

Ausgabe: Dezember 2011**Stand: Mai 2011****Quecksilberverbindungen, organische**

Thiomersal (Thimerosal, Merthiolat, Ethylmercurithiosalicylat-Natriumsalz),
CAS-Nr.: 54-64-8)

Phenylquecksilbersalze

- acetat, (CAS-Nr.: 62-38-4),
- chlorid, (CAS-Nr.: 100-56-1),
- borat, (CAS-Nr.:102-98-7),
- nitrat, (CAS.: 55-68-5),
- propionat, (CAS-Nr.: 103-27-5)

1 Vorkommen

Thiomersal wurde verbreitet als Konservierungsmittel, beispielsweise in Hyposensibilisierungslösungen, Augen- und Ohrentropfen, Kontaktlinsenflüssigkeit, Augenkosmetika und Zahnputzmitteln eingesetzt, Mercurochrom zur Wunddesinfektion. Phenylquecksilbersalze wurden als Antiseptika, Desinfektionsmittel und Konservierungsstoffe in medizinischen Produkten, Kosmetika, Kontrazeptiva, Farben u. a. und im Pflanzenschutz verwendet [20]. Nach der Kosmetikverordnung sind Thiomersal und Phenylquecksilbersalze in 0,007% (als Hg) nur in Schminke- und Abschminkmitteln für die Augen zugelassen und müssen deklariert werden [10]. Wegen seiner sensibilisierenden Wirkungen [45], seines Quecksilbergehaltes und des Verdachtes auf gentoxische Wirkungen [8, 47] ist Thiomersal heute nur noch in wenigen Verbraucherprodukten, Medikamenten oder Medizinprodukten enthalten, vor allem in Impflösungen, z.B. gegen Influenza (H1N1) [40]. In der Veterinärmedizin findet Thiomersal noch vereinzelt Verwendung [9], Zum Pflanzenschutz werden organische Quecksilberverbindungen nicht mehr eingesetzt.

2 Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Typ-IV-Sensibilisierungen gegen Thiomersal sind teils häufiger als die Wahrscheinlichkeit eines dermalen Kontaktes mit der Substanz erwarten ließe. Hierbei sind die Sensibilisierungsraten international sehr unterschiedlich und spiegeln offenbar die Verbreitung thiomersalhaltiger Medizin- oder Verbraucherprodukte wieder. Bei routinemäßigen Testungen von Patienten mit Hauterkrankungen fanden sich in der Schweiz 4,2% [32], in Österreich bis 19% [24], in den USA bis 10,6% positive Testreaktionen [27]. Bei der Epikutantestung hautgesunder Erwachsener wurden hohe Prävalenzen von positiven Reaktionen besonders bei jungen Menschen beobachtet [13, 16, 30, 41]. In Deutschland ergaben die Testdaten von 19.339 Patienten (Thiomersal 0,1% in Vaseline) eine Sensibilisierungsrate von 5,7% [37]. Auf die Testung mit 0,05% Thiomersal in Vaseline (n=19.454) reagierten 778 (4%) positiv, davon 4,2% Frauen und 3,6% Männer [38]. Bei der Auswertung von insgesamt über 40.000 Epikutantestungen von

1990 bis 1995 lag Thiomersal an 4. Stelle der häufigsten Allergene [37]. Werden in der Bevölkerung 5,6% durch Thiomersal sensibilisierte Personen gefunden, so beträgt die Sensibilisierungsrate bei Krankenhauspflegepersonal bis zu 12,6%. Pflegepersonal wird durchweg gegen Hepatitis geimpft. Diese Impfstoffe waren mit Thiomersal konserviert. Es besteht daher in diesem Fall für die Thiomersalsensibilisierung ein klarer Expositionsbezug [39].

Schulkinder (n=416) hatten alters- und geschlechtsabhängig 8% bis 15,1% positive Testreaktionen auf Thiomersal (0,1% oder 0,05% in Vaseline) [4]. Es handelte sich überwiegend um klinisch nicht relevante, asymptomatische Sensibilisierungen, die vermutlich durch thiomersalhaltige Impfstoffe (z. B. Tetanus-Impfstoff) induziert wurden [16, 36]. Eine italienische Studie mit 670 untersuchten Kindern (506 mit atopischer Dermatitis und 164 mit nicht näher spezifizierten ekzematösen Läsionen) berichtet 42% Thiomersalsensibilisierte. Diese hohe Rate wird durch die Verwendung thiomersalhaltiger Impfstoffe und Desinfektionsmittel erklärt. Die Autoren folgern, dass Kontaktsensibilisierung bei Kindern mit atopischer Dermatitis assoziiert ist [26].

Intoleranzerscheinungen bei erneuter Impfung wurden zunächst nicht berichtet [1]. Es wurden nur wenige Fälle von Urtikaria oder generalisiertem Ekzem durch Impfungen beschrieben [33, 46]. Häufiger wurde die Verursachung des insgesamt eher seltenen allergischen Kontaktekzems durch Thiomersal in Kontaktlinsenflüssigkeit beobachtet [21, 45].

Allerdings häufen sich jüngst Berichte über starke Impfreaktionen durch thiomersalhaltige Impflösungen bei Kindern mit atopischer Dermatitis. Zahlreiche juckende ekzematöse Flecken traten bei 5 atopischen Kindern an der Einstichstelle, dem Rumpf, den Gliedmaßen und im Gesicht auf. Alle 5 betroffenen Patienten waren gegen Thiomersal sensibilisiert [31]. Möglicherweise können generalisierte Impfreaktionen bei Patienten mit atopischer Dermatitis durch Thiomersal hervorgerufen werden.

Kreuzreaktionen mit anderen organischen und anorganischen Quecksilberverbindungen, insbesondere mit Ethylquecksilbersalzen, die ein struktureller Bestandteil des Thiomersal sind, wurden beschrieben [11, 14, 17]. Thiomersal hydrolysiert in Lösung sehr schnell [34, 43], so dass eine Koexposition zwischen Thiomersal und seinen Hydrolyseprodukten besteht. Die sensibilisierenden Eigenschaften von Thiomersal wurden daher auch den Strukturkomponenten Thiosalizylsäure und Ethylquecksilber zugeschrieben: Von 36 Personen mit Thiomersal-Allergie zeigten alle Probanden auch Reaktionen gegen Methylquecksilberchlorid oder Ethylquecksilberchlorid. Demnach wären isolierte Reaktionen gegen Thiomersal selten, und die sensibilisierende Komponente des Thiomersal wäre das Ethylquecksilber [35]. Die Relevanz dieser Befunde ist allerdings unklar. Eine abschließende Bewertung, ob es sich um Kreuzreaktionen oder um eine Sensibilisierung durch Koexposition handelt, ist daher nicht möglich. Der Befund, dass eine Sensibilisierung gegen Thiomersal mit der Defizienz für Glutathion-S-Transferase M1 (*GSTM1*) assoziiert ist [48], weist auf die Bedeutung der Haptenbildung bei der Thiomersalsensibilisierung hin.

Allergisches Kontaktekzem und Sofort-Typ-Reaktionen durch Mercurochrom wurden in Einzelfällen beschrieben [2, 6, 7, 22]. In einem Kinderkollektiv mit allergischer Kontaktdermatitis reagierten 15 von 54 im Lappchentest auf Merbromin [25]. Die Seltenheit klinisch relevanter Sensibilisierung durch Thiomersal ist offenbar dem

geringen Risiko, mit der Substanz in Kontakt zu kommen, zu verdanken. Eine Fallstudie der Hadassah-Universitätsklinik in Jerusalem, in der 508 konsekutive Patienten ausgewertet wurden, zeigte einen hohen Anteil klinisch relevanter Kontaktallergien, insbesondere bei Mechanikern. Der Beschäftigungsbezug war signifikant ($p \leq 0,0001$). Die Autoren führten dies im Falle der Handekzeme darauf zurück, dass unter diesen Patienten sehr häufig ehemalige und aktuelle Militärangehörige vertreten waren, die in den militärischen Einrichtungen als Instandhaltungsmechaniker Umgang mit Ölen und Kühlschmier-Flüssigkeiten hatten, die mit Thiomersal konserviert waren. Für die Gesichtsekzeme vermuteten die Autoren, dass infolge einer unklaren Gesetzgebung in Israel Thiomersal in Kosmetika enthalten sein kann [42]. Zudem werden kutane Reaktionen bei allergischer Kontaktkonjunktivitis berichtet [45].

In verschiedenen experimentellen Sensibilisierungen am Meerschweinchen mit Thiomersal (Maximierungstest, FCA-Test (Induktion mit Injektion mit Freund'schem kompletten Adjuvans), Optimierungstest) ließen sich in den meisten Fällen mehr als die Hälfte der Tiere sensibilisieren [15, 17].

Phenylquecksilbersalze wurden in Einzelfällen als Ursache von allergischem Kontaktekzem durch Aufbewahrungsflüssigkeit für Thermometer [18], durch ein Spermizid [3] oder durch gebeiztes Saatgetreide [19] nachgewiesen. Vereinzelt wurde über allergische Sofortreaktionen berichtet [29, 44]. Bei konsekutiven Testungen mit Phenylquecksilberacetat (0,05% in Vaseline oder 100 ppm in Wasser) wurden in Deutschland 5,5% ($n=1.852$) bzw. 1,7% ($n=10.974$) positive Reaktionen ohne Angaben zur Relevanz gefunden. Die Testzubereitung von 0,05% in Vaseline wirkt nicht selten irritativ, deshalb sind insbesondere fragliche Reaktionen auf Phenylquecksilbersalze in diesen Konzentrationen kritisch zu bewerten [38]. Bei Kindern gehören Quecksilberverbindungen zu den häufigen Allergenen. Von 416 Schulkindern reagierten altersabhängig bis zu 9,6% der Mädchen aber keine Jungen auf Phenylquecksilberacetat. Kreuzreaktionen mit Thiomersal und Quecksilber(amid)chlorid wurden beobachtet [4].

Zwischen 1977 und 1983 wurden bei der Testung mit Phenylquecksilberborat (0,025% in Vas.) Sensibilisierungsraten von 0,7% ermittelt [12]. Im Vergleich zu Sensibilisierungen durch Thiomersal liegen die Prävalenzen für Phenylquecksilbersalze deutlich niedriger.

Ein Arzt bekam eine Urtikaria und asthmatische Beschwerden nach Kontakt mit Bettwäsche und Arbeitskleidung, die mit einem phenylquecksilberpropionathaltigen Weichspüler behandelt worden war. Der Pricktest mit 0,85%igem Phenylquecksilberpropionat und der bronchiale Provokationstest mit insgesamt 3 µg der Substanz waren positiv [29].

Nach epikutaner Induktion mit 2% Phenylquecksilbernitrat konnten bei 24/25 Probanden positive Reaktionen mit 0,5% Phenylquecksilbernitrat (reizende Konzentration) ausgelöst werden [23]. In einem modifizierten Draize-Test an 56 Probanden wurde 10 mal für 48-72 Stunden Phenylquecksilberacetat (0,125% in Vas.) appliziert. 16 Probanden reagierten auf eine Auslösung mit 0,1%, 12 auf 0,05% und einer auf 0,01%. Allerdings reagierten auch von 36 Kontrollpersonen 6, 2 bzw. keiner auf diese Auslösekonzentrationen [28].

Durch einen Bühler-Test (nicht näher dokumentiert) mit Phenylquecksilberacetat wurden 14 von 18 Meerschweinchen sensibilisiert [5].

3 Bewertung

Die sensibilisierende Wirkung durch Hautkontakt zu Thiomersal und verschiedenen Phenylquecksilbersalzen ist durch gesicherte Fallmitteilungen, zum Teil hohe Prävalenzraten bei konsekutiven Epikutantestungen und durch den nachweisbaren Expositionsbezug sowie durch experimentelle Untersuchungen am Menschen und am Tier nachgewiesen. Kreuzreaktionen der organischen Quecksilberverbindungen untereinander und auch mit anorganischem Quecksilber werden gefunden. Insgesamt begründen diese Beobachtungen eine Bewertung als sensibilisierend durch Hautkontakt. Eine atemwegssensibilisierende Wirkung ist nicht ableitbar.

4 Literatur

- [1] Aberer, W.: Vaccination despite thiomersal sensitivity. Contact Dermatitis 24 (1991), 6-10
- [2] Baradazzi, F.; Vassilopoulou, A.; Valenti, R.; Paganini, P.; Morelli, R.: Mercurochrome-induced allergic contact dermatitis. Contact Dermatitis 23 (1990), 381-382
- [3] Bonnetblanc, J.M.; Delrous, J.L.: Connubial dermatitis from phenylmercuri nitrat. Contact Dermatitis 34 (1996), 367
- [4] Brasch, J.; Geier, J.: Patch test results in schoolchildren. Contact Dermatitis 37 (1997), 286-293
- [5] Bühler, E.V.: Delayed contact hypersensitivity in the guinea pig. Arch. Dermatol. 91 (1965), 171-175
- [6] Camarasa, G.: Contact dermatitis from mercurochrome. Contact Dermatitis 2 (1976), 120
- [7] Corrales Torres J.L.; de Corres, F.: Anaphylactic hypersensitivity to mercurochrome (merbrominum). Ann. Allergy 54 (1985), 230-232
- [8] Eke, D.; Celik, A.: Genotoxicity of thimerosal in cultured human lymphocytes with and without metabolic activation sister chromatid exchange analysis proliferation index and mitotic index. Toxicol In Vitro 22 (2008), 927 – 934
- [9] EWG: Verordnung über die Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Rückstände pharmakologisch wirksamer Stoffe in Lebensmitteln tierischen Ursprungs, zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 und zur Änderung der Richtlinie 2001/82/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Anhänge I - IV der VO (EWG) Nr. 2377/90, zuletzt geändert durch: [VO (EG) Nr. 1518/05 v. 19.09.05]
- [10] EWG: Verordnung über kosmetische Mittel (Kosmetikverordnung) (Bek. der Neufassung vom 7. 10. 1997). BGBl I, S. 2410- 2448, zuletzt geändert durch die Verordnung vom 13. Oktober 2009 (BGBl. I S. 3662).Stand: Neugefasst durch Bek. v. 7.10.1997 I 2410; Zuletzt geändert durch V v. 13.10.2009 I 3662
- [11] Fräki, J.E.; Peltonen, L.; Hopsu-Havu, V.K.: Allergy to various components of topical preparations in stasi dermatitis and leg ulcer. Contact Dermatitis 5 (1979), 97-100

- [12] Gollhausen, R.; Enders, F.; Przybilla, B.; Burg, G.; Ring, J.: Trend in allergic contact sensitization. *Contact Dermatitis* 18 (1988), 147-154
- [13] Goncalo, S.; Goncalo, M.; Azenha, A.; Barros, M.A.; Sousa Bastos, A.; Brandao F.M.; Faria, A.; Marques, M.S.J.; Pecegueiro, M.; Rodrigues, J.B.; Salgueiro, E.; Torres, V.: Allergic contact dermatitis in children. *Contact Dermatitis* 26 (1992), 112-115
- [14] Goncalo, M.; Figueiredo, A.; Goncalo, S.: Hypersensitivity to thiomersal: the sensitizing moiety. *Contact Dermatitis* 34 (1996), 201-203
- [15] Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Quecksilberverbindungen, organische, 1998, Weinheim: VCH-Losebl.-Ausg.
- [16] Hansson, H.; Möller, H.: Patch test reactions to merthiolate in healthy young subjects. *Br. J. Derm.* 83 (1970), 349-356
- [17] Hausen, B.M.; Brinkmann, J.; Dohn, W.: Lexikon der Kontaktallergene. Landsberg/Lech: Ecomed Fachverlag, 1992, Losebl.-Ausg.
- [18] Ippen, H.: Akutes Axillarekzem durch Quecksilber-Verbindungen. *Dermatosen* 27 (1979), 54
- [19] Jung, H.D.: Arbeitsdermatosen durch Pestizide. *Dt. Gesundh.-Wesen* 34 (1979), 1144-1148
- [20] Kayser, D., Schlede, E. (Hrsg.): Chemikalien und Kontaktallergie - Eine bewertende Zusammenstellung. München: MMV, 1995, Losebl.-Ausg.
- [21] van Ketel, W.G.; Melzer van Riemsdijk, F.A.: Conjunctivitis due to soft lens solution. *Contact Dermatitis* 6 (1980), 321-324
- [22] van Ketel, W.G.: Sensitization to mercury from Mercurochrome. *Contact Dermatitis* 6 (1980), 499
- [23] Kligman, A.M.: The identification of contact allergens by human assay. III. The maximisation test: a procedure for screening and rating contact sensitizers. I. *Invest. Dermatol.* 47 (1966), 393-409
- [24] Kränke, B.; Binder, M.; Derharsching, J.; Komericki, P.; Pirkhammer, D.; Ziegler, V.; Aberer, W.: Epikutantestung mit der "Standardreihe Österreich" - Testepidemiologische Kenngrößen und Ergebnisse. *Wien Klin. Wochenschr.* 107 (1995), 323-330
- [25] Levy, A.; Hanau, D.; Fousereau, J.: Contact dermatitis in children. *Contact Dermatitis* 6 (1980), 260-262
- [26] Manzini, B.M.; Ferdani, G.; Simonetti, V.; Donini, M.; Seidenari, S.: Contact sensitization in children. *Pediatr Dermatol* 15 (1998), 12 - 17
- [27] Marks jr., J.G.; Belsito, D.V.; DeLeo V.A.; Fowler jr., J.F.; Fransway, A.F.; Maibach, H.I.; Mathias, T.; Nethercott, J.R.; Rietschel, R.L.; Rosenthal, L.E.; Sherertz, E.F.; Storrs, F.J.; Taylor, J.S.: North american contact dermatitis group standard tray patch test results (1992 to 1994). *Am. J. Conatct Dermatitis* 6 (1995), 160-165
- [28] Marzulli, F. N.; Maibach, H.I.: Antimicrobials: experimental contact sensitization in man. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 24 (1973), 399-421

- [29] Mathews, K.M.; Pan, P.M.: Immediate type hypersensitivity to phenylmercuric compounds. *Am. J. Med.* 44 (1968), 310-318
- [30] Nielsen, N.H.; Menné, T.: Allergic contact sensitization in an unselected Danish population. *Acta Derm. Venereol.* 72 (1992), 456-460
- [31] Patrizi A, Rizzoli L, Vincenzi C, Trevisi P, Tosti A. Sensitization to thimerosal in atopic children. *Contact Dermatitis* 40 (1999), 94 – 97
- [32] Perrenoud, D.; Bircher, T.; Hunziker, H. et al.: Frequency of sensitization to 13 common preservatives in Switzerland. *Contact Dermatitis* 30 (1994), 276-279
- [33] Pierchalla, P.; Petri, H.; Rüping, K.W.; Stary, A.: Urtikarielle Reaktion nach Injektion von H-B-Vax bei Sensibilisierung auf Thiomersal (Merthiolat). *Allergologie* 10 (1987), 97-99
- [34] Reader, M.J.; Lines, C.B.: Decomposition of thimerosal in aqueous solution and its determination by high-performance liquid chromatography. *J Pharm Sci* 72 (1983), 1406-1409
- [35] Santucci B, Cannistraci C, Cristaudo A, Camera E, Picardo M: Thimerosal positivities: the role of SH groups and divalent ions. *Contact Dermatitis* 39 (1998), 123 – 126
- [36] Schäfer, T.; Enders, F.; Przybilla, B.: Sensitization to thiomersal and previous vaccination. *Contact Dermatitis* 32 (1995), 114-116
- [37] Schnuch, A.; Geier, J.; Uter, W.; Frosch, P.J.; Lehmacher, W.; Aberer, W.; Agathos, M.; Arnold, R.; Fuchs, Th.; Laubstein, B.; Lischka, G.; Pietrzyk, P.M.; Rakoski, J.; Richter, G.; Rueff, F: National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. *Contact Dermatitis* 37 (1997), 200-209
- [38] Schnuch, A.; Geier, J.; Uter, W.; Frosch, P.J.: Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a multicentre study. *Br. J. Dermatol.* 138 (1998), 467-476
- [39] Schnuch, A.; Uter, W.; Geier, J.; Frosch, P.J.; Rustmeyer, T.: Contact allergies in healthcare workers. Results from the IVDK. *Acta Derm Venerol* 78 (1998), 358 – 363
- [40] Schubert, C.: Pandemic blows lid off laws limiting mercury in vaccines. *Nature Medicine* 16 (2010), 9
- [41] Seidenari, S.; Manzini, B.M.; Danese, P.; Motolese, A.: Patch and prick test study of 593 healthy subjects. *Contact Dermatitis* 23 (1990), 292-294
- [42] Slodownik, D.; Ingber, A.: Thiomersal – Is it really irrelevant? *Contact Dermatitis* 53 (2005), 324 – 326
- [43] Tan, M.; Parkin, J. E.: Route of decomposition of thiomersal (thimerosal). *Int J Pharm* 208 (2000), 23 – 34
- Torresani, C.; Capari, E.; Manara, G.C.: Contact urticaria syndrome due to phenylmercuric acetate. *Contact Dermatitis* 29 (1993), 282-283
- [44] Torresani, C.; Capari, E.; Manara, G.C.: Contact urticaria syndrome due to phenylmercuric acetate. *Contact Dermatitis* 29 (1993), 282-283
- [45] Tosti, A.; Tosti, G.: Thiomersal: a hidden allergen in ophthalmology. *Contact Dermatitis* 18 (1988), 268-273

[46] Tosti, A.; Melina, M.; Bardazzi, F.: Systemic reactions due to thiomersal. Contact Dermatitis 15 (1986), 187-188

[47] Westphal, G. A.; Asgari, S.; Schulz, T. G.; Bünger, J.; Müller, M.; Hallier, E.: Thimerosal induces micronuclei in the cytochalasin B- block micronucleus test with human lymphocytes. Arch Toxicol 77 (2003), 50 – 55

[48] Westphal, G.A.; Schnuch, A.; Schulz, T.G.; Reich, K.; Aberer, W.; Brasch, J.; Koch, P.; Wessbecher, R.; Szliska, Ch.; Bauer, A.; Hallier, E.: Homozygous gene deletions of the glutathione S-transferases M1 and T1 are associated with thimerosal sensitization. Int Arch Occ Env Hea 73 (2000), 384 – 388