

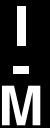
Kresylglycidylether

Sensibilisierende Wirkung (2013)

Sh

CAS-Nr.	26447-14-3 (Isomerengemisch) 2210-79-9 (o-Isomer)
Synonyma	Cresylglycidylether 1,2-Epoxy-3-(tolylloxy)propan 1-(Methylphenoxy)-2,3-epoxypropan 2-[(Methylphenoxy)methyl]oxiran 2-Methylphenylglycidylether o-Kresylglycidylether o-Cresylglycidylether 1,2-Epoxy-3-(o-tolylloxy)propan 1-(2-Methylphenoxy)-2,3-epoxypropan 1-(o-Methylphenoxy)-2,3-epoxypropan 2-[(2-Methylphenoxy)methyl]oxiran

Sowohl o-Kresylglycidylether als auch das Isomerengemisch werden als Reaktivverdünner in Epoxidharz-Systemen eingesetzt.



Allergene Wirkung

Erfahrungen beim Menschen

Zur Epikutantestung mit Kresylglycidylether wird, ebenso wie im Falle des Phenylglycidylethers, eine 0,25%ige Zubereitung in Vaseline verwendet. Obwohl in einigen Publikationen (Angelini et al. 1996; Jolanki et al. 1987, 1990; Kanerva et al. 1997; Tarvainen 1995) ausdrücklich das o-Isomer als Testzubereitung aufgeführt wurde, erfolgte die Testung mit einer kommerziell verfügbaren Zubereitung des Isomerengemisches.

Hautsensibilisierende Wirkung

Klinisch-epidemiologische Untersuchungen

Zwischen Oktober 2002 und Juli 2003 wurde in den Kliniken des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) im Rahmen der Studie „EPOX 2002“ bei 92

2 Kresylglycidylether

Patienten mit Verdacht auf allergisches Kontaktekzem durch Epoxidharz-Systeme eine erweiterte Epoxidharz-Testreihe überprüft. Dabei zeigten 6 von 88 Getesteten eine positive Reaktion auf Kresylglycidylether, und alle 6 Patienten reagierten auch auf Phenylglycidylether (Geier et al. 2004). Insgesamt reagierten bis zum Jahr 2005 10% der 206 getesteten Patienten positiv auf Kresylglycidylether (Geier 2010).

In den Jahren 1996 bis 2001 wurden in den Kliniken des IVDK 829 Patienten unter dem Verdacht auf eine Kontaktallergie gegen Klebstoffe epikutan getestet. Bei 336 dieser Patienten lag eine Berufsdermatose vor. Positive Reaktionen auf Kresylglycidylether ergaben sich bei 8 von 128 getesteten Patienten (6,3%) in der Gruppe der Patienten mit Berufsdermatose und bei keinem der 142 Patienten ohne die entsprechende Diagnose. Auf Phenylglycidylether reagierten 9 von 99 getesteten Patienten aus der Gruppe der Patienten mit Berufsdermatose (Hillen et al. 2007).

Aus dem Finnish Institute of Occupational Health (FIOH) liegen mehrere Publikationen zu Epikutantest-Ergebnissen mit Kresylglycidylether vor. In diesen ist jedoch nicht transparent, in wie weit sich die beschriebenen und getesteten Kollektive überschneiden: Kresylglycidylether wurde im FIOH in den Jahren von 1984 bis 1988 bei insgesamt 140 Patienten epikutan getestet. Dabei zeigten 8 Getestete (5,7%) eine positive Reaktion, darunter auch 2 Beschäftigte aus der Herstellung von Pinseln, bei denen die stark positiven Reaktionen wahrscheinlich als Kreuzreaktionen mit Phenylglycidylether zu interpretieren sind. Nähere Angaben zu weiteren Kreuzreaktionen, zur individuellen Exposition oder zur klinischen Relevanz der Reaktionen bei den übrigen 6 Patienten mit positiver Reaktion auf Kresylglycidylether liegen nicht vor (Jolanki et al. 1987, 1990).

In einem 3-Jahres-Zeitraum (keine näheren Angaben) wurde im FIOH mit 2 Plastik- und Kleber-Reihen getestet, die je insgesamt 50 Substanzen umfassten. Dabei zeigten 3 von 146 und 5 von 145 Getesteten eine positive Reaktion auf Kresylglycidylether bzw. Phenylglycidylether. Angaben zur klinischen Relevanz und dazu, ob ein Teil der Reaktionen als Kreuzreaktionen zu werten ist, fehlen (Kanerva et al. 1997).

In einer Auswertung der Ergebnisse der Epikutantestungen mit diesen Plastik- und Kleber-Testreihen, die im FIOH in den Jahren 1991 bis 1996 bei insgesamt 360 Patienten registriert worden waren, fand sich bei 5 von 311 sowie 8 von 309 Getesteten eine positive Reaktion auf Kresylglycidylether bzw. Phenylglycidylether (Kanerva et al. 1999).

Innerhalb von 22 Jahren wurden im FIOH 182 Patienten wegen des Verdachtes auf ein beruflich bedingtes allergisches Kontaktekzem durch Epoxidharze untersucht. Im Epikutantest reagierten 29 von ihnen positiv auf reaktive Verdünnern, davon 16 auf Kresylglycidylether. Angaben zur Exposition, zur Zahl der mit den einzelnen Substanzen getesteten Personen, zu Koreaktionen und zur klinischen Relevanz der Testergebnisse fehlen (Jolanki et al. 2001).

Zwischen 1994 und 2008 traten bei 24 der im FIOH untersuchten Patienten positive Reaktionen auf einige der getesteten epoxidierten (Meth-)Acrylate auf. Drei der Patienten zeigten auch eine zweifach positive Reaktion auf Kresylglycidylether (Aalto-Korte et al. 2009).

Im Rahmen der Testung mit Bestandteilen einer Plastik- und Kleber-Testreihe in der Universitäts-Hautklinik Helsinki in den Jahren 1985 bis 1992 reagierte einer von 343 Getesteten positiv auf Kresylglycidylether (Tarvainen 1995).

Zwischen 1981 und 1988 wurden 167 Patienten einer auf Berufskrankheiten spezialisierten Klinik wegen des Verdachtes auf eine Epoxidharz-Allergie mit den Bestandteilen einer speziellen Epoxidharz-Testreihe epikutan getestet. Dabei zeigten 2 von 96

getesteten Patienten eine positive und von den Autoren als klinisch relevant eingestufte Reaktion auf Kresylglycidylether (k. w. A.; Holness und Nethercott 1993, 1997).

Zwischen September 2000 und August 2010 wurden in der Universitätsklinik von Turku 6042 Patienten mit Epoxidharz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether getestet. Hierbei zeigten insgesamt 59 Patienten eine positive Reaktion, die in 21 Fällen auf eine nicht-berufliche und in 38 Fällen auf eine berufliche Exposition zurückgeführt wurde. Acht von 23 Getesteten mit beruflicher Exposition reagierten auch positiv auf Kresylglycidylether und 15 von 30 Getesteten auch auf Phenylglycidylether (Majasuo et al. 2012).

Fallberichte

Bei 10 von 22 in der Marmorverarbeitung exponierten Beschäftigten trat innerhalb von 2 Monaten nach Einführung eines Epoxidharzsystems, das etwa 25% Kresylglycidylether als Reaktivverdünner enthielt, ein zum Teil möglicherweise auch aerogen vermitteltes, allergisches Kontaktekzem auf. Alle 10 reagierten im Epikutantest auf Kresylglycidylether und 7 sowie 4 von ihnen auch auf Phenylglycidylether bzw. Epoxidharz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether (Angelini et al. 1996).

Von 20 Patienten mit Kontaktallergie gegen Epoxidharz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether reagierten 14 Getestete in einer älteren Untersuchung positiv auf 0,25% Phenylglycidylether in Aceton. Vier der Patienten mit positiver Reaktion auf Phenylglycidylether wurden auch mit 0,25% Kresylglycidylether in Aceton getestet, wobei alle 4 ebenfalls eine positive Reaktion zeigten (Fregert und Rorsman 1964).

In einem Betrieb entwickelten 18 Beschäftigte, die mit der Herstellung von elektrischen Isolatoren beschäftigt waren, ein Kontaktekzem. Verwendet wurde ein cycloaliphatisches Epoxidharz auf Basis von Hexahydrophthalsäurediglycidylester. Während 12 Patienten eine positive Reaktion auf 1% eines etwa 50% Hexahydrophthalsäurediglycidylester enthaltenden Harzes zeigten, reagierte nur einer auch auf das getestete Epoxidharz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether. Je einer der 12 Patienten reagierte im Epikutantest auch mit einer einfach positiven bzw. einer fraglichen Reaktion auf Kresylglycidylether und 3 auf Phenylglycidylether (außerdem 2 fraglich positive Reaktionen) (Jolanki et al. 1989).

Eine 60-jährige Beschäftigte in der Schuhherstellung mit initialem Kontaktekzem an den Händen, das sich im Laufe mehrerer Jahre auch auf die Unterarme sowie das Gesicht ausdehnte, reagierte im Epikutantest mit einer stark positiven Reaktion auf Kresylglycidylether, 1% Bisphenol A und 10% Abietinsäure sowie mit einer schwach positiven Reaktion auf 5% Phenol-Formaldehyd-Harz. Keine Reaktion zeigte sich auf Kolophonium und p-tert-Butylphenol-Formaldehyd-Harz (Koch 2002).

Ein 24-jähriger Chemiearbeiter, der häufig gegen Epoxidharz-Systeme exponiert war und bei dem seit etwa 6 Jahren ein Kontaktekzem bestand, reagierte im Epikutantest positiv auf Kresylglycidylether sowie auf 1,2-Diaminoethan, nicht aber auf Epoxidharz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether. Nähere Angaben zur Zusammensetzung der verwendeten Epoxidharz-Systeme fehlen (Chiaregato et al. 1994).

Ein Immersionsöl für die Mikroskopie, das ein modifiziertes Epoxidharz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether und ein modifiziertes cycloaliphatisches Epoxidharz enthielt, verursachte bei 4 Beschäftigten von bakteriologischen Abteilungen erythematös-ekzematöse Kontaktekzeme an den Händen und im Periorbitalbereich. Ein Beschäftigter



4 Kresylglycidylether

zeigte im Epikutantest eine einfach positive und 2 der Beschäftigten zeigten eine zweifach positive Reaktion auf Kresylglycidylether und Phenylglycidylether sowie auf Bisphenol-A-diglycidylether-basiertes Harz, Bisphenol-F-diglycidylether-basiertes Harz und 2 von ihnen auch auf n-Butylglycidylether (k. A. zur Testkonzentration) (Géraut und Tripodi 1999). In einer weiteren Untersuchung wurden 3 von 6 betroffenen Beschäftigten auch mit Kresylglycidylether (k. A. zur Testkonzentration) sowie mit Phenylglycidylether getestet, wobei einer bzw. 2 von ihnen positiv reagierten (Sasseville et al. 2000). Eine 33-jährige und eine 48-jährige Laborantin mit entsprechender Exposition zeigten im Epikutantest außer einer stark positiven Reaktion auf Epoxidharz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether auch eine einfach bzw. dreifach positive Reaktion auf Kresylglycidylether (k. A. zur Testkonzentration bzw. 0,25%ig in Vaseline) (Crepy et al. 2000; Sommer et al. 1997).

Ein 22-jähriger Beschäftigter, der 5 Jahre lang bei der Verarbeitung von Marmor gegen Epoxidharze exponiert war, entwickelte ein subakutes Kontaktekzem der Fingerrücken beider Hände mit nachfolgender Depigmentierung, die auch nach Aufgabe der Tätigkeit und Abheilung des Ekzems persistierte. Der Patient zeigte eine stark positive Reaktion auf Kresylglycidylether und Phenylglycidylether, nicht aber auf das getestete Epoxidharz (Silvestre et al. 2003).

Bei einem 40-jährigen Maurer und Fliesenleger trat 2 Tage nach versehentlichem Kontakt mit einem 2-Komponenten-Epoxidharz-System, das Kresylglycidylether als Reaktivverdünner enthielt, ein Kontaktekzem auf dem kontaminierten Bein und den Händen auf, das sich später auf weitere Körperbereiche ausdehnte. Der Patient reagierte im Epikutantest schwach ausgeprägt auf 1% Epoxidharz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether und jeweils mit dreifach positiver Ausprägung auf Kresylglycidylether und Phenylglycidylether (Niebuhr et al. 2007).

Von 30 Patienten, die im Epikutantest positiv auf Epoxidharz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether reagierten, zeigten 15 auch eine positive Reaktion auf Kresylglycidylether oder n-Butylglycidylether (k. w. A.) (Björkner et al. 1980).

In einem Human Repeated Insult Patch Test (HRIPT) zeigten 2 von 50 Freiwilligen 72 Stunden nach einmaliger 24-stündiger okklusiver Applikation von 1% Kresylglycidylether in einer 1%igen Carboxymethylcellulose-Zubereitung eine stark positive Reaktion, die die Autoren als Ausdruck einer Sensibilisierung durch die einmalige Applikation werteten (Ciba-Geigy Corp 1976). Anhand des Reaktionsverlaufes ist eine derartige Interpretation aber zu hinterfragen. Es ist zudem nicht ersichtlich, ob die Probanden zuvor auf eine bereits bestehende Epoxidharz-Sensibilisierung überprüft worden sind.

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Informationen vor.

Tierexperimentelle Befunde

Hautsensibilisierende Wirkung

Die kontaktsensibilisierende Wirkung von Kresylglycidylether wurde in einem Maximierungstest mit einer 3%igen Zubereitung von Kresylglycidylether in Sesamöl zur i.d. und einer 10%igen Zubereitung in Vaseline zur topischen Induktionsbehandlung

überprüft. Bei der Auslösebehandlung mit einer 3%igen Zubereitung von Kresylglycidylether in Vaseline zeigten alle 20 Pirbright-white-Meerschweinchen, aber keines der 10 Kontrolltiere, eine positive Reaktion (Ciba-Geigy Ltd 1989).

Hingegen lieferte ein Optimierungstest mit ebenfalls 20 Pirbright-white-Meerschweinchen kein eindeutig positives Resultat. Die Tiere erhielten am 1. (zwei Injektionen), 3. und 5. Tag jeweils intradermale Injektionen einer 0,1%igen Zubereitung von Kresylglycidylether in physiologischer Kochsalzlösung in den Rückenbereich. An jeweils 3 Tagen der beiden Folgewochen wurde den Tieren eine i.d. Injektion eines 1:1-Gemisches der Testzubereitung mit Freundschem kompletten Adjuvans in den Nackenbereich appliziert. Bei der Auslösebehandlung mit der 0,1%igen Zubereitung in physiologischer Kochsalzlösung wurde bei 3 der 20 Tiere eine Reaktion beobachtet, die deutlicher ausgeprägt war als die Reaktionen während der ersten Woche der Induktionsbehandlung und damit als positiv bewertet wurde (Ciba-Geigy Ltd 1983).

In einem Maximierungstest reagierten 8 von 12 Meerschweinchen nach Sensibilisierung mit n-Butylglycidylether (10% in Propylenglykol zur intradermalen und zur topischen Induktionsbehandlung) bei der Auslösebehandlung auch auf 0,1% Kresylglycidylether in Propylenglykol. Nach Induktionsbehandlung mit einem langkettigen Reaktivverdünner (C_{12}/C_{14} -Monoglycidylether) zeigten 4 von 12 Meerschweinchen ebenfalls eine Kreuzreaktion auf Kresylglycidylether (Thorgeirsson et al. 1975).

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Informationen vor.

Bewertung

Die kontaktsensibilisierende Wirkung von Kresylglycidylether wurde in einem Maximierungstest an Meerschweinchen nachgewiesen. Befunde aus einer experimentellen Untersuchung an Meerschweinchen zur Kreuzreaktivität von Kresylglycidylether mit n-Butylglycidylether und C_{12}/C_{14} -Monoglycidylether sind nicht eindeutig zu bewerten. Es liegen außerdem zahlreiche klinische Befunde über allergische Reaktionen auf Kresylglycidylether aus klinisch-epidemiologischen Untersuchungen und aus Fallberichten vor. Ein Teil dieser Reaktionen ist möglicherweise auf eine immunologische Kreuzreaktion zurückzuführen. Befunde zur sensibilisierenden Wirkung an den Atemwegen liegen nicht vor. Kresylglycidylether werden daher mit „Sh“, nicht aber mit „Sa“ markiert.

Literatur

- Aalto-Korte K, Jungewelter S, Henriks-Eckerman ML, Kuuliala O, Jolanki R (2009) Contact allergy to epoxy (meth)acrylates. *Contact Dermatitis* 61: 9–21
- Angelini G, Rigano L, Foti C, Grandolfo M, Vena GA, Bonamonte D, Soleo L, Scorpiniti AA (1996) Occupational sensitization to epoxy resin and reactive diluents in marble workers. *Contact Dermatitis* 35: 11–16

- Björkner B, Dahlquist I, Fregert S, Magnusson B (1980) Contact allergy to epoxide 8, an epoxy reactive diluent. *Contact Dermatitis* 6: 156
- Chieriegato C, Vencenzi C, Guerra L, Farina P (1994) Occupational allergic contact dermatitis due to ethylenediamine dihydrochloride and cresyl glycidyl ether in epoxy resin system. *Contact Dermatitis* 30: 120
- Ciba-Geigy Corp (1976) Human repeated insult patch test with four liquid samples. In: Huntsman LLC (2006) Submittal of PAIR health & safety studies pursuant to 40 CFR 716.21 to EPA. Huntsman LLC, The Woodlands, TX, USA, 396–407, [http://yosemite.epa.gov/oppts/epatscat8.nsf/by+Service/1E7B9E58881E58AE85257B48004CF459/\\$File/86070000028.pdf](http://yosemite.epa.gov/oppts/epatscat8.nsf/by+Service/1E7B9E58881E58AE85257B48004CF459/$File/86070000028.pdf)
- Ciba-Geigy Ltd (1983) Skin sensitizing (contact allergenic) effect in guinea pigs of TK 10410. In: Huntsman LLC (2006) Submittal of PAIR health & safety studies pursuant to 40 CFR 716.21 to EPA. Huntsman LLC, The Woodlands, TX, USA, 408–413, [http://yosemite.epa.gov/oppts/epatscat8.nsf/by+Service/1E7B9E58881E58AE85257B48004CF459/\\$File/86070000028.pdf](http://yosemite.epa.gov/oppts/epatscat8.nsf/by+Service/1E7B9E58881E58AE85257B48004CF459/$File/86070000028.pdf)
- Ciba-Geigy Ltd (1989) Skin sensitisation test in the guinea pig. Maximisation test. Test No. 894320. TK 10410 (Araldite DY 023). In: Huntsman LLC (2006) Submittal of PAIR health & safety studies pursuant to 40 CFR 716.21 to EPA. Huntsman LLC, The Woodlands, TX, USA, 372–394, [http://yosemite.epa.gov/oppts/epatscat8.nsf/by+Service/1E7B9E58881E58AE85257B48004CF459/\\$File/86070000028.pdf](http://yosemite.epa.gov/oppts/epatscat8.nsf/by+Service/1E7B9E58881E58AE85257B48004CF459/$File/86070000028.pdf)
- Crepin MN, Bazire A, Bayeux-Dunglas MC, Cohen-Jonathan AM, Ratheau MC, Ameille J (2000) Immersion oils for microscopy: a new source of occupational eczema. *Ann Dermatol Venerol* 127: 210–211
- Fregert S, Rorsman H (1964) Allergens in epoxy resins. *Acta Allergol* 19: 296–299
- Geier J (2010) Kontaktallergie gegen Epoxidharze aus der Perspektive des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) und der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG). *Gefahrstoffe Reinhalt Luft* 70: 7–9
- Geier J, Lessmann H, Hillen U, Jappe U, Dickel H, Koch P, Frosch PJ, Schnuch A, Uter W (2004) An attempt to improve diagnostics of contact allergy due to epoxy resin systems. First results of the multicentre study EPOX 2002. *Contact Dermatitis* 51: 263–272
- Géraud C, Tripodi D (1999) 'Airborne' contact dermatitis due to Leica immersion oil. *Int J Dermatol* 38: 676–679
- Hillen U, Lessmann H, Grabbe S, Geier J (2007) Kontaktsensibilisierungen gegen Bestandteile von Klebstoffen unter Berücksichtigung beruflicher Kontaktsensibilisierungen. *Derm Beruf Umwelt* 55: 10–19
- Holness DL, Nethercott JR (1993) The performance of specialized collections of bisphenol A epoxy resin system components in the evaluation of workers in an occupational health clinic population. *Contact Dermatitis* 28: 216–219
- Holness DL, Nethercott JR (1997) Results of patch testing with a specialized collection of plastic and glue allergens. *Am J Contact Dermatitis* 8: 121–124
- Jolanki R, Estlander T, Kanerva L (1987) Contact allergy to an epoxy reactive diluent: 1,4-butanediol diglycidyl ether. *Contact Dermatitis* 16: 87–92
- Jolanki R, Sysilampi M-L, Kanerva L, Estlander T (1989) Contact allergy to cycloaliphatic epoxy resins. In: Frosch PJ, Dooms-Goossens A, Lachapelle J-M, Rycroft RJG, Scheper RJ (Hrsg) Current topics in contact dermatitis. Springer-Verlag, Berlin, 360–367
- Jolanki R, Kanerva L, Estlander T, Tarvainen K, Keskinen H, Henriks-Eckerman M-L (1990) Occupational dermatoses from epoxy resin compounds. *Contact Dermatitis* 23: 172–183
- Jolanki R, Estlander T, Kanerva L (2001) 182 patients with occupational allergic epoxy contact dermatitis over 22 years. *Contact Dermatitis* 44: 121–123
- Kanerva L, Jolanki R, Estlander T (1997) Allergic and irritant patch test reactions to plastic and glue allergens. *Contact Dermatitis* 37: 301–302
- Kanerva L, Jolanki R, Alanko K, Estlander T (1999) Patch-test reactions to plastic and glue allergens. *Acta Derm Venereol* 79: 296–300
- Koch P (2002) Occupational allergic contact dermatitis from epoxy resin systems and possibly acetone in a shoemaker. *Contact Dermatitis* 46: 362–363

- Majasuo S, Liippo J, Lammintausta K (2012) Non-occupational contact sensitization to epoxy resin of bisphenol A among general dermatology patients. *Contact Dermatitis* 66: 148–153
- Niebuhr M, Elsner J, Kapp A, Werfel T (2007) Occupational allergic contact dermatitis to cresyl glycidyl ether (CGE). *Eur J Dermatol* 17: 340–341
- Sasseville D, Moreau L, Brassard J, Leclerc G (2000) Allergic contact dermatitis to epoxy resin in microscopy immersion oil: cases from Canada. *Am J Contact Dermatitis* 11: 99–103
- Silvestre JF, Albares MP, Escutia B, Vergara G, Pascual JC, Botella R (2003) Contact vitiligo appearing after allergic contact dermatitis from aromatic reactive diluents in an epoxy resin system. *Contact Dermatitis* 49: 113–114
- Sommer S, Wilkinson SM, Wilson CL (1997) Airborne contact dermatitis caused by microscopy immersion fluid containing epoxy resin. *Contact Dermatitis* 39: 141–142
- Tarvainen K (1995) Analysis of patients with allergic patch test reactions to a plastics and glues series. *Contact Dermatitis* 32: 346–351
- Thorgeirsson A, Fregert S, Magnusson B (1975) Allergenicity of epoxy-reactive diluents in the guinea pig. *Berufsdermatosen* 23: 178–183

abgeschlossen am 05.12.2012

