

Bewertung der Auswirkung einer berufsbedingten Sensibilisierung durch Glutaraldehyd im Rahmen der Feststellung einer Minderung der Erwerbsfähigkeit gemäß der Nr. 5101 der Anlage 1 zur Berufskrankheitenverordnung (BeKV)

L. Landeck¹, C. Skudlik¹, S.M. John¹, D. Becker², H. Dickel³, J. Geier⁴, H. Lessmann⁵, V. Mahler⁶, F.-D. Zagrodnik⁷, E. Wagner⁸, E. Weisshaar⁹ und T.L. Diepgen⁹ für die Arbeitsgruppe "Bewertung der Allergene bei BK 5101" der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

¹Fachgebiet Dermatologie, Umweltmedizin und Gesundheitstheorie, Universität Osnabrück, ²Universitäts-Hautklinik Mainz, ³Universitäts-Hautklinik Bochum, ⁴Informationsverbund Dermatologischer Kliniken, Universität Göttingen, ⁵IVDK-Zentrale, Hautklinik Göttingen, ⁶Universitäts-Hautklinik Erlangen, ⁷Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, Berlin, ⁸Fachärztin für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Berlin, und ⁹Abteilung Klinische Sozialmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg

Schlüsselwörter

Allergisches Kontaktekzem – Berufsdermatologie – Typ-IV-Allergie – Glutaraldehyd – Epikutantestung

Key words

allergic contact dermatitis – occupational dermatology – Type IV sensitization – glutaraldehyde – patch testing

Bewertung der Auswirkung einer berufsbedingten Sensibilisierung durch Glutaraldehyd im Rahmen der Feststellung einer Minderung der Erwerbsfähigkeit gemäß der Nr. 5101 der Anlage 1 zur Berufskrankheitenverordnung (BeKV)

Die nachfolgende Empfehlung dient der Beurteilung einer beruflich erworbenen Kontaktallergie durch Glutaraldehyd und für die Einschätzung der Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) bei einer berufsbedingten Hauterkrankung gemäß der Nr. 5101 der Anlage 1 zur BeKV. Glutaraldehyd ist als Berufssubstanz auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt kaum verbreitet. Typ-IV-Sensibilisierungen treten aufgrund der bevorzugten Verwendung als Kaltsterilisationsmittel typischerweise beim Pflege- und Hilfspersonal sowie beim technischen Personal im (zahn)medizinischen Sektor auf. Entsprechend der aktuellen Datenlage ist davon auszugehen, dass zur Allergenmeidung effektive Präventionsmaßnahmen zur Verfügung stehen. Die berufliche Auswirkung der Allergie wird als geringgradig eingestuft.

Impact of an occupational allergy to glutaraldehyde with regard to the reduction of earning capacity in occupational skin diseases according to BK No. 5101

The following recommendations provide a basis for the assessment of the impact of an occupationally acquired contact sensitization to glutaraldehyde with regard to the reduction of the earning capacity of the affected individual. This applies to cases of occupationally acquired skin diseases according to number 5101 of the German list of occupational diseases. The occurrence of glutaraldehyde is limited to specific work settings and professions. Type-IV-sensitization affects preferably health sector employees, such as nursing, technical and dental staff. There are effective methods to prevent contact to glutaraldehyde. Thus, the impact of glutaraldehyde allergy has to be considered as low-grade.

Allgemeines

Glutaraldehyd (synonym: 1,5-Pentandial, Glutaral, Glutardialdehyd (CAS 111308)) bezeichnet eine farblose, scharf riechende und bei Raumtemperatur flüssige chemische Ver-

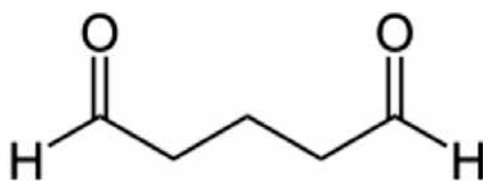


Abb. 1. Strukturformel Glutaraldehyd.

bindung. Aufgrund seiner hohen Reaktivität ist Glutaraldehyd im Handel nicht als Reinstsubstanzen, sondern nur in Form von meist wässrigen Lösungen erhältlich.

Gelagert und aufbewahrt wird Glutaraldehyd als hochprozentige, ungepufferte Lösung, die sich durch eine hohe chemische Stabilität auszeichnet. Diese ist im Vergleich zur späteren Gebrauchslösung leicht sauer (pH 3 – 4,5), weniger stechend und nicht sporizid [1, 2].

Für die Herstellung gebrauchsfertiger Lösungen (pH 7,8 – 8,0) wird die saure glutaraldehydhaltige Lösung auf 2 – 3% verdünnt und mit Natriumbicarbonat gepuffert. Die Pufferung führt zu einer Wirkverstärkung der Substanz, die nun stark biozid wirksam ist. Das Wirkspektrum beinhaltet sowohl gramnegative und grampositive Bakterien als auch Viren, Pilze und Sporen. Die Haltbarkeit der antimikrobiellen Gebrauchslösung erstreckt sich über einen Zeitraum von 14 – 28 Tagen [3, 4].

Bei Verdacht auf eine Glutaraldehyd-Sensibilisierung ist eine Epikutantestung gemäß den Empfehlungen der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) durchzuführen. Derzeit ist die Substanz in der DKG-Desinfektionsmittel-Testreihe in einer Konzentration von 0,3% in Vaseline enthalten.

Vorkommen

Das Haupteinsatzgebiet von Glutaraldehyd ist auf dem Gebiet der Medizin, wo es seit Anfang der 60er Jahre in der Kaltsterilisation in Form von 2- bis 3,5%igen Lösungen verwendet wird [5]. Aufgrund seiner hohen Effektivität, seines breiten antimikrobiellen Wirkspektrums und der geringen Kosten hat es sich als Desinfektionsmittel von zahnmedizinischen und medizinischen Instrumenten, insbesondere von Endoskopiegeräten, etabliert [5]. Darüber hinaus wird es im industriellen Bereich als Fixiermittel in der Histoche-

mie, der Elektronenmikroskopie und in der Radiologie zur Röntgenfilmentwicklung eingesetzt. Weitere Einsatzgebiete umfassen die Verwendung als Gerbstoff in der Lederherstellung sowie als Zusatzstoff in Kosmetika und Körperpflegeprodukten [2]. Der ursprüngliche Einsatz als Flächendesinfektionsmittel ist in den vergangenen Jahren aufgrund von Bestrebungen, aldehydfreie Flächendesinfektionsprodukte zu produzieren, deutlich rückläufig. Es gibt zum Vorkommen von Glutaraldehyd auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt keine validierten Zahlen. Nach Angaben der Industrie liegt der Anteil aldehydhaltiger Flächendesinfektionsmittel mittlerweile unter 10% (persönliche Mitteilung, Herr Feler, Fa. Schülke-Meyer, 01.03.2010). Aldehydhaltige Produkte und solche auf Basis von Peressigsäure oder Sauerstoffabspaltern werden dann bevorzugt eingesetzt, wenn es um die Erfassung eines breiten Wirkungsspektrums wie Viruzidie (z.B. bei Noroviren) oder Sporizidie (im Falle von *Clostridium difficile*) geht. Zwar weisen aldehydhaltige Präparate keine filmartige Rückstandsbildung auf gereinigten Flächen auf, nachteilig ist jedoch ihr starker Eigengeruch. Ferner wurde von der Industrie darauf hingewiesen, dass in Sekundärbereichen (z.B. in Aufenthaltsräumen) zunehmend häufig aldehydfreie Produkte und in Funktionsabteilungen, inklusive der OP-Bereiche, eher aldehydhaltige Flächendesinfektionsmittel eingesetzt werden (persönliche Mitteilung, Frau Martini, Fa. Bode Chemie, 01.03.2010).

Historisch wurde auch über einen Einsatz von Glutaraldehyd zur Behandlung verschiedener dermatologischer Krankheitsbilder wie beispielsweise der Epidermolysis bullosa, des Herpes simplex, der Hyperhidrosis, Onychomykosis sowie von Warzen berichtet [6, 7, 8, 9]. Derartige Behandlungen haben heutzutage in der täglichen Praxis keine Bedeutung mehr.

Sensibilisierungspotenzial

Im Jahr 1968 wurde von Sanderson und Cronin erstmals eine Glutaraldehyd-induzierte allergische Kontaktdermatitis beschrieben [10]. Seitdem folgten weitere Fallberichte, die sich mehrheitlich mit einer beruflichen Glutaraldehyd-Exposition befassten. Hauptsächlich

betroffene Körperareale waren die Hände sowie nachrangig die Unterarme und das Gesicht [6, 11].

Das Sensibilisierungspotenzial von Glutaraldehyd wird in der Literatur als geringgradig beschrieben, wobei gepufferte Lösungen weniger sensibilisierend sind als ungepufferte [2]. Aufgrund methodischer Differenzen in den verschiedenen Untersuchungen existieren in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben zu Glutaraldehyd-Konzentrationen, die zur Induktion einer allergischen Reaktion notwendig sind [1, 2].

In verschiedenen Studien wird über die unbedenkliche Applikation von gepufferten, bis zu 10%igen Glutaraldehyd-Lösungen berichtet [6, 7]. Hinweise auf phototoxische oder photoallergische Reaktionen in Zusammenhang nach Glutaraldehyd-Applikation sind nicht bekannt [1, 2, 12].

Häufigkeit von Typ-IV-Reaktionen

Epikutantestergebnisse des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) im Zeitraum 1992 – 2000 belegen unter 19.339 getesteten Personen eine Sensibilisierungsquote von 0,88% (n = 170) [13], wobei diese Untersuchung Ergebnisse von Epikutantestungen sowohl mit 1%igem (bis 1994) als auch 0,3%igem Glutaraldehyd in Vaseline beinhaltet. Unabhängig vom allergologischen Sensibilisierungspotenzial ist die irritative Wirkung von Glutaraldehyd sowohl klinisch als auch im Rahmen der Epikutantestung zu beachten. Dies führte zur Empfehlung der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG), die Testkonzentration von 1,0% auf 0,3% in Vaseline zu senken, da bei einer Testkonzentration von 1,0% der Anteil falsch positiver Reaktionen als zu hoch bewertet wurde.

In einer Publikation von Pratt et al. [14] wurden Daten von 4.878 Individuen ausgewertet, die zwischen 2001 – 2002 in Nordamerika auf Glutaraldehyd mit einer 1%igen Testsubstanz epikutan getestet wurden. Davon zeigten 1,4% (n = 68) positive Reaktionen. In der Relevanzbeurteilung konnte wiederum eine "definitive" Relevanz lediglich für n = 3 (4,5%) der positiv Getesteten ermittelt werden.

In einer weiteren Studie von Warshaw et al. [15] wurden retrospektiv Epikutantestungen gegenüber Glutaraldehyd (Testkonzentration 1%) von 1.255 Mitarbeitern aus dem Gesundheitssektor untersucht [15]. Dabei konnte eine Sensibilisierung bei 4,9% der Getesteten festgestellt werden, eine Relevanzbeurteilung erfolgte in dieser Studie nicht. Mehr als die Hälfte der Sensibilisierten waren Angestellte aus dem zahnärztlichen Sektor.

Ähnliche Werte lieferte die Untersuchung von Ravis und Mitarbeitern, die Zahnärzthelferinnen mit einer randomisierten Stichprobe mit nichtexponierten verglich [5]. Unter den getesteten Zahnärzthelferinnen (n = 101) zeigten 10,9% eine Sensibilisierung gegenüber dem 1%igen Glutaraldehyd, wohingegen in der Vergleichsgruppe nur 2,0% sensibilisiert waren. Zur klinischen Relevanz der Sensibilisierungen fanden sich keine Angaben.

Mögliche Kreuzallergien zu Formaldehyd sind in der Literatur zwar diskutiert, gegenwärtig ist jedoch ein derartiger Zusammenhang nicht hinreichend belegt [1, 2, 16]. Auch aus aktuellen Daten des IVDK ergeben sich keine Anhaltspunkte für eine Kreuzallergie zwischen Glutar- und Formaldehyd. Im Zeitraum 2005 – 2009 wurden bei 13.274 Patienten Formaldehyd 1% (aqu.) und Glutaraldehyd 0,3% in Vaseline parallel getestet. Davon reagierten 155 (1,2%) positiv auf Formaldehyd und 130 (1,0%) auf Glutaraldehyd. Nur 11 Patienten reagierten positiv auf beide Substanzen (persönliche Mitteilung, PD Dr. Geier, IVDK, 25.05.2010).

Weitere biologische Wirkungen

Irritative Wirkungen, die bis zu schweren akut-toxischen Reaktionen reichen, sind speziell für die Schleimhäute der Atemwege und der Augen beschrieben. Dosisabhängig ergeben sich beispielsweise für die Augen folgende Schwellenwerte: Auslösung irritativer konjunktivaler Reaktionen 0,2%, Kornea-Trübung ab 2% sowie schwere Kornea-Trübung, Konjunktivitis und Iritis ab $\geq 5\%$ [1]. Ebenso kann es dosisabhängig zu einer Trockenheit und Reizung der Atemwege kommen. In verschiedenen In-vivo-Untersuchungen fanden sich keine Beweise für eine Genotoxizität und Mutagenität der Substanz [17, 18, 19].

Präventionsmaßnahmen

Zunächst ist bei einer manifesten Allergie gegenüber Glutaraldehyd eine Meidung des Allergens anzustreben. Dies sollte bevorzugt durch Verwendung von aldehydfreien Produkten bzw. durch organisatorische Maßnahmen geschehen.

Nachrangig ist zu prüfen, ob die persönliche Schutzausrüstung ausreichende präventive Wirkung entfaltet. Da die Mehrzahl allergischer Kontaktekzeme bei Glutaraldehyd-Sensibilisierung die Hände betrifft, hat die Verwendung geeigneter Schutzhandschuhe Priorität. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Nitril- und Butyl-Handschuhe bei einer Exposition gegenüber 50%iger Glutaraldehyd-Lösung bis zu 4 Stunden impermeabel waren und somit einen effektiven Schutz boten. Demgegenüber waren Neopren- und Polyvinylchlorid-Handschuhe aufgrund ihrer glutaraldehyd-absorbierenden und -speichernden Eigenschaft nicht zu empfehlen [20]. Auch Latex-Einmalhandschuhe boten einen unzureichenden Schutz; bereits nach 15 Minuten waren sie gegenüber dem Allergen durchlässig [21, 22]. Lediglich doppelt getragene Latex-Handschuhe wiesen einen präventiven Effekt über mehrere Stunden auf.

Zur weiteren Minimierung der Glutaraldehyd-Exposition im beruflichen Umfeld bietet sich die Möglichkeit von Tätigkeiten unter geschlossenen Systemen, die Verwendung von Vollwaschautomaten oder unter Absauganlagen an. In der Röntgendiagnostik ist ein Arbeiten mit automatischen Filmentwicklern oder die Verwendung der digitalen Bildaufnahmetechnik zu bevorzugen. In der Flächendesinfektion sollte eine Reinigung mit aldehydfreien Produkten angestrebt werden.

Zusätzliche Informationen zu möglichen Präventionsmaßnahmen gegenüber Glutaraldehyd, aber auch zu vielen anderen Stoffen, sind im Internet über die Datenbank des Gefahrenstoffinformationssystem (GESTIS) unter <http://biade.itrust.de/biade/lpext.dll?f=templates&fn=main-h.htm> verfügbar. GESTIS ist eine Online-Datenbank der Unfallversicherungsträger, die Informationen für den sicheren Umgang mit chemischen Stoffen am Arbeitsplatz enthält. Neben Wirkungen der Stoffe auf den Menschen sind dort auch erforderliche Schutzmaßnahmen und Maßnahmen im Gefahrenfall aufgeführt.

Auswirkungen der Allergie

Glutaraldehyd ist auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt als Berufssubstanz wenig verbreitet. Es stehen effektive Präventionsmaßnahmen zur Verfügung, die die Meidung einer Exposition auch in gefährdeten Berufen ermöglichen.

Verschlossen können bei nachgewiesener Glutaraldehyd-Allergie und Nichtmeidbarkeit des Allergens Tätigkeiten im zahnmedizinischen, medizinischen und Reinigungssektor sein. Es sei diesbezüglich darauf hingewiesen, dass aufgrund der in der Regel gegebenen Möglichkeit des Austausches von Glutaraldehyd aus einer Glutaraldehyd-Allergie nicht automatisch eine grundsätzliche Verschlossenheit aller oben genannten Tätigkeitsbereiche resultiert. Im Einzelfall kann es aber möglich sein, dass das Allergen nicht meid- bzw. austauschbar ist.

Zusammenfassend wird daher die Auswirkung einer Allergie auf Glutaraldehyd auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt mit „geringgradig“ bewertet.

Literatur

- [1] Ballantyne B, Jordan SL. Toxicological, medical and industrial hygiene aspects of glutaraldehyde with particular reference to its biocidal use in cold sterilization procedures. *J Appl Toxicol.* 2001; 21: 131-151.
- [2] Takigawa T, Endo Y. Effects of glutaraldehyde exposure on human health. *J Occup Health.* 2006; 48: 75-87.
- [3] Stonehill AA, Krop S, Borick MP. Buffered glutaraldehyde, a new chemical sterilizing solution. *Am J Hosp Pharm.* 1963; 20: 458-465.
- [4] Miner NA, McDowell JW, Willcockson GW, Bruckner NI, Stark RL, Whitmore EJ. Antimicrobial and other properties of a new stabilized alkaline glutaraldehyde disinfectant/sterilizer. *Am J Hosp Pharm.* 1977; 34: 376-382.
- [5] Ravis SM, Shaffer MP, Shaffer CL, Dehkhaghani S, Belsito DV. Glutaraldehyde-induced and formaldehyde-induced allergic contact dermatitis among dental hygienists and assistants. *J Am Dent Assoc.* 2003; 134: 1072-1078.
- [6] Juhlin L, Hansson H. Topical glutaraldehyde for plantar hyperhidrosis. *Arch Dermatol.* 1968; 97: 327-330.
- [7] London ID. Buffered glutaraldehyde solution for warts. *Arch Dermatol.* 1971; 104: 96-97.
- [8] Gordon HH. Glutaraldehyde therapy for epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol.* 1974; 110: 297-298.

- [9] *Shaffer MP, Belsito DV*. Allergic contact dermatitis from glutaraldehyde in health-care workers. *Contact Dermatitis*. 2000; *43*: 150-156.
- [10] *Sanderson KV, Cronin E*. Glutaraldehyde and contact dermatitis. *Br Med J*. 1968; *3*: 802.
- [11] *Jordan WP Jr, Dahl M, Albert HL*. Contact dermatitis from glutaraldehyde. *Arch Dermatol*. 1972; *105*: 94-95.
- [12] *Greim H*. Glutaraldehyde. Occupational toxicants, critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. Weinheim: Wiley-VCH; 1997.
- [13] *Uter W, Gefeller O, Geier J, Lessmann H, Pfahlberg A, Schnuch A*. Untersuchungen zur Abhängigkeit der Sensibilisierung gegen wichtige Allergene von arbeitsbedingten sowie individuellen Faktoren. Dortmund/Berlin: Wirtschaftsverlag NW; 2002, 138-141.
- [14] *Pratt MD, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF Jr, Fransway AF, Maibach HI, Marks JG, Mathias CG, Rietschel RL, Sasseville D, Sherertz EF, Storrs FJ, Taylor JS, Zug K*. North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 2001 – 2002 study period. *Dermatitis*. 2004; *15*: 176-183.
- [15] *Warshaw EM, Schram SE, Maibach HI, Belsito DV, Marks JG Jr, Fowler JF Jr, Rietschel RL, Taylor JS, Mathias CG, DeLeo VA, Zug KA, Sasseville D, Storrs FJ, Pratt MD*. Occupation-related contact dermatitis in North American health care workers referred for patch testing: cross-sectional data, 1998 to 2004. *Dermatitis*. 2008; *19*: 261-274.
- [16] *Maibach H*. Glutaraldehyde: cross-reactions to formaldehyde? *Contact Dermatitis*. 1975; *1*: 326-327.
- [17] *Vergnes JS, Ballantyne B*. Genetic toxicology studies with glutaraldehyde. *J Appl Toxicol*. 2002; *22*: 45-60.
- [18] *Mirsalis JC, Tyson CK, Steinmetz KL, Loh EK, Hamilton CM, Bakke JP, Spalding JW*. Measurement of unscheduled DNA synthesis and S-phase synthesis in rodent hepatocytes following in vivo treatment: testing of 24 compounds. *Environ Mol Mutagen*. 1989; *14*: 155-164.
- [19] *Ranly DM, Amstutz L, Horn D*. Subcellular localization of glutaraldehyde. *Endod Dent Traumatol*. 1990; *6*: 251-254.
- [20] *Jordan SL*. The correct use of glutaraldehyde in the healthcare environment. *Gastroenterol Nurs*. 1995; *18*: 143-145.
- [21] *Jordan SL, Stowers MF, Trawick EG, Theis AB*. Glutaraldehyde permeation: choosing the proper glove. *Am J Infect Control*. 1996; *24*: 67-69.
- [22] *Lehman PA, Franz TJ, Guin JD*. Penetration of glutaraldehyde through glove material: tectylon versus natural rubber latex. *Contact Dermatitis*. 1994; *30*: 176-177.

Prof. Dr. C. Skudlik
Fachgebiet Dermatologie,
Umweltmedizin und Gesundheitstheorie
Universität Osnabrück
Sedanstraße 115
D-49090 Osnabrück
cskudlik@uos.de

