

Formaldehydabspalter

J. Geier¹, H. Lessmann¹, D. Becker³, H. Dickel⁴, S.M. John¹, V. Mahler⁵, E. Rogosky⁶, C. Skudlik², E. Wagner⁷, E. Weisshaar⁸ und T.L. Diepgen⁸ für die Arbeitsgruppe "Bewertung der Allergene bei BK 5101" der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

¹Informationsverbund Dermatologischer Kliniken Universität Göttingen, ²Fachgebiet Dermatologie, Umweltmedizin und Gesundheitstheorie, Universität Osnabrück, ³Universitäts-Hautklinik Mainz, ⁴Universitäts-Hautklinik Bochum, ⁵Universitäts-Hautklinik Erlangen, ⁶Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften Sankt Augustin, ⁷Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Berlin; ⁸Abteilung Klinische Sozialmedizin Universitätsklinikum Heidelberg

Schlüsselwörter

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

Key words

Allergic contact dermatitis – occupational dermatology – delayed type allergy – formaldehyde releaser – patch test

Formaldehydabspalter

Die nachfolgende evidenz-basierten Empfehlungen dienen zur Beurteilung der Auswirkung einer Allergie gegenüber Formaldehydabspaltern im Hinblick auf die dadurch verschlossenen Arbeitsmöglichkeiten, wie diese für die Einschätzung der Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) bei berufsbedingten Hauterkrankungen nach BK Nr. 5101 der Berufskrankheitenverordnung notwendig ist. Formaldehydabspalter werden sowohl in Kosmetika, Körperpflegeprodukten und Hautreinigungsmitteln als auch im industriellen Bereich, z.B. in Farben, Lacken und Polituren, Reinigungsmitteln und vor allem auch in Kühlschmierstoffen in der Metallverarbeitung eingesetzt. Kontaktallergische Reaktionen auf Formaldehydabspalter können sich sowohl gegen die Ausgangssubstanz als auch gegen den freigesetzten Formaldehyd richten. Der Kontakt mit Formaldehydabspaltern ist in den meisten beruflichen Bereichen nicht unvermeidlich. In der Mehrzahl der Fälle dürfte es möglich sein, ein mit einem Formaldehydabspalter konserviertes Produkt gegen ein gleichwertiges ohne Formaldehydabspalter auszutauschen. Die Auswirkung einer Allergie gegen einen oder mehrere Formaldehydabspalter ohne gleichzeitige Formaldehyd-Allergie ist in der Regel als geringgradig anzusehen, sofern sichergestellt ist, dass keine Formaldehyd-Allergie besteht.

Formaldehyde releasers

The following evidence-based recommendations help to evaluate the effects of an allergy to formaldehyde releasers with regard to the excluded job possibilities as necessary

for the evaluation of the reduction in earning capacity in occupational skin diseases according to BK No. 5101, German regulation for occupational diseases. Formaldehyde releasers are used in cosmetics, personal-care products and skin cleansers. In the industry they are used in paints, varnishes, polishes, cleaning agents and particularly in cooling lubricants used in metal working. Contact allergic reactions to formaldehyde releasers can be directed against the initial substance or against the released formaldehyde. In most occupational areas the contact with formaldehyde releasers can be avoided. In most cases it should be possible to replace a product conserved by a formaldehyde releaser by an equivalent product without formaldehyde releasers. The effects of an allergy to one or more formaldehyde releasers without coexisting formaldehyde allergy can normally be considered as mild, as far as a formaldehyde allergy is excluded.

Auswirkung einer Allergie: geringgradig

Formaldehyd abspaltende Biozide werden weit verbreitet eingesetzt. Ihre mikrobizide Wirkung ist auch eine Eigenschaft der jeweiligen Ausgangssubstanz und ist nicht unbedingt abhängig von der Menge des freigesetzten Formaldehyds. Die Formaldehyd-Freisetzung variiert von Stoff zu Stoff und hängt von den Umgebungsbedingungen, z.B. dem Lösemittel bzw. der Gesamtformulierung, dem pH, der Temperatur, der Zeit (Lagerungsdauer) usw. ab [1].

Formaldehydabspalter werden sowohl in Kosmetika, Körperpflegeprodukten und Hautreinigungsmitteln als auch im industriellen Bereich, z.B. in Farben, Lacken und Polituren, Reinigungsmitteln und vor allem auch in Kühlschmierstoffen in der Metallverarbeitung eingesetzt [2, 3, 4]. Häufige Formaldehydabspalter im Bereich "Körperpflege" sind z.B. Diazolidinyl Urea (Germall II®), Imidazolidinyl Urea (Germall 115®), DMDM Hydantoin, MDM Hydantoin und in Europa seltener Quaternium 15. Auch Bronopol und Bromonitrodioxan (Bronidox L®) werden in diesem Zusammenhang genannt. Sie setzen aber unter Gebrauchsbedingungen kaum Formaldehyd frei, so dass sie nicht im eigentlichen Sinne zu den Formaldehydabspaltern zählen [1]. Im industriellen Bereich häufig verwendete Formaldehydabspalter sind z.B. Benzylhemiformal, 1,6-Dihydroxy-2,5-dioxahexan, Dimethylol- und Methylolurea, das Gemisch 4,4-Dimethyl-1,3-oxazolidin/3,4,4-Trimethyl-1,3-oxazolidin (Bioban CS 1135®), 7-Ethylbicyclooxazolidin (Bioban CS 1246®), Methenamin (syn. Hexamethylentetramin, 1,3,5,7-Tetraazaadamantan; Urotropin®), N,N'-Methylen-bis-5-methyl-oxazolidin (Grotan OX®), 4,4'-Methylen-bismorpholin, N-Methylol-chloracetamid (Grotan HD®), 1,3,5-Tris(2-hydroxyethyl)-hexahydrotriazin (Grotan BK®) und Paraformaldehyd, die polymere Form des Formaldehyds [2, 3, 5]. Das Biozidgemisch 4-(2-Nitrobutyl)-morpholin/4,4'-(2-Ethyl-2-nitro-trimethylen)-dimorpholin (Bioban P 1487®) sowie Tris(hydroxymethyl)-nitromethan (Tris Nitro®) setzen unter Gebrauchsbedingungen nur wenig Formaldehyd frei [1]. Wegen ihrer nitrosierenden Eigenschaften werden beide seit über 10 Jahren nicht mehr in Kühlschmierstoffen eingesetzt [5, 6].

Kontaktallergische Reaktionen auf Formaldehydabspalter können sich sowohl gegen die Ausgangssubstanz als auch gegen den freigesetzten Formaldehyd richten [1]. Hier werden nur diejenigen Fälle betrachtet, in denen eine Kontaktallergie gegen einen oder mehrere Formaldehydabspalter vorliegt, jedoch *nicht* gegen Formaldehyd. Im klinischen Alltag ist allerdings zu berücksichtigen, dass der Epikutantest mit Formaldehyd in der üblichen Testzubereitung 1% Aqu. falsch negativ ausfallen kann, wodurch möglicherweise eine Formaldehydallergie über-

sehen wird [7]. Im Verdachtsfall kann daher ggf. die Wiederholung des Epikutantests mit Formaldehyd hilfreich sein.

In der ersten Hälfte der 1990er Jahre lagen in den dem IVDK angeschlossenen dermatologischen Abteilungen die Reaktionsquoten auf Formaldehydabspalter bei der Testung im Rahmen der DKG-Konservierungsmittelreihe bei 0,3% (DMDM Hydantoin) bis 1,3% (Diazolidinyl Urea) [8]. Bei einer Analyse von Epikutantest-Daten aus verschiedenen europäischen Hautkliniken ergaben sich für die Jahre 1991 bis 2000 auf Diazolidinyl Urea, Imidazolidinyl Urea und Quaternium 15 Reaktionsquoten zwischen 0,5% und 1,5% [9]. Bei der Testung mit der DKG-Testreihe "Industrielle Biozide" wurden in der ersten Hälfte der 1990er Jahre Reaktionsquoten von 0,1% (N-Methylol-chloracetamid) bis 3,5% (N,N'-Methylen-bis-5-methyl-oxazolidin) beobachtet, wobei in den meisten Fällen gleichzeitig positive Reaktionen auf mehrere Formaldehydabspalter und/oder Formaldehyd auftraten [1, 5]. In den Jahren 2002 und 2003 wurden im IVDK die beiden DKG-Testreihen mit Inhaltsstoffen von Kühlschmierstoffen bei 251 Patienten getestet. Formaldehydabspalter führten in dieser Gruppe bei 1,3% (4-(2-Nitrobutyl)-morpholin/4,4'-(2-Ethyl-2-nitro-trimethylen)-dimorpholin) bis 4,5% (N,N'-Methylen-bis-5-methyl-oxazolidin) der Getesteten zu positiven Reaktionen. Dabei hatte knapp die Hälfte der Reagierenden auch eine Sensibilisierung gegen Formaldehyd [4]. Die Epikutantestung mit Formaldehydabspaltern aus der Gruppe der Biobane® führt oft nur zu schwach positiven Reaktionen, die häufig schlecht oder gar nicht reproduzierbar sind [10]. Dies lässt darauf schließen, dass zumindest ein Teil der beobachteten schwach positiven Reaktionen irritativer, und nicht allergischer, Natur ist [1, 10]. Man kann also zusammenfassen, dass 1. Sensibilisierungen gegen Formaldehydabspalter selbst bei gezielter Testung exponierter Ekzempatienten nicht sehr häufig sind, 2. Reaktionen auf Formaldehydabspalter meist (aber nicht immer) mit einer Formaldehyd-Allergie verbunden sind, und 3. falsch-positive Reaktionen auf Formaldehydabspalter möglich sind.

Der Kontakt mit Formaldehydabspaltern ist in den meisten beruflichen Bereichen nicht unvermeidlich. In der Mehrzahl der Fälle

dürfte es möglich sein, ein mit einem Formaldehydabspalter konserviertes Produkt gegen ein gleichwertiges ohne Formaldehydabspalter auszutauschen. Dies gilt insbesondere für Hautschutz-, Hautreinigungs- und Hautpflege-mittel und auch für Friseurstoffe [11]. Grundsätzlich ist dies zwar auch im Bereich der technischen Anwendungen von Formaldehydabspaltern möglich; hier kann jedoch eher der Fall eintreten, dass aus technischen Gründen bzw. wegen spezieller Produkteigenschaften ein mit einem Formaldehydabspalter konserviertes Produkt (z.B. ein Kühlschmierstoff) nicht ohne weiteres ausgetauscht werden kann. Nach Informationen aus der Industrie werden aber z.B. im Bereich der Farben und Lacke in den letzten Jahren vermehrt Isothiazolinone, und weniger Formaldehydabspalter eingesetzt [12]. Ähnliches gilt wahrscheinlich auch für Kühlschmierstoffe. Man darf also vermuten, dass in diesen Bereichen die Exposition gegenüber Formaldehydabspaltern in den kommenden Jahren rückläufig sein wird. Einem Patienten mit einer Kontaktallergie gegen einen oder mehrere Formaldehydabspalter ohne gleichzeitige Formaldehyd-Allergie sind also nicht a priori ganze Berufsfelder verschlossen, sondern in der Regel nur bestimmte Teilbereiche, nämlich diejenigen, in denen der oder die Formaldehydabspalter nicht gemieden werden können.

Als Schlussfolgerung lässt sich festhalten, dass die Auswirkung einer Allergie gegen einen oder mehrere Formaldehydabspalter ohne gleichzeitige Formaldehyd-Allergie in der Regel als geringgradig anzusehen ist, sofern sichergestellt ist, dass keine Formaldehyd-Allergie besteht. Eine solche Konstellation ist allerdings selten.

Eine andere Einschätzung ergibt sich, wenn gleichzeitig eine Formaldehyd-Allergie vorliegt. Hierzu wird auf die Begründung zur Auswirkung einer Allergie gegen Formaldehyd verwiesen [13].

Literatur

- [1] Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Fuchs T. Kontaktallergien durch formaldehydabspaltende Biozide. Eine Analyse der Daten des IVDK aus den Jahren 1992 bis 1995. *Allergologie*. 1997; 20: 215-224.
- [2] Flyvholm M-A, Andersen P. Identification of formaldehyde releasers and occurrence of formaldehyde and formaldehyde releasers in registered chemical products. *American Journal of Industrial Medicine*. 1993; 24: 533-552.
- [3] Flyvholm M-A. Preservatives in registered chemical products. *Contact Dermatitis*. 2005; 53: 27-32.
- [4] Geier J, Lessmann H, Dickel H, Frosch PJ et al. Patch test results with the metalworking fluid series of the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Contact Dermatitis*. 2004; 51: 118-130.
- [5] Geier J, Kleinhans D, Peters K-P. Kontaktallergien durch industriell verwendete Biozide. *Dermatol Beruf Umwelt*. 1996; 44: 154-159.
- [6] Geier J, Lessmann H, Schumacher T, Eckert C et al. Vorschlag für die Epikutantestung bei Verdacht auf Kontaktallergie durch Kühlschmierstoffe. 1. Kommerziell erhältliche Testsubstanzen. *Dermatol Beruf Umwelt*. 2000; 48: 232-236.
- [7] Andersen KE, White IR, Gossens A. Allergens from the Standard Series; Formaldehyde. In: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin J-P: *Contact Dermatitis*. Berlin: Springer; 2006, 473-475.
- [8] Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ. Patch testing with preservatives, antimicrobials, and industrial biocides. Results from a multicentre study. *British Journal of Dermatology*. 1998; 138: 467-476.
- [9] Wilkinson JD, Shaw S, Andersen KE, Brandao FM et al. Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. A 10-year overview (1991 – 2000). *Contact Dermatitis*. 2002; 46: 207-210.
- [10] Brinkmeier T, Geier J, Lepoittevin J-P, Frosch PJ. Patch test reactions to Biobans in metal workers are often weak and not reproducible. *Contact Dermatitis*. 2002; 47: 27-31.
- [11] Lange M, Geier J. Inhaltsstoffe von Hautschutz-, Hautreinigungs- und Hautpflegepräparaten. Eine allergologisch kommentierte Marktübersicht. *Dermatol Beruf Umwelt*. 2005; 53: 167-171.
- [12] Hillen U, Böckler M, Boveleth W, Goergens U et al. Allergenexposition im Maler- und Lackiererberuf: Allergenspektren in Farben und Lacken. *Dermatol. Beruf Umwelt*. 2004; 52: 113-125.
- [13] Diepgen TL, Dickel H, Becker D, Blome O, Geier J, Schmidt A, Schwanz HJ, Skudlik C, Wagner E für die Arbeitsgruppe "Bewertung der Allergene bei BK 5101" der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Beurteilung der Auswirkung von Allergien bei der Minderung der Erwerbsfähigkeit im Rahmen der BK 5101. Teil I: Acrylate/Methacrylate, Epoxidharz-Systeme, Formaldehyd, Dichromat, Kolophonium, Latex, Nickel, p-Phenylendiamin. *Dermatologie Beruf Umwelt*. 2002; 50: 139-154.

Prof. Dr. T.L. Diepgen
Abteilung Klinische Sozialmedizin,
Berufs- und Umweltdermatologie
Universitätsklinikum Heidelberg
Thibautstraße 3
69115 Heidelberg
E-mail: thomas.diepgen@med.uni-heidelberg.de