bb30201d9\\_3ad](https://doi.org/10.34865/bb30201d9_3ad)

Manuskript abgeschlossen:  
07 Feb 2023

Publikationsdatum:  
30 Sep 2024

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



<b>EKA (2023)</b>	<b>ausgesetzt</b>
<b>MAK-Wert</b>	–
Krebserzeugende Wirkung (1985)	Kategorie 2

## Reevaluierung

Im Jahr 1993 leitete die Kommission Expositionsäquivalente für kanzerogene Arbeitsstoffe (EKA) für die Konzentration von Hydrazin in der Luft am Arbeitsplatz und Hydrazin im Urin sowie im Plasma ab (Lewalter 1993). Da die EKA auf unveröffentlichten Daten beruhen und seit der letzten Evaluierung einige Studien zu Hydrazin oder Hydrazinhydrat [7803-57-8] veröffentlicht wurden, werden die EKA reevaluiert.

## Toxikokinetik und Stabilität

Koizumi et al. (1998) und Nomiya et al. (1998 a, b) untersuchten bei Beschäftigten von Hydrazin-herstellenden Betrieben u. a. den Einfluss des Genotyps der N-Acetyltransferase 2 (NAT2) auf die biologische Halbwertszeit des Hydrazins und beobachteten biologische Halbwertszeiten von  $3,94 \pm 1,70$  Stunden für Langsamacetylierer ( $n = 4$ ),  $2,25 \pm 0,37$  Stunden für den intermediären Acetyliererstatus ( $n = 4$ ) und  $1,86 \pm 0,67$  Stunden für Schnellacetylierer ( $n = 4$ ) (Koizumi et al. 1998) sowie 4,46; 3,01 und 1,68 Stunden für langsame, intermediäre bzw. schnelle Acetylierer (Nomiya et al. 1998 a, b). Die Ausscheidungsmaxima bei schnellen, intermediären und langsamen Acetylierern wurden nach etwa einer, drei bzw. fünf Stunden erreicht (Nomiya et al. 1998 b).

Isenberg et al. (2016) entwickelten eine Methode zur Quantifizierung von Hydrazin im Urin mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (HPLC-MS-MS) und evaluierten in diesem Rahmen die Stabilität von Hydrazin im menschlichen Urin bei  $-20^\circ\text{C}$ ,  $4^\circ\text{C}$  und  $37^\circ\text{C}$  mittels Qualitätskontrollmaterial. Es zeigte sich bei  $37^\circ\text{C}$  in den drei Urinproben bereits innerhalb von vier Stunden ein Abfall der durchschnittlichen Hydrazinkonzentration um mehr als 15%.

## Beziehung zwischen äußerer und innerer Belastung

Nomiya et al. (1998 a) bestimmten die Hydrazinkonzentrationen im Atembereich von Hydrazinhydrat-exponierten Beschäftigten während einer achtstündigen Arbeitsschicht. Am Ende dieser Schicht wurden 139 Urinproben gewonnen, die bezüglich der Hydrazin- und Acetylhydrazin-Konzentrationen analysiert wurden. Nahezu keiner der Exponierten verwendete während der regulären Tätigkeiten Atemschutz. Ob zusätzlich eine dermale Exposition bestand, wird nicht erwähnt. Es ergab sich eine mittlere Luftkonzentration von  $0,0109 \pm 0,0333$  ( $<$  Nachweisgrenze (NWG)– $0,2003$ ) ml Hydrazin/ $\text{m}^3$  ( $n = 130$ ). Die mittleren Konzentrationen im Urin betragen für Hydrazin  $0,8072 \pm 1,9825$  ( $<$  NWG– $13,0625$ )  $\mu\text{mol/l}$ , für Acetylhydrazin  $0,0588 \pm 0,1730$  ( $<$  NWG– $1,1419$ )  $\mu\text{mol/l}$  und für die Summe aus Hydrazin und Acetylhydrazin im Urin  $0,8660 \pm 2,1555$  ( $<$  NWG– $14,2044$ )  $\mu\text{mol/l}$ . Angaben zur Korrelation zwischen innerer und äußerer Belastung werden in dieser Arbeit nicht gemacht und ein Streudiagramm ist nicht enthalten.

Lewalter (1996) präsentierte Messergebnisse für Hydrazin in Luft sowie Vor- und Nachschichtwerte für Hydrazin und N-Acetylhydrazin im Urin von vier Beschäftigten (zwei Raucher, zwei Nichtraucher). Bei zwei Beschäftigten zeigte sich ein Anstieg der Hydrazinkonzentration im Urin. Auffallend war, dass es bei den zwei anderen Beschäftigten zu einem deutlichen Abfall der Hydrazin- und N-Acetylhydrazinkonzentration in der Nachschichtmessung im Vergleich zur Vorschichtmessung kam. Dies betraf einen Raucher und einen Nichtraucher (Tabelle 1).

**Tab. 1** Konzentration von Hydrazin in der Luft am Arbeitsplatz sowie Vor- und Nachschichtwerte für Hydrazin und N-Acetylhydrazin im Urin von vier Beschäftigten (modifiziert nach Lewalter 1996)

Hydrazin in der Luft [µg/m <sup>3</sup> ]	Hydrazin im Urin [µg/l]		N-Acetylhydrazin im Urin [µg/l]		Raucherstatus
	vor Schicht	nach Schicht	vor Schicht	nach Schicht	
34	30	200	40	35	Raucher
10	10	45	< 30	< 30	Nichtraucher
30	80	40	60	< 30	Raucher
13	25	20	40	< 30	Nichtraucher

Es ergibt sich anhand der Daten von Lewalter (1996) ein sehr uneinheitliches Bild bezüglich der Messergebnisse für Hydrazin im Vor- und Nach-Schicht-Urin. Die Ergebnisse wurden vom Autor selbst nicht weiter kommentiert und Hintergrundinformationen zu den Messungen liegen nicht vor.

## Reevaluierung der EKA

In der Publikation von Nomiyama et al. (1998 a) ist eine Regressionsgleichung nicht enthalten. Wesentliche Aussagen bezüglich einer EKA-Korrelation sind nicht ableitbar. Angesichts der von Nomiyama et al. (1998 b) beschriebenen NAT2-abhängig versetzt liegenden Ausscheidungsmaxima und der anschließenden steilen Konzentrationsabfälle besteht das Problem, einen geeigneten Probenahmezeitpunkt festzulegen.

Isenberg et al. (2016) konnten mittels Qualitätskontrollmaterial im Urin bei 37 °C nach vier Stunden einen durchschnittlichen Abfall der Hydrazinkonzentration von mehr als 15 % nachweisen. Dies könnte darauf hinweisen, dass Hydrazin auch im menschlichen Körper nicht stabil vorliegt und eine längere Verweildauer des Hydrazins im Körper bzw. der Harnblase zu vermehrtem Abbau von Hydrazin und somit zu niedrigeren Messergebnissen führen kann.

In der Methodenbeschreibung zur Bestimmung von Hydrazin und N-Acetylhydrazin (Lewalter et al. 1999) wird darauf hingewiesen, dass mittels der Plasmakonzentration infolge der kurzen biologischen Hydrazin-Halbwertszeit nur akute Hydrazin-Belastungen abgeschätzt werden können.

Es ist zudem zu berücksichtigen, dass die Urin- oder Plasmaproben nach Gewinnung unmittelbar wie in der Methodenbeschreibung (Lewalter et al. 1999) mit Pufferlösung und Pentafluorbenzaldehyd-Reaktionslösung zu stabilisieren sind. Alternativ kann der Hydrazin-Abbau durch unmittelbares Einfrieren verhindert werden (Lewalter 1993). Beide Möglichkeiten sind im beruflichen Alltag unter praktischen Gesichtspunkten schwierig zu organisieren, was die Bestimmung fehleranfällig macht.

Aufgrund der inkonsistenten Datenlage lassen sich keine ausreichend begründeten EKA ableiten. Darüber hinaus erschweren die schnelle Eliminationskinetik sowie die Instabilität von Hydrazin im Urin die Umsetzung eines Biomonitorings in der Praxis.

**Aus diesen Gründen werden die EKA für Hydrazin ausgesetzt.**

## Anmerkungen

### Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten ([www.dfg.de/mak/interessenkonflikte](http://www.dfg.de/mak/interessenkonflikte)) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

## Literatur

- Isenberg SL, Carter MD, Crow BS, Graham LA, Johnson D, Beninato N, Steele K, Thomas JD, Johnson RC (2016) Quantification of hydrazine in human urine by HPLC-MS-MS. *J Anal Toxicol* 40(4): 248–254. <https://doi.org/10.1093/jat/bkw015>
- Koizumi A, Nomiya T, Tsukada M, Wada Y, Omae K, Tanaka S, Miyauchi H, Imamiya S, Sakurai H (1998) Evidence on N-acetyltransferase allele-associated metabolism of hydrazine in Japanese workers. *J Occup Environ Med* 40(3): 217–222. <https://doi.org/10.1097/00043764-199803000-00003>
- Lewalter J (1993) Hydrazin. In: Lehnert G, Greim H, Hrsg. *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA)*. 6. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb30201d0006>
- Lewalter J (1996) N-Alkylvaline levels in globin as a new type of biomarker in risk assessment of alkylating agents. *Int Arch Occup Environ Health* 68(6): 519–530. <https://doi.org/10.1007/BF00377881>
- Lewalter J, Biedermann P, Schaller KH (1999) Hydrazin und N-Acetylhydrazin. In: Angerer J, Schaller KH, Greim H, Hrsg. *Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2: Analysen in biologischem Material*. 13. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi30201d0013>
- Nomiya T, Omae K, Tanaka S, Miyauchi H, Koizumi A, Tsukada M, Wada Y, Mogi T, Imamiya S, Sakurai H (1998 a) A cross-sectional observation of the effects of hydrazine hydrate on workers' health. *J Occup Health* 40(3): 177–185. <https://doi.org/10.1539/joh.40.177>
- Nomiya T, Omae K, Tanaka S, Miyauchi H, Koizumi A, Tsukada M, Wada Y, Mogi T, Imamiya S, Sakurai H (1998 b) A cross-sectional observation of the health effects of hydrazine hydrate and differences of its metabolism by NAT2 polymorphism. *Int Arch Occup Environ Health* 71 Suppl: S33–S36