

## Peroxyessigsäure

(CAS-NR.: 79-21-0)

Peroxyessigsäure (PES) ist eine stark oxidierend wirkende organische Säure mit ausgeprägten bakteriziden, fungiziden und viruziden Eigenschaften. Sie wird zur Sterilisation und Desinfektion häufig als verdünnte Lösung (0,1-2,0%ig) eingesetzt. Die PES existiert nur im Gleichgewicht zwischen Essigsäure und Wasserstoffperoxyd. Während konzentrierte Lösungen relativ stabil sind, führen Verdünnung, Temperaturerhöhung und Verunreinigungen zur Zersetzung. Daher ist damit zu rechnen, dass die beobachteten toxischen Effekte zumindest teilweise durch Wasserstoffperoxyd ( $H_2O_2$ ) bedingt sind.

Bei den akut toxischen Wirkungen der PES stehen die lokalen Reizeffekte im Vordergrund, anwendungsbedingt vor allem an der Schleimhaut des Atemtrakts und an der Haut. Als systemische Wirkungen nach massiver Exposition werden verringerte Körpergewichtszunahme, Veränderungen des Blutbilds und Leberentzündungen beschrieben. Eine Hautpenetration der PES ist nur bei vorgeschädigter Haut möglich. Aufgrund der reizenden bis ätzenden und damit hautschädigenden Wirkung der PES kann jedoch bei Hautkontakt eine dermale Resorption generell nicht ausgeschlossen werden [Krüger u. Jancke 1976].

Nach mehrjähriger beruflicher Exposition gegenüber PES wurden bei Arbeitnehmern keine systemischen Effekte beobachtet, die durch regelmäßige Überwachungsuntersuchungen (Routine) oder durch Lungenfunktionsteste nachweisbar wären. Bei Arbeitsunfällen kam es zu Hautverätzungen und zu reversiblen respiratorischen obstruktiven Befunden [Garny 1994]. Eine zur Raumdesinfektion eingesetzte Luftkonzentration von  $4,6 \text{ mg PES/m}^3$  (Aerosol aus 1%iger PES-Lösung mit 30 % Ethanol) wurde von Klinikpatienten und Klinikpersonal ohne subjektive Missempfindungen vertragen [Dworschak u. Linde 1976].

Zur Frage der Gentoxizität liegen neben den in der MAK-Begründung zitierten Befunden zusätzlich auch einige bisher unveröffentlichte Untersuchungsergebnisse vor; daher werden hier nochmals alle Daten aufgelistet (Tabelle 1).

**Tabelle 1:****Befunde zur Gentoxizität von Peroxyessigsäure**

Testsystem	Dosis/Konz.	Aktiv.	Ergebnis	Literatur
Ames-Test/TA 98 u. TA 100	50 µg/Platte	+	negativ	Yamaguchi u. Yamashita 1980
Spot-Test/LT-2	10 µg/Platte	-	positiv*	Agnet et al. 1976,
Spot-Test/LT-2	10 µg/Platte	-	negativ**	Agnet et al. 1977,
Spot-Test/TA 1535, 1536,1537,1538, Ames-Test/TA 1978	10 µg/Platte 0-40 µg/ml	- -	negativ*** positiv <sup>o</sup> ***	Dorange et al. 1974
S. cerevisiae D7	0-60 µg/ml	-	negativ	Dorange et al. 1974
E. coli K12/Lambda	0,03-100 µg/ml	-	negativ	
Ames-Test/TA 97, 98,100,1535	0,3-200.000 µg/Pl. (40 % PES)	+/-	negativ	Zeiger et al. 1988
UDS u. DNA-Repair WI-38 CCL75-Zellen	0,2-32 mg/ml (31-42 % PES, 4,7-5,5 % H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	-	negativ <sup>^</sup>	Coppinger et al. 1983
Chromosomenaberrations- test/Humanlymphozyten	0,25-5 mg/ml (5,17 % PES)	+/-	positiv <sup>o</sup>	Phillips 1994
Chromosomenaberrations- test/Knochenmarkszellen, Maus	5 g/kg epikutan 50 mg/kg i.p. 5 mg/kg i.p		positiv	Paldy et al. 1984
Spermakopf-Anomalien/Maus	5x2,6 mg/kg i.p. 5x1,3 mg/kg i.p.		positiv negativ	Koch et al. 1989
Spermakopf-Anomalien/Maus	50 mg/kg bzw. 5 mg/kg dermal, 2x/d, 28x2 Appl. in 35 d		positiv	Kramer et al. 1991
Mikronucleus- Test/Knochenmark, Maus	8; 35; 150 mg/kg 1x oral (5,17 % PES)		negativ	Blowers 1994 a
UDS-Test in vivo/ Hepatozyten, Ratte	2x 330 bzw. 1000 mg/kg oral (5,17 % PES)		negativ	Blowers 1994 b

\*) Kombinierte Resistenz gegen Kaliumchlorat u. 2-Desoxy-D-galaktose

\*\*\*) Resistenz gegen Ethionin

\*\*\*) His-Reversion

o) Gentoxizität nur im deutlich toxischen Bereich

^) LSC u. Autoradiographie: schwach positiv; Dichtegradienten-Zentrifugation: negativ

Insgesamt scheint PES nur im toxischen Konzentrationsbereich eine gentoxische Wirkung zu besitzen. Die positiven Befunde in den Sperma-Anomalietesten bleiben unberücksichtigt, da sie nicht ohne weiteres auf eine gentoxische Aktivität der PES zurückgeführt werden können.

Zur Frage der Kanzerogenität liegen lediglich ältere Studien vor, die den heutigen Anforderungen nicht genügen.

In drei 90-Tage-Inhalationsversuchen wurden insgesamt 360 Mäuse und 120 Meerschweinchen zweimal täglich für je 30 Minuten gegenüber 0; 186 bzw. 280 mg PES/m<sup>3</sup> (Wolfasteril-Aerosol) Ganzkörperexponiert. Bei den mit PES behandelten Mäusen traten u.a. Lungenveränderungen auf. In 2 der 3 Versuche wurden insgesamt 4 Lungentumoren diagnostiziert; 3 bei mit PES behandelten Mäusen und 1 bei Kontrollmäusen. Aufgrund der nur sehr unvollständigen Dokumentation des Versuchsaufbaus und der Ergebnisse ist eine Bewertung dieser Studie nicht möglich [Heinze u. Nattermann 1984].

In einer anderen Studie [Bock et al. 1975] wurde die kanzerogene Wirkung eines kommerziellen Produkts (40 % PES, 40 % Essigsäure, 5 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 13 % Wasser, 1 % Schwefelsäure, 500 ppm Stabilisator) nach wiederholter Hautpinselung (5x wöchentlich 0,2 ml PES-Lösung über 66 Wochen) bei je 30 weiblichen ICR-Swiss-Mäusen/Gruppe untersucht. Im Vorversuch hatte sich eine 4%ige wässrige PES-Lösung als stark toxisch und letal erwiesen.

Die Pinselung mit 1 % bzw. mit 3 % PES nach Vorbehandlung mit 125 µg 7,12-Dimethylbenz(a)-anthrazen (DMBA) in 250 µl Aceton hatte eine tumorpromovierende Wirkung zur Folge; die Behandlung mit 0,3 % PES sowie mit 1 % oder 2 % zersetzter PES nach DMBA-Vorbehandlung blieb ohne Effekt. Bei Pinselung mit 2 % PES in Wasser ohne DMBA-Vorbehandlung traten nach 26 Wochen bei 3 von 30 Tieren Hauttumoren auf, was auf eine mögliche tumorinitiierende Wirkung des Produktes hinweist. Eine 1%ige PES-Lösung in Aceton blieb ohne Effekt. Maligne Hauttumoren traten nur nach DMBA-Vorbehandlung und ab einer PES-Konzentration von 1 % in Wasser auf (Tabelle 2). Generell führte die PES-Pinselung bei den Tieren zu Hautreizungen.

**Tabelle 2:**

Hauttumor-Inzidenzen bei ICR-Swiss-Mäusen nach Hautpinselung mit kommerzieller Peroxyessigsäure [Bock et al. 1975]

PES / Vehikel	DMBA	Mäuse mit Tumoren nach Wochen				Mäuse mit Haut-Karzinom
		10	26	52	66	
%						
3,0 / Wasser	+	22	23	24	24	5
1,0 / Wasser	+	1	8	8	8	1
0,3 / Wasser	+	0	0	1	2	0
0 / kein	+	0	0	0	0	0
0 / Wasser	+	histor. Kontrolle: 5,4 % Hauttumoren n. 58 Wo.				
0 / Aceton	+	histor. Kontrolle: 5,4 % Hauttumoren n. 58 Wo.				
2,0*/ Wasser	+	0	0	1	2°	0
1,0*/ Aceton	+	0	0	2	2°	0
2,0 / Aceton	-	keine Auswertung wegen 100 % Mortalität				
2,0 / Wasser	-	0	3	3	-	0
1,0 / Aceton	-	0	0	0	-	0
0 / kein	-	0	0	0	0	0

\*) zersetzte PES nach Passage über einen Edelmetall-Katalysator

°) Auswertung nach 58 statt 66 Wochen

Die Aussagekraft dieser Studie hinsichtlich der Frage nach der kanzerogenen Wirkung von PES ist sehr begrenzt, da

- ein Substanzgemisch mit unbekanntem Stabilisator getestet wurde
- eine behandlungsbedingte chronische Hautreizung vorlag
- die aufgetretenen Hauttumoren nicht näher spezifiziert sind.

In einer weiteren Hautpinselungsstudie mit 0,2-2,0-%iger PES an insgesamt 154 Mäusen wurden bei der histopathologischen Untersuchung nach 1-jähriger Behandlungszeit keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung erhalten. Allerdings wurde bei einem Tier ein eindeutig benigner Hauttumor festgestellt [Sprößig et al. 1978].

Die 10-monatige Behandlung von männlichen BD IX-Ratten, von NMRI- bzw. C3Hf-Mäuse-Zuchtpaaren, von weiblichen Goldhamstern, von Gerbil-Zuchtpaaren und Meerschweinchen mit 0,02 Vol.-% PES im Trinkwasser hatte keine Einfluss auf Wachstum und Zuchtergebnis der Tiere. Die pathologisch-histologische Untersuchung von Leber, Milz, Nieren und Darm blieb ohne Befund [Juhr et al. 1978].

Die chronische dermale Applikation von je 1 ml 0,2-%iger PES, 3 x wöchentlich über einen Zeitraum von 1 Jahr (153 Applikationen) auf die Rücken- sowie auf die Schleimhäute von Mund und Vagina von Kaninchen führte zu keinen Anzeichen für eine Tendenz zur Bildung von Hauttumoren [Müller et al. 1988].

Zur Frage der Reproduktionstoxizität von PES liegt eine Teratogenitätsstudie an ICR-Mäusen vor [Kramer et al. 1990 a]. Die Ganzkörper-Exposition (statische Bedingungen) vom 1.-19. Tag der Trächtigkeit gegenüber einer nominellen Konzentration von 100 mg PES (Wolfasteril-Dampf)/m<sup>3</sup> (2x täglich für 10 Minuten) führte zu einer verzögerten fetalen Entwicklung, charakterisiert durch eine signifikante Erniedrigung des Fetengewichts und der Fetenlänge bei der Schnittentbindung am 19. Tag der Trächtigkeit. Die Zahl der lebenden Feten/Wurf blieb unbeeinflusst und Skelettanomalien wurden nicht festgestellt; Angaben zur maternalen Toxizität fehlen. Die Exposition gegenüber 20 mg PES/m<sup>3</sup> unter identischen Versuchsbedingungen blieb ohne Effekt.

Weiterhin wurde ein Schwimmtest als sensitiver Verhaltenstest zum Nachweis morphologisch nicht erkennbarer Veränderungen bei Jungtieren durchgeführt. Es wurde eine signifikante Verzögerung des Schwimmvermögens bei Mäusen der F<sub>1</sub>-Generation beobachtet, deren Vätertiere vor der Paarung an 5 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils eine i.p.-Injektion von 0,2 ml einer 0,1-%igen Wolfasteril-Lösung (ca. 10 mg PES/kg KGW/Tag) erhalten hatten, während die Muttertiere unbehandelt blieben [Kramer et al. 1990 b].

Die in entsprechenden Studien beobachteten Spermakopf-Anomalien bei ICR-Mäusen nach i.p.-Gabe (5 x 2,6 mg/kg KGW) bzw. nach dermalen Applikation (1 x 50 bzw. 56 x 5 mg/kg KGW) könnten auch als Hinweis auf eine mögliche Beeinträchtigung der männlichen Fertilität durch PES gewertet werden.

Die Behandlung von Zuchtpaaren von NMRI- oder C3Hf-Mäusen und von Gerbilen mit 0,02 Vol.-% PES im Trinkwasser über einen Zeitraum von 10 Monaten hatte keinen Einfluss auf die Zuchtleistung. Auch die Behandlung von Zuchtpaaren von BD IX-Ratten mit 0,02Vol.-% PES im Trinkwasser über mehrere Generationen blieb ohne Einfluss auf die Zuchtdaten (Wurfgröße, Absetzgewicht) [Juhr et al. 1978].

Zur Frage der sensibilisierenden Wirkung von PES oder seinen Formulierungen liegen keine ausreichend dokumentierten Daten vor.

### **Fazit:**

#### Kanzerogenität:

Aufgrund der vorliegenden schlecht dokumentierten und nicht den heutigen Anforderungen entsprechenden chronischen Studien an Mäusen und Meerschweinchen ist ein abschließendes Urteil über die Frage einer möglichen kanzerogenen Wirkung der Peroxyessigsäure nicht möglich. Daher wird Peroxyessigsäure gemäß den EU-Einstufungskriterien hinsichtlich der kanzerogenen Wirkung nicht eingestuft (C: -).

Zur Frage der Gentoxizität liegen lediglich ein positiver Ames-Test am Stamm TA 1978 und ein Spot-Test am Wildstamm LT-2 vor; zumindest im Falle des Ames-Tests trat die gentoxische Wirkung erst im toxischen Bereich auf. Ebenfalls nur im zytotoxischen Bereich positiv war der Chromosomenaberrationstest in vitro. Der nur sehr unvollständig dokumentierte in vivo-Chromosomenaberrationstest und die positiven Spermakopfanomalie-Teste sind insgesamt gemäß den EU-Einstufungskriterien für eine Einstufung nicht ausreichend (M:-).

#### Reproduktionstoxizität:

Zur Frage der Reproduktionstoxizität liegen einige nur unvollständig dokumentierte Ergebnisse vor, die vage Hinweise auf eventuelle Beeinträchtigungen der Fertilität und der fetalen Entwicklung durch Peroxyessigsäure geben. Wegen fehlender Angaben zur maternalen/parentalen Toxizität (Inhalationsstudie) bzw. wegen des irrelevanten Applikationsweges (i.p. bei Schwimmtest und Spermakopf Anomalie-Test) ist gemäß den EU-Einstufungskriterien eine Einstufung als reproduktionstoxisch nicht angemessen (R<sub>F,E</sub>:-).

#### Sensibilisierung:

Aufgrund fehlender Daten ist gemäß den EU-Einstufungskriterien eine Einstufung als sensibilisierend nicht möglich .

**Literatur:**

- [1] Agnet, Y., Dorange, J.-L., Dupuy, P.: Mutagenicity of peracetic acid on *Salmonella typhimurium*. *Mutation Res.* 38, 119 (Abstract Nr. 33) (1976)
- [2] Agnet, Y., Dorange, J.-L., Dupuy, P.: Mutagenicity of peracetic acid on *Salmonella typhimurium*. Institut National de la Recherche Agronomique, Station de Technologie des Produits Vegetaux, unveröffentlichter Bericht (Dijon 1977)
- [3] Blowers, S.D.: A micronucleus test with Proxitane-0510. BIBRA Toxicology International (Carshalton, England), unveröffentlichter Bericht Nr. 1324/1/2/94 an Johnson & Johnson Medical (1994 a)
- [4] Blowers, S.D.: An in vivo unscheduled DNA synthesis assay with Proxitane 0510. BIBRA Toxicology International (Carshalton, England), unveröffentlichter Bericht Nr. 1434/1/2/94 an Johnson & Johnson Medical (1994 b)
- [5] Bock, F.G., Myers, H.K., Fox, H.W.: Cocarcinogenic activity of peroxy compounds. *J. Natl. Cancer Inst.* 55, 1359-1361 (1975)
- [6] Coppinger, W.J., Wong, T.K., Thompson, E.D.: Unscheduled DNA synthesis and DNA repair studies of peroxyacetic and monoperoxydecanoic acids. *Environ. Mutagen.* 5, 177-192 (1983)
- [7] Dorange, J.-L., Agnet, Y., Dupuy, P.: Etude des propriétés mutagènes de l'acide peracetique. Unveröffentlichter Bericht AIDE DGRST No. 74-7-673 et 674 (1974)
- [8] Dworschak, D., Linde, J.: Raumlufthdesinfektion mit Peressigsäure (PES)-Aerosolen auf Intensivtherapiestationen und ihre Konsequenzen für die Behandlung des Hospitalismusproblems. *Dt. Gesundh.-Wesen (DDR)* 31, 1622-1625 (1976)
- [9] Garny, V.: Peracetic acid - MAK classification in 1993. Positionspapier der Solvay S.A. vom 14.10.1994
- [10] Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten: Peroxyessigsäure. VCH Weinheim (1994)
- [11] Heinze, W., Nattermann, H.: Peressigsäure-Aerosol-Wirkung bei Langzeitanwendung niedriger keimwirksamer Konzentrationen auf Versuchstiere. *Wiss. Z. Humboldt-Univ. Berlin, Math.-Nat. R.* 33, 513-517 (1984)
- [12] Juhr, N.-C., Klomburg, S., Haas, A.: Trinkwassersterilisation mit Peressigsäure. *Z. Versuchstierk.* 20, 65-72 (1978)
- [13] Kästner, W.: Desinfektion bei der Lebensmittelherstellung - Wirkstoffe und deren toxikologische Beurteilung. *Arch. Lebensmittelhyg.* 32, 117-125 (1981)
- [14] Koch, S., Kramer, A., Stein, J., Adrian, V., Weuffen, W.: Mutagenitätsprüfung im Spermakopf-Test/Maus und mutagene Potenz von 2 Desinfektionsmitteln auf Basis von Peressigsäure bzw. Phenolen. *Zbl. Hyg.* 188, 391-403 (1989)

- [15] Kramer, A., Koch, S., Adrian, V.: Teratogene Potenz von Wolfasteril bei der ICR-Maus. Hyg. Med. 15, 371-372 (1990 a)
- [16] Kramer, A., Weuffen, W., Adrian, V., Hetmanek, R., Jülich, W.-D., Koch, S., Stein, J., Stein, T., Zwinger, B.: Risikoeinschätzung von Peressigsäure auf der Grundlage tierexperimenteller Befunde. In: Schriftenreihe Mikrobielle Umwelt und antimikrobielle Maßnahmen (H. Horn et al., Hrsg.) Band 12 (Aspekte der Prophylaxe und Bekämpfung des infektiösen Hospitalismus; Hrsg. A. Kramer et al.), Verlag Barth, Leipzig (1990 b); zitiert in: Kramer et al. 1990 a
- [17] Kramer, A., Koch, S., Adrian, V., Stein, J., Weuffen, W.: Mutagenitätsprüfung ausgewählter Desinfektionsmittel im Spermakopftest an der Maus. Hyg. Med. 16, 279-286 (1991)
- [18] Krüger, S., Jancke, S.: Zur Problematik der Tierverträglichkeit von Peressigsäure. 2. Mitt.: Qualitäts- und Rückstandsuntersuchungen an Fleisch nach Applikation von peressigsäurehaltigen Lösungen auf die Haut von Schweinen. Mbl. Vet.-Med. 31, 65-68 (1976)
- [19] Müller, P., Raabe, G., Hörold, J., Juretzek, U.: Action of chronic peracetic acid (Wolfasteril<sup>R</sup>) administration on the rabbit oral mucosa, vaginal mucosa and skin. Exp. Pathol. 34, 223-228 (1988)
- [20] Paldy, A., Berensci, G., Kramer, A., Weuffen, W., Spiegelberger, E.: Mutagene Potenz von Wolfasteril, Wolfasept, Formaldehyd, Chlorhexidin und Bronopol im Knochenmarktest der Maus. In: Horn, H. et al. (Hrsg.): Schriftenreihe Mikrobielle Umwelt und antimikrobielle Maßnahmen, Band 8: Aspekte der Prophylaxe und Bekämpfung des infektiösen Hospitalismus (Kramer, A. et al., Hrsg.), 349-352 (Verlag Barth, Leipzig 1984)
- [21] Phillips, B.J.: The effects of Proxitane-0510 on the chromosomes of cultered human lymphocytes. BIBRA Toxicology International (Carshalton/England), unveröffentlichter Bericht Nr. 1295/1/3/94 an Johnson & Johnson Medical (1994)
- [22] Sprößig, M., Thiel, K.-D., Scheibner, K.: Untersuchungen zur Frage einer kanzerogenen Wirkung der Peressigsäure. Wolfasteril- Symposiumsbericht "Anwendung der Peressigsäure in der Humanmedizin" Seite 73-74 (Eisenach, 1978)
- [23] Yamaguchi, T., Yamashita, Y.: Mutagenicity of hydroperoxides of fatty acids and some hydrocarbons. Agric. Biol. Chem. 44, 1675-1678 (1980)
- [24] Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K.: Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. Environ. Mol. Mutagen. 11 (Suppl. 12), 1-158 (1988).

Stand: November 1996