

Peroxyessigsäure

MAK-Begründung – Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

¹ *Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe*

² *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

* E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords

Peroxyessigsäure;
Reizwirkung; RD₅₀;
Genotoxizität; Kanzerogenität;
Entwicklungstoxizität;
Schwellenwert; maximale
Arbeitsplatzkonzentration;
MAK-Wert; Spitzenbegrenzung

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated peracetic acid [79-21-0] considering all toxicological end points. Peracetic acid is commercially available only in aqueous solutions, in which it exists in equilibrium with hydrogen peroxide and acetic acid. Therefore, all three substances contribute to toxicity. No specific systemic effects were observed, which is plausible because peracetic acid immediately oxidizes the tissues at the point of contact and is thereby converted to acetic acid. Peracetic acid is a promotor of skin tumours in mice. Valid long-term carcinogenicity studies with peracetic acid, particularly studies using an inhalation route, are not available. The mechanisms by which peracetic acid may induce carcinogenic effects are, as has already been demonstrated for hydrogen peroxide, local cytotoxicity leading to tissue damage and genotoxicity; both are due to the strong oxidation potency. These mechanisms do not come into play unless the endogenous detoxification capacities are overloaded. Due to this mechanism of action, hydrogen peroxide was classified in Carcinogen Category 4. As the same mechanism is likewise plausible for peracetic acid, it has also been classified in Carcinogen Category 4. Peracetic acid is the strongest irritant of the substances in the equilibrium mixture. If sensory irritation is excluded, it is also ensured that the detoxifying enzymes are not overloaded and thus neither tissue-damaging nor genotoxic effects occur. Based on the RD₅₀ for pure peracetic acid in mice of 4.6 ml/m³, the maximum concentration at the workplace (MAK value) for peracetic acid is set at 0.1 ml/m³. The available human data are not sufficient to derive a MAK value, but do not contradict it either. As the critical effect of peracetic acid is local, Peak Limitation Category I has been designated. By analogy with hydrogen peroxide and as the data for the human experience with peracetic acid are of only limited validity, an excursion factor of 1 has been set. The few positive results for genotoxicity in vitro obtained with peracetic acid occurred at cytotoxic concentrations or in the absence of detoxification systems. All valid in vivo genotoxicity tests were negative, but the significance of the negative test results is questionable since peracetic acid induces a rapid local reaction. Therefore, it can also be concluded that classification in a category for germ cell mutagens is not required. The NOAEL for developmental toxicity in rats is 30.4 mg/kg body weight and day, which corresponds to a concentration of 53 mg/m³ at the workplace. Therefore, damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is not exceeded and peracetic acid is assigned to Pregnancy Risk Group C. Skin contact is expected to contribute only slightly to systemic toxicity. With respect to skin sensitization, there are

Citation Note:
Hartwig A, MAK Commission.
Peroxyessigsäure. MAK-
Begründung, Nachtrag. MAK
Collect Occup Health Saf. 2021
Sep;6(3):Doc051.
DOI: [https://doi.org/10.34865/
mb7921d6_3ad](https://doi.org/10.34865/mb7921d6_3ad)

Manuskript abgeschlossen:
30 Mär 2020

Publikationsdatum:
30 Sep 2021

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative
Commons Namensnennung 4.0
International Lizenz](#).



no positive findings in humans and no reliable positive findings in animals. The respiratory symptoms that occur in exposed workers are caused by irritation.

MAK-Wert (2020) 0,1 ml/m³ (ppm) \approx 0,32 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2020) Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1

Hautresorption –
Sensibilisierende Wirkung –
Krebserzeugende Wirkung (2020) Kategorie 4
Fruchtschädigende Wirkung (2020) Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung –

BAT-Wert –

CAS-Nr. 79-21-0
1 ml/m³ (ppm) \approx 3,16 mg/m³ **1 mg/m³ \approx 0,317 ml/m³ (ppm)**

Reine Peroxyessigsäure ist chemisch sehr reaktiv. Sie zersetzt sich unter Wärmeabgabe selbstbeschleunigend. Die Sauerstoff-Sauerstoff-Bindung des Hydroperoxids ist sehr labil und neigt zur homolytischen Spaltung unter Bildung zweier reaktiver Radikale ($\text{ROOH} \rightarrow \text{RO}\cdot + \cdot\text{OH}$). Das reaktive Hydroxylradikal bindet unselektiv an Makromoleküle. Bedingt durch die chemische Instabilität und die daraus resultierende Explosivität, ist reine Peroxyessigsäure kaum im Handel (Bützer 2012).

Grundsätzlich ist bei Exposition gegen Peroxyessigsäure-Lösungen herstellungsbedingt bzw. infolge der in wässriger Lösung stattfindenden Hydrolyse auch eine Exposition gegen Wasserstoffperoxid und Essigsäure gegeben. Daher wird auch auf die Begründungen zu Essigsäure und Wasserstoffperoxid (Greim 2002, 2006) sowie den Nachtrag zu Wasserstoffperoxid (Hartwig und MAK Commission 2019) verwiesen.

So sind auch die Methoden der Analytik darauf ausgerichtet die gesamte Peroxid-Konzentration (Peroxyessigsäure und Wasserstoffperoxid) bzw. die gesamte Säure-Konzentration (Peroxyessigsäure und Essigsäure) sowie Peroxyessigsäure alleine zu bestimmen (Hecht und Héry 2002).

Es liegt bisher eine Begründung vor (Greim 1993), in der ebenfalls wässrige Peroxyessigsäure bewertet wird. Dieser Nachtrag wird erstellt, da Wasserstoffperoxid in Kanzerogenitäts-Kategorie 4 eingestuft wurde (Greim 2006). Er basiert im Wesentlichen auf den öffentlich verfügbaren Bewertungen (ECHA 2011, 2016 a, b, 2019 b) im Rahmen der Zulassung gemäß der Biozid-Verordnung. Es existiert zudem eine Vielzahl von Übersichtsarbeiten zum toxikologischen Wirkprofil der Peroxyessigsäure (AGS 1997; ECB 2000; ECETOC 2001; NRC 2010), auf die ebenfalls zurückgegriffen wird.

Herstellung und Verwendung

Peroxyessigsäure ist eine organische Säure mit starken oxidierenden und dadurch ausgeprägten bioziden und viruziden Eigenschaften. Die vorwiegenden Einsatzbereiche der Peroxyessigsäure sind in der chemischen Synthese, zur Desinfektion und als Bleichmittel. Konzentrationen von 1 bis 15 % werden in Entkeimungs-, Desinfektions- und Sterilisierungsmitteln in der Lebensmittel- bzw. medizinischen Industrie eingesetzt, höhere Konzentrationen bei der Oxidation von organischen Verbindungen (ECETOC 2001).

Peroxyessigsäure wird in wässriger Lösung aus Essigsäure und Wasserstoffperoxid hergestellt und liegt mit ihren Ausgangssubstanzen im Gleichgewicht vor (siehe [Abbildung 1](#)):

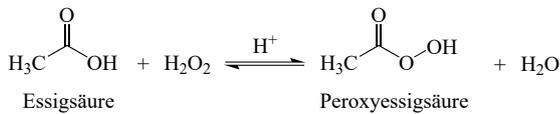


Abb. 1 Gleichgewichtslösung von Peroxyessigsäure mit Wasserstoffperoxid und Essigsäure

Mit 30%igem Wasserstoffperoxid als Ausgangssubstanz bilden sich Gemische mit bis zu 15 % (w/w) Peroxyessigsäure, bis zu 25 % Wasserstoffperoxid, bis zu 35 % Essigsäure und bis zu 25 % Wasser. Die Lage des Gleichgewichts ist temperatur- und pH-Wert-abhängig. In reiner Form ist Peroxyessigsäure selten im Handel, sondern wird in Form dieser Gemische vertrieben. Um ein Endprodukt mit möglichst viel Peroxyessigsäure zu erhalten, wird entweder ein Überschuss an Essigsäure (Essigsäure-Typ, Epoxidierungs-Typ) oder Wasserstoffperoxid (WPO-Typ, z. B.: Wofasteril®, Persteril®) eingesetzt (Bützer 2012).

Peroxyessigsäure wird auch mit Schwefelsäure als Katalysator aus Essigsäure und Wasserstoffperoxid hergestellt. Dies erklärt die Anwesenheit von Schwefelsäure in den meisten konzentrierten kommerziellen Produkten. Eine typische Zusammensetzung ist (Gew.-%): 40 % Peroxyessigsäure, 40 % Essigsäure, 5 % Wasserstoffperoxid, 1 % Schwefelsäure, 13 % Wasser zusammen mit 500 mg/l eines „Stabilisators“. Verdünnt in Wasser, insbesondere bei Konzentrationen von 10 bis 20 %, zersetzt sich die Peroxyessigsäure. Bei geringeren Peroxyessigsäure-Konzentrationen verläuft der Zerfall daher zunächst langsamer. Peroxyessigsäure zerfällt schneller bei erhöhten Temperaturen. So beträgt die Zerfallszeit einer 0,2%igen Peroxyessigsäure eine Woche bei 40 °C im Gegensatz zu vier Wochen bei 4 °C. Auch ein erhöhter pH-Wert von 7 führt nach einem Tag zu 50 % Zersetzung, verglichen mit nahezu keiner Zersetzung nach einer Woche beim normalen pH-Wert von 2,7 der 0,2%igen Peroxyessigsäure (NRC 2010).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Peroxyessigsäure wird nur in wässriger Lösung hergestellt und existiert dort zusammen mit Wasserstoffperoxid und Essigsäure. Alle drei Substanzen tragen daher zur Toxizität bei. Peroxyessigsäure und Wasserstoffperoxid sind beide hochreaktiv und werden beim ersten Kontakt mit organischem Material schnell abgebaut. Auch die Essigsäure wird schnell metabolisiert und in den Intermediärstoffwechsel eingeschleust. Von den drei Substanzen hat Peroxyessigsäure aufgrund der hohen oxidativen Reaktivität die stärkste Ätzwirkung, sowie auch die stärkste sensorische Reizwirkung. Lokale Verätzungen, Reizeffekte und sensorische Reizwirkung treten konzentrationsabhängig mit keiner oder nur geringer Abhängigkeit von der Expositionszeit auf.

Spezifische systemische Effekte wurden nicht beobachtet, was plausibel ist, da Peroxyessigsäure sofort lokal abreagiert.

Ähnlich wie bei Wasserstoffperoxid treten die oxidativen Eigenschaften von Peroxyessigsäure bei Überlastung der Entgiftung auf. Eine genotoxische Wirkung wird in vitro nur bei fehlender Entgiftung oder zytotoxischen Konzentrationen beobachtet. Die In-vivo-Versuche zur systemischen Genotoxizität sind aufgrund der nicht erreichten Zielorte negativ, aufgrund dessen aber auch ohne Aussagekraft für die lokale Genotoxizität.

Peroxyessigsäure zeigt im Tierversuch eine deutliche tumorpromovierende Wirkung, die als sekundäre Reaktion auf die lokale Reizwirkung bzw. oxidative Wirkung der Peroxyessigsäure gesehen werden kann und daher eine Wirkungsschwelle hat. Das im Gemisch enthaltene und auch durch Hydrolyse im Organismus entstehende Wasserstoffperoxid ist kanzerogen.

2 Wirkungsmechanismus

Die oxidierenden Eigenschaften ([Abschnitt 3](#)) der Peroxyessigsäure führen zur Denaturierung von Proteinen und dadurch zur Zerstörung der Zellwandpermeabilität. Die hohe lokale Reaktivität führt zu einem schnellen Abbau der Peroxyessigsäure, die toxischen Effekte sind daher limitiert auf den Ort des Erstkontaktes. Somit werden im Tierver-

such vorwiegend lokale Verätzungen und Reizeffekte beobachtet. Die Effekte sind konzentrationsabhängig mit keiner oder nur geringer Abhängigkeit von der Expositionszeit (ECHA 2016 b).

Aufgrund dieses Wirkungsmechanismus ist es plausibel, dass spezifische systemische Effekte nicht beobachtet werden. Eine kurzzeitige systemische Exposition ist bei Aufnahme über geschädigte Haut möglich, jedoch ist eine weitreichende systemische Verbreitung nach inhalativer, oraler oder dermaler Aufnahme aufgrund der hohen Reaktivität der Substanz unwahrscheinlich. So zeigten auch In-vitro-Untersuchungen einen extrem schnellen Abbau der Peroxyessigsäure im Blut von Ratten, der innerhalb von Sekunden stattfindet (siehe Abschnitt 3.1).

Neben der chemischen Reaktivität, die zu den genannten Verätzungen und Reizwirkungen führt, verursacht Peroxyessigsäure eine sensorische Reizwirkung, die ebenfalls deutlich konzentrationsabhängig ist, wobei sich die ersten Symptome kurz nach Beginn der Exposition zeigen (ECHA 2016 b; Gagnaire et al. 2002).

2.1 Vergleich der Wirkstärken von Peroxyessigsäure mit Wasserstoffperoxid und Essigsäure

In wässriger Lösung findet eine Hydrolyse der Peroxyessigsäure unter Bildung von Essigsäure und Wasserstoffperoxid statt (siehe Abschnitt 3), so dass dann zunehmend deren toxische Eigenschaften wirken (siehe auch Greim 2002, 2006).

Jedoch wirkt Peroxyessigsäure deutlich stärker als Wasserstoffperoxid und Essigsäure zusammen. Die besonderen zytotoxischen Eigenschaften lassen sich demnach nicht allein auf den sauren oder oxidierenden Charakter von Essigsäure oder Wasserstoffperoxid zurückführen. Beispielsweise wirkt Wasserstoffperoxid verglichen mit Peroxyessigsäure gegen Mykobakterien erst in 25-mal höherer Konzentration (Bützer 2012).

Am oberen Atemtrakt können zwei kritische Effekte auftreten: die sensorische Reizwirkung und die epitheliale Zytotoxizität. Erstere resultiert aus der Stimulation der Enden des Trigeminusnervs, was sich als brennendes Gefühl äußert, während die Zytotoxizität eine zelluläre Zerstörung mit Reizwirkung und Entzündung widerspiegelt (Maier et al. 2010).

2.1.1 Zytotoxizität

Die zytotoxische Wirkung von Peroxyessigsäure ist stärker als die der beiden Hydrolyseprodukte Wasserstoffperoxid und Essigsäure zusammen, obwohl letztere die stärkere Säure ist (siehe Tabelle 1) und Wasserstoffperoxid ebenfalls oxidative Eigenschaften besitzt (Bützer 2012).

Tab. 1 Vergleich der pks-Werte bei 20–25 °C (ECHA 2019 a, b, 2020 a, b)

Substanz	pks-Wert
Essigsäure	4,76
Wasserstoffperoxid	11,62
Peroxyessigsäure	8,24
Schwefelsäure	1,92

Die stärkere Zytotoxizität zeigt sich auch in vergleichenden Untersuchungen mit Peroxyessigsäure und Wasserstoffperoxid in unpublizierten Mutagenitätstests an *Salmonella typhimurium* (ECB 2000).

Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass Peroxyessigsäure lipophiler und reaktiver als Wasserstoffperoxid ist. Peroxyessigsäure kann einfacher an die Zellwand binden und hat dadurch eine stärkere oxidative Wirkung (Bützer 2012), obgleich das Oxidationspotential (1,76 V) sogar leicht niedriger ist als das von Wasserstoffperoxid (1,80 V) (Du et al. 2018). Bei Untersuchungen der Reaktionskinetik und Oxidation verschiedener Aminosäuren durch Peroxyessigsäure zeigte sich die schnellste Reaktivität mit Cystein, Methionin und Histidin. Die Oxidation der Aminosäuren verlief bei den pH-Werten 5 und 7 schneller als bei einem pH-Wert von 9. Die Anwesenheit geringer Konzentrationen von Wasserstoffperoxid trug wenig zur Reaktion bei. Bei gleicher Konzentration (131 µM) wurden in 30 Minuten von Wasser-

stoffperoxid 15 % Cystein, 5,5 % Methionin und 3,4 % Histidin oxidiert, von Peroxyessigsäure dagegen 100 % Cystein, 65 % Methionin und 28 % Histidin. Primär wurden von Peroxyessigsäure Thiol-, Thioether- und Imidazolgruppen oxidiert (Du et al. 2018). Die Folge ist eine Denaturierung von Proteinen und eine Störung der Zellwandpermeabilität (ECHA 2016 b).

Bei Wasserstoffperoxid treten zytotoxische (und genotoxische) Wirkungen erst dann auf, wenn die Detoxifizierungskapazität des Organismus durch Katalase und Glutathion (GSH)-Peroxidase überlastet ist und reaktive Sauerstoffspezies freigesetzt werden (Greim 2006). Auch für die Peroxyessigsäure ist eine Entgiftung durch Katalase und Peroxidase möglich. Die Katalase spaltet Wasserstoffperoxid jedoch schneller als Peroxyessigsäure (Bützer 2012), siehe auch [Abschnitt 3.2](#). Zur Geschwindigkeit des Abbaus durch die Peroxidase konnten keine Informationen gefunden werden.

Zudem sind für Peroxyessigsäure nicht-enzymatische Abbauege wie Hydrolyse oder Dismutation nachgewiesen worden (siehe [Abschnitt 3.2](#)), bei denen die weniger zytotoxischen Stoffe Essigsäure, Wasserstoffperoxid und Sauerstoff entstehen. Des Weiteren trägt die Reaktion mit reduzierenden Substanzen wie Cystein und GSH zu einer Entgiftung bei.

Ähnlich wie bei Wasserstoffperoxid treten demnach die oxidativen Eigenschaften von Peroxyessigsäure bei Überlastung der Entgiftung auf, die hier nicht nur durch Katalase und Peroxidase, sondern auch nicht-enzymatisch abläuft.

2.1.2 Sensorische Reizwirkung

Auch die RD_{50} bei der Maus ist für Peroxyessigsäure mit $5,4 \text{ ml/m}^3$ etwa 20-fach niedriger als die von Wasserstoffperoxid und etwa 40-fach niedriger als die von Essigsäure. Die Peroxyessigsäure trägt daher in einem Gemisch von Peroxyessigsäure : Essigsäure : Wasserstoffperoxid von 36 : 53 : 11 % fast allein zur sensorischen Reizwirkung bei. Aufgrund der prozentualen Anteile im Gemisch und der höheren Wirkschwellen für Essigsäure und Wasserstoffperoxid von $16,1$ bzw. $7,0 \text{ ml/m}^3$ wirkt bei der höchsten untersuchten Konzentration des RD_{50} -Tests (Peroxyessigsäure, Essigsäure, Wasserstoffperoxid: $11,6$; $17,2$ und $3,5 \text{ ml/m}^3$) neben der Peroxyessigsäure nur noch die Essigsäure, die mit $17,2 \text{ ml/m}^3$ gerade über ihrer Wirkschwelle liegt (siehe [Abschnitt 5.1.1](#); Gagnaire et al. 2002). Daraus ist zu schließen, dass in Gleichgewichts-Gemischen niedriger Konzentrationen, bei denen keine sensorische Reizwirkung durch Peroxyessigsäure zu beobachten ist, ebenfalls keine sensorische Reizwirkung durch Essigsäure oder Wasserstoffperoxid auftritt.

2.2 Mechanismus der genotoxischen Wirkung

Die wenigen positiven Ergebnisse in Genotoxizitätstests in vitro mit Peroxyessigsäure treten bei zytotoxischen Konzentrationen oder bei fehlenden Entgiftungssystemen (S9-Mix) auf ([Abschnitt 5.6.1](#)). Letzteres lässt vermuten, dass in diesem Fall die Katalase und/oder Peroxidase von größerer Bedeutung bei der Entgiftung sind und daher die positiven Befunde eventuell auch alleine auf das entstehende Wasserstoffperoxid zurückzuführen sein können. Dem liegt wie beschrieben zu Grunde, dass in wässriger Lösung durch nicht-enzymatische Abbauege wie Hydrolyse oder Dismutation Wasserstoffperoxid, Essigsäure und Sauerstoff entstehen. Wasserstoffperoxid wiederum ist langlebiger als Peroxyessigsäure und kann somit vermutlich eher bis in den Zellkern vordringen und dort zu einer genotoxischen Wirkung führen. Bei entsprechender Ausstattung des Zellsystems mit Entgiftungsenzymen sind unterhalb der Zytotoxizitätsgrenze daher keine genotoxischen Wirkungen zu beobachten (siehe [Abschnitt 5.6.1](#)).

Die Befunde zur genotoxischen Wirkung von Peroxyessigsäure stimmen mit den Ergebnissen von **Wasserstoffperoxid** überein (siehe Greim 2006): „Wasserstoffperoxid erwies sich in vitro in einer Reihe von Testsystemen als genotoxisch, wobei Testsysteme mit bakteriellen Stämmen ohne Katalase besonders empfindlich, Säugerzellen mit hoher Katalase-Aktivität hingegen resistent waren. In vivo wurde jedoch weder DNA-Reparatursynthese (UDS) in Leberzellen von Ratten noch Chromosomenaberrationen in Knochenmarkszellen von Ratten oder Mikronuklei in polychromatischen Erythrozyten Katalase-defizienter Mäuse oder in Knochenmarkszellen von Swiss-Mäusen beobachtet. In vivo scheinen somit ausreichend Katalase bzw. andere detoxifizierende Enzyme vorhanden zu sein, um vor systemischen genotoxischen Wirkungen von Wasserstoffperoxid zu schützen“.

Essigsäure führt *in vitro* nur dann zu genotoxischen Effekten, wenn die Säure im Testmedium nicht abgepuffert wurde. Auch hier sind die vorliegenden *In-vivo*-Untersuchungen negativ. Essigsäure wird in den Intermediärstoffwechsel eingeschleust und abgebaut (ECHA 2019 a; Greim 2002).

Für Wasserstoffperoxid wird angenommen, dass eine zytotoxische Wirkung bei geringeren Konzentrationen als die genotoxische Wirkung auftritt (Greim 2006). Die gleiche Schlussfolgerung lässt sich auf Basis der vorliegenden Daten auch für Peroxyessigsäure ziehen.

In Zusammenschau aller Ergebnisse hat Peroxyessigsäure wie auch Wasserstoffperoxid nach oraler Aufnahme der Substanz kein systemisches genotoxisches Potential, jedoch kann wie bei Wasserstoffperoxid (Greim 2006) eine genotoxische Wirkung aufgrund der oxidativen Schädigung bei lokalem Kontakt nicht ausgeschlossen werden.

2.3 Lokale kanzerogene Wirkung

Peroxyessigsäure zeigt im Tierversuch an der Haut von Mäusen eine deutliche tumorpromovierende Wirkung, die als sekundäre Reaktion auf die lokale Reizwirkung bzw. oxidative Wirkung der Peroxyessigsäure angesehen werden kann und in diesem Fall eine Wirkschwelle besitzt. Möglicherweise liegt ebenfalls eine schwach initiiierende Wirkung vor (Bock et al. 1975). Dies ist aufgrund fehlender weiterer Untersuchungen nicht abschließend zu verifizieren. Substanzen mit unspezifischen tumorpromovierenden Mechanismen, die vor allem in hohen Dosisbereichen beobachtet werden, führen beim Menschen nicht zu einer Entwicklung von Tumoren. Werden solche Substanzen ohne Initiator verabreicht, entstehen nur an der empfindlichen Maus Tumoren. Derartige Ergebnisse aus Initiations-Promotions-Studien an der Mäusehaut werden von der Kommission als nicht einstufigsrelevant betrachtet (Schwarz et al. 2015).

Wie für Wasserstoffperoxid (Greim 2006) ist für Peroxyessigsäure anzunehmen, dass die zytotoxische Wirkung bei geringeren Konzentrationen als die genotoxische Wirkung auftritt. Die zytotoxische Wirkung tritt erst bei Überlastung der Entgiftungskapazitäten durch enzymatische und nicht-enzymatische Vorgänge auf (siehe [Abschnitt 3.2](#)), so dass ein Schwellenwert für die zytotoxische Wirkung, das heißt die Reizwirkung von Peroxyessigsäure, vorliegt. Eine mögliche lokale kanzerogene Wirkung (siehe auch [Abschnitt 5.7](#)) ist auf eine Kombination der genotoxischen Wirkung aufgrund der oxidativen Schädigung mit den Proliferationsreizen durch die irritative Wirkung zurückzuführen.

Valide Langzeitstudien zur Untersuchung der kanzerogenen Wirkung der Peroxyessigsäure liegen nicht vor.

In Langzeituntersuchungen an Nagern mit **Wasserstoffperoxid** wurden erst dann Tumoren beobachtet, wenn die Kapazitäten detoxifizierender Enzyme überfordert waren. Wasserstoffperoxid ist deshalb in Kanzerogenitäts-Kategorie 4 eingestuft. Bei Mäusen führte Wasserstoffperoxid ab 0,1 % im Trinkwasser konzentrationsabhängig vermehrt zu duodenalen Karzinomen mit der höchsten Inzidenz in den Stämmen mit der niedrigsten Katalase-Aktivität. Bei Ratten, die eine wesentlich höhere duodenale Katalase-Aktivität besitzen als Mäuse, kam es in einer Zwei-Jahre-Studie bei Wasserstoffperoxid-Konzentrationen von bis zu 0,6 % nicht zu duodenalen Tumoren. Vormagen-Papillome traten in einer Kurzzeitstudie mit Ratten erst mit 1 % Wasserstoffperoxid im Trinkwasser auf. Zudem wurden tumorpromovierende Wirkungen bei Ratten (Vormagenpapillome bei 1 %, intestinale Tumoren bei 1,5 % Wasserstoffperoxid), Hamstern (Backentaschen-Karzinome bei 30 % Wasserstoffperoxid) und Mäusen (Hautpapillome bei 6 %) nachgewiesen (Greim 2006).

Zusammengefasst sind als Mechanismen einer möglichen kanzerogenen Wirkung von Peroxyessigsäure, wie für Wasserstoffperoxid schon belegt (siehe Greim 2006), die gewebeschädigende lokale Reizwirkung und in Folge die genotoxische Wirkung zu sehen. Werden die endogenen Entgiftungskapazitäten nicht überfordert, spielen auch genotoxische Effekte keine bzw. nur eine untergeordnete Rolle.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Peroxyessigsäure reagiert sofort bei Kontakt mit biologischem Material. Die Sauerstoffatome der Peroxidgruppe haben die Oxidationszahl -1 und besitzen aufgrund ihrer Elektronenkonfiguration eine hohe Bereitschaft, Elektronen aufzunehmen und somit als Oxidationsmittel zu reagieren (Bützer 2012).

3.1.1 In vivo

3.1.1.1 Inhalativ

Kinetikstudien nach inhalativer Exposition gegen Peroxyessigsäure (Gemisch mit Wasserstoffperoxid und Essigsäure) liegen nicht vor. Aufgrund der guten Wasserlöslichkeit ist eine effektive Exposition im oberen Respirationstrakt zu erwarten (ECHA 2016 a). Da Peroxyessigsäure jedoch aufgrund der oxidativen Wirkung bei Gewebekontakt sofort reagiert, ist die systemische Verfügbarkeit vernachlässigbar. Dies wurde bereits in Untersuchungen an Rattenblut (siehe Abschnitt 3.1.2.2) gezeigt (ECHA 2019 b).

3.1.1.2 Oral

Im Magen liegt bei einem pH-Wert von etwa 2 vorwiegend die undissoziierte Peroxyessigsäure vor, was eine gute Aufnahme in die Zellen ermöglicht. Nach Aufnahme bedingt der neutrale pH-Bereich im Zellinneren (pH-Wert von 7,4) eine Hydrolyse und eine weitere Bildung von Wasserstoffperoxid und Essigsäure. Neben weiteren nicht-enzymatischen schnellen Abbaumöglichkeiten (siehe Abschnitt 3.2) liegen im Speichel und im Magensaft auch Katalasen vor, die die Peroxyessigsäure umsetzen können, so dass eine systemische Verteilung der Peroxyessigsäure stark limitiert ist (ECETOC 2001).

3.1.1.3 Dermal

Wenn die Haut von Ratten mit ätzend wirkenden Konzentrationen von ^{14}C -markierter Peroxyessigsäure (5,02%ig) exponiert wird, ist die Aufnahme von ^{14}C beträchtlich, da aufgrund der ätzenden Wirkung die natürliche Barrierefunktion der Haut aufgehoben ist. Im Detail wurden in der Untersuchung aus dem Jahr 1994, die in Übereinstimmung mit OECD-Prüfrichtlinie 417 durchgeführt wurde, 100 μl Peroxyessigsäure-Lösung (als Proxitane®0510: 5 % Peroxyessigsäure, 18 % Wasserstoffperoxid, 15 % Essigsäure, Rest stabilisierender Träger und Wasser; sowohl Peroxyessigsäure als auch Essigsäure waren ^{14}C -markiert) vier männlichen Sprague-Dawley-Ratten auf ein Hautareal von jeweils 4,5 cm^2 aufgetragen. Die Dosis entsprach 457 μl Proxitane®0510/kg KG bzw. 25 mg Peroxyessigsäure/kg KG (bei einem Gehalt von 5,02 % Peroxyessigsäure in Proxitane®0510 und unter Annahme einer Dichte von 1,1 g/cm^3). Eine weitere Gruppe erhielt jeweils 100 μl ^{14}C -markierte Essigsäure (517 $\mu\text{l}/\text{kg}$ KG; k. A. zur Konzentration). Wasserlösliche Dämpfe von Peroxyessigsäure und Essigsäure, ausgeatmetes CO_2 , Urin und Faeces wurden gesammelt und analysiert. Nach 72 Stunden wurden die Tiere getötet und die Radioaktivität in den Organen bestimmt. Untersucht wurden Leber, Nieren, Herz, Lunge, Testes, Gehirn, Magen, Dünndarm, Dickdarm (jeweils mit Inhalt), Proben aus Muskeln und Fettgewebe sowie die Karkasse. Von der applizierten Radioaktivität wurden in der Peroxyessigsäure-Gruppe 10,5 % mit dem Urin und 2,6 % mit den Faeces eliminiert, 35,7 % als $^{14}\text{CO}_2$ abgeatmet, und in Geweben und Karkasse verblieben 12,1 % (höchste Konzentrationen in Karkasse, Leber, Gastrointestinaltrakt und Haut). In der Essigsäure-Gruppe waren die entsprechenden Werte 16,7 %, 3,4 %, 27 % und 6,9 %. Zusammengefasst war also die Elimination via Faeces bei beiden Gruppen etwa gleich, der Anteil der Gewebe-gebundenen Radioaktivität in der Peroxyessigsäure-Gruppe höher und der Anteil im Urin in der Essigsäure-Gruppe höher. Die exponierte Haut war durch Peroxyessigsäure nach drei Stunden Expositionszeit deutlich geschädigt. In der Essigsäure-Gruppe trat keine Hautschädigung auf. Der Anteil der Radioaktivität in der Haut war bei beiden Gruppen ähnlich hoch. Ebenso wurde in beiden Gruppen ein großer Anteil zu CO_2 umgewandelt. In der Essigsäure-Gruppe waren 20 bis 30 % der verabreichten Dosis flüchtig und wurden

innerhalb der ersten 24 Stunden als unveränderte Essigsäure nachgewiesen. In der Peroxyessigsäure-Gruppe wurde so gut wie keine Verdampfung von der behandelten Haut beobachtet. Die Gesamtwiederfindung in Luft (alle flüchtigen Substanzen inklusive CO₂), Urin, Faeces, Gewebe und Karkasse betrug etwa 61 % der verabreichten Radioaktivität in der Peroxyessigsäure-Gruppe und 73 % in der Essigsäure-Gruppe. Metaboliten wurden nicht analysiert. Etwa 30 bis 60 % der ¹⁴CO₂-Menge der Peroxyessigsäure-Gruppe wurden erst nach einer initialen Lag-Phase von einer Stunde nachgewiesen. Diese resultiert vermutlich aus dem geringeren Blutfluss und der schlechteren Verteilung aufgrund der Mikroembolien durch die lokale Sauerstoffbildung und Hautschädigung. Bei Kontakt mit der Peroxyessigsäure führt die Verletzung der Hautbarriere durch Degradation zur Essigsäure (Abschnitt 3.2), die dann systemisch verfügbar, metabolisiert und eliminiert wird. Dies zeigen auch die In-vitro-Studien an Rattenblut und Untersuchungen mit Katalase aus humanen Erythrozyten, in denen ein unmittelbarer Abbau der Peroxyessigsäure stattfindet. Somit ist keine systemische Verfügbarkeit der Peroxyessigsäure gegeben. Die Beobachtung der relativ hohen Verteilung der Radioaktivität im Gewebe nach dermalen Exposition gegen die Peroxyessigsäure-Lösung kann mit dem Einschleusen der Essigsäure in den C2-Pool erklärt werden, der benötigt wird, um den Intermediärstoffwechsel aufrecht zu erhalten. Die Autoren schlossen aus der ähnlichen Wiederfindung der Radioaktivität bei Essigsäure und Peroxyessigsäure, dass es sich bei der resorbierten Substanz im Wesentlichen um Essigsäure und nicht um Peroxyessigsäure handelt, da Peroxyessigsäure aufgrund ihrer Reaktivität an der Hautoberfläche zu Essigsäure abreagiert (ECHA 2019 b; OECD 2008). Die Gesamtwiederfindung in diesem Versuch ist sehr schlecht und wird nicht begründet.

Aufgrund der Anwendung zur Stall-Desinfektion wurde die Hautverträglichkeit und Resorption nach 120-tägiger dermalen Applikation einer Peroxyessigsäure-Lösung (vermutlich wässrig, k. w. A.) oder verdünntem Wofasteril® (k. w. A. zum Produkt) an insgesamt 19 Schweinen untersucht. In beiden Fällen betrug die Peroxyessigsäure-Konzentration in der Lösung 1,5 %. Den Tieren (Anfangsgewicht 33 kg) wurden alle zwei Tage 250 ml auf die Haut aufgetragen und am Ende der Studie der Verbleib in Muskeln, Leber und Fettgewebe untersucht. Die Proben nach der Schlachtung der Tiere wiesen keine histopathologischen Veränderungen auf. Auch wurde kein Einfluss auf den pH-Wert und die Farbe des Fleisches nach der dermalen Behandlung beobachtet. Analysen von Muskeln, Leber und Fettgewebe auf Peroxyessigsäure und ihre Metaboliten waren negativ. Die Tiere wiesen starke Haut- und Atemwegsreizungen auf (Busch und Werner 1974; Krüger und Jancke 1976).

3.1.2 In vitro

3.1.2.1 Dermal

In einem dermalen Resorptionstest in vitro wurde 15,7 cm² frisch präparierte Schweinehaut mit 110 ml einer 0,8%igen wässrigen Peroxyessigsäure-Lösung (nicht ätzende Konzentration, verdünnt aus einer Lösung mit 40 % Peroxyessigsäure, 5 % Wasserstoffperoxid und 40 % Essigsäure) bei 37 °C 24 Stunden lang inkubiert. Die Rezeptorflüssigkeit wurde alle zwei Stunden auf aktiven Sauerstoff hin untersucht (Nachweisgrenze 2 µg). In einem Experiment mit bis in die tieferen Schichten geschädigter Haut konnte in der Rezeptorflüssigkeit aktiver Sauerstoff (berechnet als 2,6 mg Peroxyessigsäure) nachgewiesen werden, was einer Aufnahme von 0,3 % entspricht. Bei intakter Haut hingegen konnte keine Peroxyessigsäure in der Rezeptorflüssigkeit nachgewiesen werden (Krüger und Jancke 1976).

3.1.2.2 Blut

Es liegen zwei Studien an männlichen Wistar-Ratten aus den Jahren 2003 und 2005 zum Abbau von Peroxyessigsäure in 1000-fach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntem Blut vor (ECHA 2019 b).

Im ersten Test betrugen die Peroxyessigsäure-Konzentrationen 1 und 5 mg/l. Ein Testansatz ohne Blut diente als Kontrolle. Die Lösungen wurden bei 37 °C inkubiert und sofort nach Mischung sowie nach 5, 15, 30, 60, 120 und 240 Minuten wurden Proben genommen. Die Bestimmung der Peroxyessigsäure-Konzentration erfolgte, indem nach Zugabe von Methyl-p-tolylsulfid zu den Proben das entstehende Methyl-p-tolylsulfoxid mittels HPLC analysiert wurde. Bereits 20 Sekunden nach Zusammengabe von Blut und Peroxyessigsäure-Lösung wurde eine Abnahme der nominalen Peroxyessigsäure-Konzentrationen von 1 und 5 mg/l um 62 bzw. 39 % gemessen. Nach fünf Minuten waren weniger als

0,1 mg/l Peroxyessigsäure in der Blut-Lösung vorhanden. Die Halbwertszeit in 1000-fach verdünntem Blut liegt somit unterhalb von fünf Minuten. In der Kontrolle ohne Blut war der Abbau von Peroxyessigsäure mit einer Halbwertszeit von über vier Stunden langsamer (ECHA 2019 b).

Im zweiten Test wurde Peraclean15® eingesetzt, das aus 15,22 % (w/w) Peroxyessigsäure und 14,27 % (w/w) Wasserstoffperoxid besteht. Die Testkonzentrationen betragen 0; 5,4; 10,8 und 21,6 mg Peroxyessigsäure/l sowie 0; 5,1; 10,1 und 20,3 mg Wasserstoffperoxid/l. Die Peroxyessigsäure-Konzentration wurde mittels des Reflectoquant®-Tests analysiert. Proben wurden direkt vor und nach der Zusammenmischung mit Blut nach 5, 15, 30, 60, 120 und 240 Minuten sowie nach 24 Stunden genommen. Lösungen mit Peroxyessigsäure-Konzentrationen von 10 mg/l oder weniger wiesen einen schnellen Abbau auf. Die Halbwertszeit in 1000-fach verdünntem Blut betrug weniger als fünf Minuten. Die Konzentration von 21,6 mg/l führte zu einem initialen starken Abfall (um 94 %), wohingegen die Konzentration zu späteren Zeitpunkten langsamer abnahm (ECHA 2019 b).

Die Testkonzentrationen von 1 bis 20 mg Peroxyessigsäure/l Blut sind verglichen mit den zu erwartenden Konzentrationen in humanem Blut beim normalen Umgang und Gebrauch von Peroxyessigsäure-Lösungen als hoch anzusehen. Zudem ist in unverdünntem Blut ein deutlich stärkerer Abbau zu vermuten als in 1000-fach verdünntem Blut. Somit sollte in unverdünntem Blut die Halbwertszeit einige Sekunden oder weniger betragen. Aus diesem Grund ist eine systemische Verfügbarkeit von Peroxyessigsäure unwahrscheinlich. Der Abbau von Peroxyessigsäure im Blut führt zur Bildung von Essigsäure und Sauerstoff (siehe auch [Abschnitt 3.2](#)). Essigsäure ist eine physiologische Substanz, die im Intermediär-Metabolismus essentiell ist und mit dem Urin ausgeschieden werden kann (OECD 2008).

3.2 Metabolismus

In-vitro-Untersuchungen mit zahlreichen Enzymen zeigen, dass kein bedeutsamer Abbau von Peroxyessigsäure durch Lipasen, Proteasen und Butylcholinesterasen stattfindet (Kirk et al. 1994).

Beim Abbau von Peroxyessigsäure können reaktive Sauerstoffspezies (ROS) entstehen. Diese werden jedoch lokal und nicht systemisch gebildet und die Zellen können sich zunächst gegen den durch ROS bedingten Stress mit verschiedenen Mechanismen schützen (Giorgio et al. 2007). Dies sind z. B. der nicht-enzymatische Abbau der Peroxyessigsäure durch Hydrolyse, Dismutation, Reaktion mit reduzierenden Substanzen (Cystein, GSH, Vitamin A, C, E) oder der enzymatische Abbau mittels Katalase oder Peroxidase (ECETOC 2001; Giorgio et al. 2007).

3.2.1 Hydrolyse

In wässriger Lösung (in Abwesenheit von Metallionen) hydrolysiert Peroxyessigsäure pH-Wert-abhängig unter Bildung von Essigsäure und Wasserstoffperoxid (Greim 1993).

Während Peroxyessigsäure bei pH-Werten um 2 (Magenmilieu), als undissoziierte Säure relativ stabil ist, wird sie bei pH-Werten von 7 oder höher, wie im Dünndarm bzw. nach lokaler Resorption in die Zellen (zellulärer pH-Wert 7,4), schnell hydrolysiert (ECETOC 2001).

3.2.2 Dismutation

Insbesondere in Gegenwart katalytisch wirkender Metallionen wird Peroxyessigsäure via Dismutationsreaktion zu Sauerstoff und Essigsäure abgebaut (ECETOC 2001).

3.2.3 Reaktion mit reduzierenden Substanzen (Cystein, GSH)

Die Reaktion mit reduzierenden Substanzen wie Cystein oder GSH führt zu einem schnellen Abbau von Peroxyessigsäure zu Essigsäure und ist vermutlich ebenfalls wichtig für die metabolische Detoxifizierung (ECETOC 2001).

3.2.4 Enzymatischer Abbau

3.2.4.1 Peroxidase

Die Umsetzung von Peroxyessigsäure zu Essigsäure kann durch GSH-Peroxidasen katalysiert werden und führt zur Oxidation des Wasserstoffdonors GSH (Greim 1993).

3.2.4.2 Katalase

In mehreren Untersuchungen wurde gezeigt, dass die Peroxyessigsäure ein Substrat der Katalase ist. Die Reaktionsgleichung ist $2 \text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OOH} \rightarrow 2 \text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OH} + \text{O}_2$. Der Mechanismus ist im Detail in [Abbildung 2](#) dargestellt (ECETOC 2001).

Der erste Schritt folgt einer Kinetik 1. Ordnung: Reaktion der Katalase mit der Peroxyessigsäure zur Umwandlung des Enzym-Substrat-Komplexes zum oxidierten Status (siehe [Abbildung 2](#)) unter Freisetzung von Essigsäure. Die oxidierte Katalase ist spektrophotometrisch als ein stabiles Intermediat identifizierbar. Der zweite Schritt folgt in Bezug auf das theoretische Zwischenprodukt reaktionskinetisch ebenfalls nach 1. Ordnung. Unabhängig von der Peroxyessigsäure-Konzentration regeneriert sich die freie Katalase in einer Reduktionsreaktion (kinetische Konstante $k_4 = 2 \times 10^{-4}/\text{s}$). In diesem Schritt, der der Geschwindigkeits-limitierende ist, werden Sauerstoff und ein zweites Molekül Essigsäure freigesetzt. Im Fließgleichgewicht ist die Peroxyessigsäure-Umsetzung unabhängig von ihrer Konzentration und die Geschwindigkeitskonstante 0. Ordnung beträgt $4 \times 10^{-7}/\text{s}$ (ECETOC 2001).

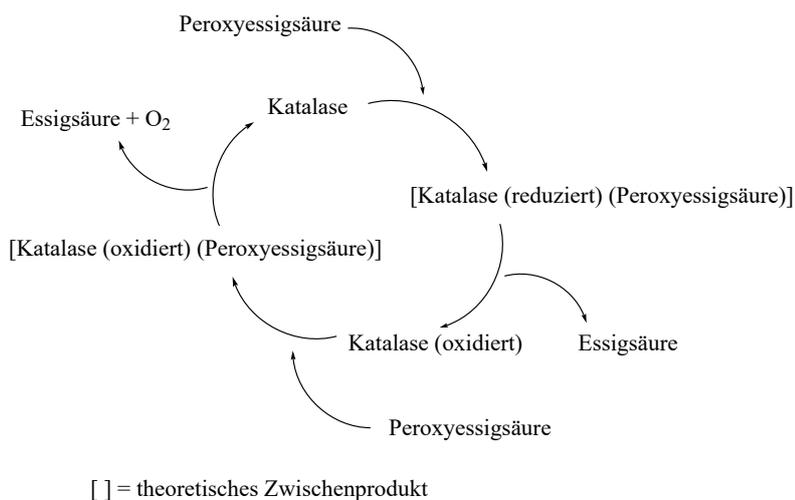


Abb. 2 Abbau von Peroxyessigsäure durch Katalase (nach ECETOC 2001)

Der Abbau von Peroxyessigsäure (0,05%) in Kälberserum erfolgte innerhalb von vier Stunden und erhöhte sich deutlich nach Zugabe von Vollblut, was auf die Anwesenheit von Erythrozyten zurückzuführen ist, die über eine lösliche Katalase verfügen (ECETOC 2001).

Der Katalase-induzierte Abbau von Peroxyessigsäure (siehe [Abbildung 2](#)) zu Essigsäure wurde in einem weiteren Experiment *in vitro* mit Katalase aus humanen Erythrozyten nachgewiesen. Die Oxidation der Katalase war hierbei pH-Wert-abhängig. Bei pH-Werten von 5,8 bis 6,5 lag die Bildungsrate im gleichen Bereich, verminderte sich aber stark, wenn Peroxyessigsäure deprotoniert vorlag (pK_s Peroxyessigsäure = 8,2). Unterhalb von einem pH-Wert von 5,8 war die oxidierte Katalase nicht stabil und zerfiel, bevor ein Fließgleichgewicht erreicht war (Palcic und Dunford 1980).

Die Bedeutsamkeit der Katalase-Reaktion zeigt sich bei Betrachtung der Verteilung der Katalase im Organismus von Säugetieren. Katalasen sind in einem breiten Konzentrationsbereich in nahezu allen Säugerzellen vorhanden und sind äußerst effizient bei der Metabolisierung großer Mengen Wasserstoffperoxid. Die Katalasen sind in sub-zellulären

Kompartimenten, vorwiegend in den Peroxisomen, zu finden. In Erythrozyten findet sich lösliche Katalase (ECETOC 2001).

Katalasen sind zudem zahlreich in Haut und Schleimhaut vorhanden (ECETOC 2001; ECHA 2019 b). Die höchsten Konzentrationen finden sich in Zellen von Duodenum, Leber, Milz, Nieren, Blut, Schleimhäuten und anderen gut durchbluteten Geweben. Die niedrigsten Konzentrationen liegen in Gehirn, Schilddrüse, Testes und Bindegewebszellen vor. Auch in Speichel und Magensaft wurde ein Abbau von Peroxyessigsäure durch die darin vorhandene Katalase gezeigt (ECETOC 2001).

3.2.4.3 Vergleich mit Wasserstoffperoxid

Peroxyessigsäure wird im Gegensatz zu Wasserstoffperoxid durch die Katalase nur langsam zersetzt (Bützer 2012). Geschwindigkeits-limitierend ist der zweite Schritt im Katalase-Zyklus (die Reduktion), während der erste Schritt unabhängig von der Peroxyessigsäure-Konzentration erfolgt. Dies unterscheidet sich von der Reaktion der Katalase mit Wasserstoffperoxid, deren Geschwindigkeit von der Substrat-Konzentration abhängig ist (ECETOC 2001).

Wasserstoffperoxid wird dadurch schnell durch die Katalase abgebaut. Die Gleichgewichtswiederherstellung in einer Peroxyessigsäure-Lösung ist vermutlich langsam. Der Einfluss des Abbaus von Wasserstoffperoxid aus der Gleichgewichts-Lösung auf den Abbau von Peroxyessigsäure kann aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden (ECETOC 2001).

Zusammenfassung Toxikokinetik und Metabolismus

Peroxyessigsäure ist stark oxidierend und reagiert sofort bei Kontakt mit biologischem Material. Studien zu Aufnahme, Metabolismus und Elimination nach inhalativer Exposition gegen Peroxyessigsäure liegen nicht vor. Aufgrund der guten Wasserlöslichkeit wäre eine effektive Aufnahme im oberen Respirationstrakt zu erwarten, die jedoch mit der lokalen Reaktivität konkurriert. Auch im Magen bei einem pH-Wert von etwa 2 ist eine gute Aufnahme in die Zellen möglich. Bei dermalen Exposition dringt Peroxyessigsäure vor allem bei geschädigter Haut ins Gewebe ein. Bei etwaiger Resorption ist wiederum aufgrund von Mikroembolien durch den freigesetzten Sauerstoff in Kapillaren und umliegenden Geweben die Aufnahme von Peroxyessigsäure in die Blutzirkulation begrenzt. Untersuchungen in vitro an Rattenblut zeigen einen unmittelbaren Abbau von Peroxyessigsäure mit einer Halbwertszeit von wenigen Sekunden, wodurch die systemische Verfügbarkeit und Verteilung von Peroxyessigsäure stark limitiert ist. Peroxyessigsäure wird durch Katalasen in Blut, Magensaft, Speichel sowie in verschiedensten Organen abgebaut. Der Abbau von Peroxyessigsäure durch die Katalase erfolgt langsamer als der von Wasserstoffperoxid. Die Katalase-Reaktion ist unabhängig von der Peroxyessigsäure-Konzentration und scheint schnell gesättigt zu sein. Aus Untersuchungen mit unterschiedlichen pH-Werten ist zu schließen, dass die Katalase-Reaktion bevorzugt mit der undissoziierten Säure abläuft. Hinzu kommt ein nicht-enzymatischer Abbau der Peroxyessigsäure durch Hydrolyse und Dismutation sowie eine Reduktion durch Cystein und GSH. Peroxyessigsäure wird zu Wasserstoffperoxid, Essigsäure und Sauerstoff umgesetzt. Ein großer Anteil wird in den Intermediärstoffwechsel eingeschleust. Die Elimination erfolgt vorwiegend als CO₂ und mit dem Urin.

4 Erfahrungen beim Menschen

4.1 Einmalige Exposition

Bei Arbeitsunfällen kam es zu Hautverätzungen und zu reversiblen respiratorischen obstruktiven Befunden (AGS 1997).

In einer Untersuchung zur sensorischen Reizwirkung wurde aus 1:20 verdünntem „Peratrol“ (1904 mg Peroxyessigsäure/l), welches als 4%ige Peroxyessigsäure-Gleichgewichtslösung vorlag (weiteres zur Zusammensetzung ist nicht

bekannt) in einem Hühnerstall ein Aerosol generiert und „Probanden“ (keine Angaben zur Anzahl) gegen verschiedene Konzentrationen exponiert. Die Messungen wurden in verschiedenen Entfernungen zum Vernebelungssystem vorgenommen, um Ausbreitung und Verteilung der Peroxyessigsäure-Konzentrationen zu messen. Das Vernebelungssystem wurde etwa ein Meter über dem Boden stationiert. Messungen fanden am höchsten Punkt der Decke, auf dem Boden und an den Seiten statt (Fraser und Thorbinson 1986). In ECETOC (2001) wird erläutert, dass die Luftproben durch eine alkalische Phenolphthalein-Lösung geleitet wurden. Persäuren und Wasserstoffperoxid führten zu einer Verfärbung der Lösung durch die Bildung von Phenolphthalein, was spektrophotometrisch gemessen wurde. Es wurde also die Gesamt-Peroxid-Konzentration bestimmt, dann aber als Wasserstoffperoxid angegeben, da vermutet wurde, dass das eingesetzte Produkt eine hohe Wasserstoffperoxid-Konzentration hatte, was nicht bestätigt ist (ECETOC 2001).

In der ersten Hälfte der **Tabelle 2** sind Konzentrationen, Zeitpunkt der Messung sowie die physiologischen Reaktionen auf die Peroxyessigsäure ab zwei Minuten nach Einschalten des Nebelsystems aufgeführt. Die Autoren nennen keine Anzahl der exponierten Personen. Bei 5 ml/m^3 traten Tränenfluss und Nasenreizung, bei $\geq 2,5 \text{ ml/m}^3$ extreme Nasenreizung auf. Eine Konzentration von 2 ml/m^3 verursachte starke Beschwerden und Reizungen der Schleimhäute und wurde in einem Fall als unerträglich, im anderen als für zwei Minuten tolerierbar angesehen. Nach 23 Minuten wurde das Vernebelungssystem ausgestellt und neu befüllt. In diesem Zeitraum fiel die Konzentration der Peroxyessigsäure auf $< 0,5$ bzw. $0,5$ bis $1,0 \text{ ml/m}^3$ $0,3$ und 2 Meter über dem Boden gemessen. Während dieser Phase wurden leichte Beschwerden an Nasen- und Augenschleimhäuten berichtet. Für die nächsten $1,25$ Stunden lagen die Konzentrationen bei $2,0$ bis $3,0 \text{ ml/m}^3$ und waren verbunden mit unerträglichen bzw. extremen Beschwerden.

Tab. 2 Symptome bei verschiedenen Peroxid-Konzentrationen (Fraser und Thorbinson 1986)

Zeit in Min	ml Peroxid ^{a)} /m ³	Symptome
ab 2 Min nach Einschalten des Vernebelungssystems		
0	5,0	Tränenfluss, extreme Beschwerden/Unwohlsein, Reizung der Nasenschleimhaut
7	5,0	Tränenfluss, extreme Beschwerden/Unwohlsein, Reizung der Nasenschleimhaut
23	0,5–1,0 <0,5	Leichte Beschwerden an Nasen- und Augenschleimhäuten, abnehmend mit sinkender Konzentration
35	2,0	Reizwirkungen unerträglich
90	2,5	extreme Beschwerden an der Nasenschleimhaut
100	2,5	extreme Beschwerden
	3,0	extreme Beschwerden
105	3,0	extreme Beschwerden
110	2,0	Reizwirkung für 2 Minuten zu ertragen
nach Ausschalten des Vernebelungssystems		
5–10	2,0	extreme Beschwerden an den Schleimhäuten
15–20	1,0–1,5	Beschwerden an den Schleimhäuten
25	1,0	Beschwerden tolerierbar
30	0,5–1,0	leichte/schwache Beschwerden
35	0,5	keine Beschwerden
45	$\leq 0,5$	keine Beschwerden

^{a)} im Aerosol vermutlich ein großer Anteil Wasserstoffperoxid, der hier mitgemessen wurde

Des Weiteren sind im unteren Abschnitt der **Tabelle 2** die Konzentrationen und die beobachteten physiologischen Effekte nach dem Ausschalten des Vernebelungssystems aufgeführt. Die Konzentrationen sanken innerhalb von 45 Minuten von $2,0 \text{ ml/m}^3$ auf $\leq 0,5 \text{ ml/m}^3$. Während dieser Zeit sanken die Reizeffekte von extremen zu geringfügigen Beschwerden an den Schleimhäuten bei $0,5$ bis $1,0 \text{ ml/m}^3$ bis hin zu beschwerdefrei bei $0,5 \text{ ml/m}^3$. Reizungen der Lunge traten während dieser Untersuchungen in keinem Fall auf (Fraser und Thorbinson 1986). Aufgrund der unklaren per-

sonenbezogenen Peroxyessigsäure-Konzentrationen, fehlender Angaben zur Anzahl der Probanden und den Methoden mit denen die unterschiedlichen Effekte an Augen und Nase erfasst wurden ist diese Studie nicht für die Ableitung des MAK-Wertes heranziehbar.

In einer nicht im Original vorliegenden Untersuchung wurde die Exposition gegen Peroxyessigsäure-Dampf in der Caprolacton-Monomer-Produktion über einen Zeitraum von drei Stunden bestimmt. In einem Bereich betrug die Konzentrationen 0,5 bis 0,6 ml/m³ (1,56–1,87 mg/m³). Dies wurde als nicht akut reizend, jedoch für einen längeren Zeitraum als unangenehm angesehen (k. w. A.) (NIOSH 2015; NRC 2010). Im Bericht von ECETOC werden mit dem gleichen Befund andere Konzentrationen angegeben: 0,28 bis 0,38 ml/m³ (0,9–1,2 mg/m³) waren nicht unmittelbar reizend, wurden aber bei längerer Expositionsdauer als unangenehm bewertet (ECETOC 2001; siehe Tabelle 3). Im zweiten Messbereich betrug die Peroxyessigsäure-Konzentrationen 0,13 bis 0,17 ml/m³ (0,4–0,5 mg/m³) und waren tolerierbar und nicht unangenehm. Der Autor und sein Mitarbeiter waren die meiste Zeit gegen durchschnittliche Peroxyessigsäure-Konzentrationen von 0,17 ml/m³ (0,53 mg/m³) (10-minütige Probenahme) exponiert und hatten in der dreistündigen Untersuchung keinen Tränenfluss. Auf Basis dieser Daten empfahl der Autor 0,15 ml/m³ (0,47 mg/m³) als 8-Stunden-Arbeitsplatzgrenzwert für Peroxyessigsäure (ECETOC 2001; NRC 2010). Die Autoren von ECETOC (2001) geben dieselbe Messmethode an wie für die oben beschriebene Untersuchung. Da jedoch hier Dampf anstelle von Aerosol vorliegt, gehen sie davon aus, dass aufgrund des höheren Dampfdrucks von Peroxyessigsäure verglichen mit Wasserstoffperoxid in diesem Fall die gemessene Peroxid-Konzentration vorwiegend aus Peroxyessigsäure besteht (ECETOC 2001).

Wie im Abschnitt 2.1 beschrieben, ist davon auszugehen, dass im Gemisch im niedrigen Konzentrationsbereich ausschließlich die Peroxyessigsäure für die sensorische Reizwirkung verantwortlich ist. Die Wirkschwellen für die sensorische Reizwirkung von Wasserstoffperoxid und auch von Essigsäure liegen höher (Gagnaire et al. 2002; siehe auch Abschnitt 5.1.1).

Tab. 3 Symptome bei verschiedenen Peroxyessigsäure (PES)-Konzentrationen (ECETOC 2001)

PES in ml/m ³ (mg/m ³)	Symptome
0,28–0,38 (0,9–1,2)	nicht akut reizend, jedoch für einen längeren Zeitraum als unangenehm angesehen
0,13–0,17 (0,4–0,5)	tolerierbar und nicht unangenehm

Zusammengefasst wirkt die Exposition gegen Peroxyessigsäure-Dampf (Bestimmung über einen Zeitraum von drei Stunden) in Konzentrationen von 0,28 bis 0,38 ml/m³ (0,9–1,2 mg/m³) nicht akut reizend, wird jedoch bei längerer Exposition als unangenehm empfunden. Peroxyessigsäure-Konzentrationen von 0,13 bis 0,17 ml/m³ (0,4–0,5 mg/m³) waren tolerierbar und nicht unangenehm.

Die zwei Probanden waren die meiste Zeit gegen durchschnittliche Peroxyessigsäure-Konzentrationen von 0,17 ml/m³ (0,53 mg/m³) (10-minütige Probenahmezeit) exponiert und hatten während der dreistündigen Exposition keinen Tränenfluss (ECETOC 2001; NIOSH 2015; NRC 2010).

4.2 Wiederholte Exposition

Nach mehrjähriger beruflicher Exposition gegen Peroxyessigsäure-Formulierungen sind bei Arbeitnehmern keine Effekte beobachtet worden, die durch regelmäßige Überwachungsuntersuchungen (Routine) oder durch Lungenfunktionstests nachweisbar gewesen wären (AGS 1997).

Zur Raumdesinfektion eingesetzte Luftkonzentrationen von 4,6 mg Peroxyessigsäure/m³ (Aerosol aus 1%iger Peroxyessigsäure-Lösung mit 30 % Ethanol, ca. 1,5 ml/m³) wurden von Klinikpatienten und Klinikpersonal ohne Missemphindungen vertragen (Dworschak und Linde 1976). Die gleiche Konzentration von 4,6 mg Peroxyessigsäure/m³ wurde 20 Wochen lang zweimal täglich in Kinderkrippen in Anwesenheit der Kinder (n = 48–49) eingesetzt. Die exponierte Gruppe zeigte eine statistisch signifikant reduzierte Morbidität (5,5 %) durch akute respiratorische Erkrankungen, verglichen mit der nicht exponierten Kontrollgruppe (11,2 %). Die Peroxyessigsäure-Exposition von 4,6 mg/m³ (ca. 1,5 ml/m³) wurde von den Kindern reaktionslos toleriert (Pickroth und Fiedler 1978).

Die großflächige Anwendung der Desinfektionslösung Wofasteril® (0,5 %, entsprechend 0,2 % Peroxyessigsäure) in nicht belüfteten Räumen verursachte bei den dort arbeitenden Personen nicht näher charakterisierte Reizerscheinungen an Augen und Atemwegen. Die Peroxyessigsäure-Konzentration in der Atemluft betrug unter diesen Bedingungen 3 bis 8 mg/m³ (ca. 1–2,5 ml/m³) (Greim 1993).

Damit übereinstimmend werden nach mehreren, allerdings nicht ausreichend dokumentierten Erfahrungsberichten aus dem Gesundheitswesen und dem Bereich der Nutztierhaltung die Reizerscheinungen der Atemwege bei Exposition gegen 2 mg Peroxyessigsäure/m³ (ca. 0,6 ml/m³) als erträglich und bei 3 bis 5 mg/m³ (ca. 1–1,6 ml/m³) als erheblich empfunden (Greim 1993).

Die Exposition von 150 Beschäftigten gegen Peroxyessigsäure an 45 Arbeitsplätzen eines Universitätsklinikums wurde im Zeitraum von 1989 bis 1990 untersucht. Die zur Desinfektion und Sterilisation verwendete Peroxyessigsäure wurde als wässrige Lösung in Konzentrationen von 0,12 und 2 % angewendet. Die wässrigen Lösungen enthielten neben Essigsäure und Wasserstoffperoxid geringe Mengen an Schwefelsäure, da sie aus handelsüblichem Konzentrat, welches ca. 40 % Peroxyessigsäure, 46 % Essigsäure, 3,5 % Wasserstoffperoxid, 0,5 % Schwefelsäure und 10 % Wasser (alles Gew.-%) enthielt, hergestellt wurden. Die Messungen an den einzelnen Arbeitsplätzen wurden 2- bis 6-mal durchgeführt. Über eine 8-stündige Arbeitszeit variierten die Messwerte von unter der Nachweisgrenze (0,005 mg Peroxyessigsäure/m³) bis zu 1,84 mg Peroxyessigsäure/m³ (ca. 0,58 ml/m³). Von den Messwerten lagen 60 % unter 0,1 mg/m³ und nur 5 % überschritten den Wert von 1,0 mg/m³ (ca. 0,3 ml/m³). Einige Beschäftigte klagten über Reizerscheinungen im Bereich der Augen, der Nasen- und Rachenschleimhäute sowie Rötung und Jucken der Haut, insbesondere an Händen und Gesicht. Bei der Raumdesinfektion kam es meist zu erheblichem Hustenreiz. Bei welchen Konzentrationen die Symptome auftraten wurde nicht angegeben (Schaffernicht und Müller 1998).

Klinik-Beschäftigte, die gegen wässrige Peroxyessigsäure-Lösungen in der Oberflächendesinfektion exponiert waren, wurden mittels eines Fragebogens zur Bestimmung möglicher gesundheitlicher Probleme interviewt. Symptome, die sich außerhalb des Arbeitsplatzes verbesserten, wurden als Arbeitsplatz-bezogen bewertet. Die Exposition gegen Peroxyessigsäure, Wasserstoffperoxid und Essigsäure wurde nach einer Formel der ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) für additive Gemische summarisch berechnet. Die Exponierten wurden in Expositionsgruppen eingeteilt. Die Messergebnisse der Luftproben für die einzelnen Stoffe sind nicht dargestellt. Diese Ergebnisse sind daher nicht zur Ableitung eines Arbeitsplatzgrenzwertes für Peroxyessigsäure zu gebrauchen. Nur für die Entbindungsstation mit 28 Beschäftigten sind die Messwerte berichtet. Die Daten wurden über die gesamte Arbeitsschicht in der Atemzone erhoben und betragen für Peroxyessigsäure 0,025 ml/m³, für Wasserstoffperoxid 0,166 ml/m³ und für Essigsäure 0,142 ml/m³. Es fehlen Angaben zu den Spitzenexpositionen. Tränenende Augen traten bei Beschäftigten in der Entbindungsstation statistisch signifikant erhöht auf, verglichen mit Klinikbereichen in denen niedrige Werte vorlagen (k. w. A.). Die Prävalenz von Kurzatmigkeit, Husten, Keuchen, tränenden Augen und der Diagnose von Asthma war unter den 28 Beschäftigten verglichen mit der US-Population statistisch signifikant erhöht: tränende Augen (standardisiertes Morbiditätsverhältnis (SMR): 1,70; 95-%-Konfidenzintervall (KI): 1,06–2,72), jemaliges Asthma (SMR: 2,50; 95-%-KI: 1,07–5,85), derzeitiges Asthma (SMR: 3,47; 95-%-KI: 1,48–8,13). Die Studie hat zahlreiche Mängel, die auch von den Autoren aufgelistet werden. Darunter sind unter anderem die Ko-Exposition gegen andere Reinigungsmittel, vor allem quaternäre Ammoniumverbindungen, die primär in der Flächendesinfektion im Einsatz waren (Casey et al. 2017). Die Ergebnisse sind daher nicht zur Bewertung von Peroxyessigsäure heranzuziehen.

In einer weiteren Publikation zur oben beschriebenen Studie werden für 49 Luftproben aus der gesamten Klinik Werte von 0,001 bis 0,048 ml/m³ für Peroxyessigsäure, 0,005 bis 0,511 ml/m³ für Wasserstoffperoxid und 0,006 bis 0,530 ml/m³ für Essigsäure angegeben. Das Reinigungspersonal, welches ein Produkt mit Peroxyessigsäure, Wasserstoffperoxid und Essigsäure nutzte, berichtete von Symptomen an Augen (44 %) sowie oberen (58 %) und unteren Atemwegen (34 %), die während der Arbeitszeit auftraten. Akute Nasen- und Augenreizungen waren statistisch signifikant positiv assoziiert mit ansteigender Exposition gegen Peroxyessigsäure und Wasserstoffperoxid sowie gegen die gesamte Mischung aus Peroxyessigsäure, Wasserstoffperoxid und Essigsäure. Kurzatmigkeit beim schnelleren Laufen oder Hinauflaufen einer kleinen Steigung war ebenfalls statistisch signifikant assoziiert mit ansteigender Exposition gegen Peroxyessigsäure und Wasserstoffperoxid sowie gegen das Gemisch (Hawley et al. 2017). Auch hier fehlen Angaben zu Spitzenexpositionen.

nen. Zudem sind Ko-Expositionen mit quaternären Ammoniumverbindungen nicht auszuschließen, siehe Casey et al. (2017), so dass die Daten nicht zur Ableitung eines MAK-Wertes für Peroxyessigsäure herangezogen werden können.

In einer Klinik wurde mehrmals täglich 0,5%ige Peroxyessigsäure zu Desinfektionszwecken versprüht. Von den beschäftigten Krankenschwestern berichteten 72,3% von Husten, Hautreizung, Tränenfluss und Augenbeschwerden in der 8-stündigen Arbeitsschicht. Es wurde eine Exposition von 2,1 mg/m³ (0,67 ml/m³) abgeschätzt (You et al. 2006).

Zusammengefasst sind beim Menschen der Atemtrakt und die Augen die Zielorgane bei akuten und wiederholten Expositionen gegen Dampf oder Aerosol. Die systemische Exposition ist vernachlässigbar (siehe auch [Abschnitt 2](#) und [3](#)).

Die vorliegenden Humandaten geben zahlreiche Hinweise zum Bereich der beginnenden sensorischen Reizwirkung, haben aber Unsicherheiten aufgrund der Expositionsbestimmungen in Bezug auf Analytik, Expositionszeiten, Spitzenexpositionen sowie der berichteten klinischen Symptome. Der stechende Geruch von Peroxyessigsäure kann die Symptomberichte beeinflussen, da in diesem Fall Geruch und Reizwirkung oft verwechselt werden (Dalton 2003). Die Humandaten sind daher nicht ausreichend, um einen MAK-Wert abzuleiten, können aber ergänzend zu den Tierversuchen herangezogen werden.

In einer nicht publizierten Untersuchung, in der Peroxyessigsäure in der Luft direkt mittels FTIR-Spektroskopie gemessen wurde, lag die Geruchsschwelle bei 0,047 ml/m³ (0,15 mg/m³) oder leicht darunter (ECETOC 2001).

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hand-Desinfektions-Lösungen mit 0,5% Peroxyessigsäure verursachten Reizerscheinungen an der Haut, bei 0,2% trat dieser Effekt nicht auf (OECD 2008).

4.4 Allergene Wirkung

4.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Befunde vor.

4.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Bei einem 48-jährigen Anästhesiehelfer (Nichtraucher) in einer Endoskopie-Einheit einer gastroenterologischen Abteilung traten etwa fünf Monate nach Beginn der Exposition gegen ein Peroxyessigsäure-Wasserstoffperoxid-Gemisch arbeitsplatzbezogene Atemwegssymptome (Rhinorrhoe, Konjunktivitis, trockener Husten ohne Giemen, Atemnot und Brustenge) auf. Die Symptome stellten sich am Montagabend nach acht Stunden Exposition ein und persistierten die restliche Woche. Während acht arbeitsfreier Tage klangen die Symptome vollständig ab. Bei der Tätigkeit wurden Endoskopiegeräte vor dem weiteren Reinigen 15 Minuten in Reinigungs- und Desinfektionsmittel-Bädern behandelt, die quaternäre Ammoniumverbindungen enthielten. Täglich während fünf Tagen der Woche wurden sowohl manuelle als auch automatische Reinigungsvorgänge in einem geschlossenen Raum durchgeführt. Für die manuelle Desinfektion dienten Bäder aus dem Peroxyessigsäure-Wasserstoffperoxid-Gemisch, für die automatische Desinfektion wurde nur Peroxyessigsäure verwendet. Der Sterilisationsraum wurde über eine Lüftungsanlage mit einem chemischen Filter entlüftet. Expositionsmessungen für Peroxyessigsäure liegen nicht vor; als höchste Essigsäurekonzentration wurde 20 Minuten nach der Tätigkeit mit dem Peroxyessigsäure-Wasserstoffperoxid-Gemisch ein Wert von 1,6 ml/m³ gemessen. Während der Tätigkeiten wurden Schutzkleidung und Handschuhe getragen, und eine filterlose Maske sowie eine Brille fanden Verwendung, wenn die Spülmaschine alle zwei Tage mit Desinfektionsmittel gefüllt wurde. Nach etwa 2,5-jähriger asymptomatischer Tätigkeit traten bei einer 47-jährigen Hilfskrankenschwester (Raucherin, 30 Jahre, 20 Zigaretten täglich) in einer Abteilung für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde ein bis vier Stunden nach Expositions-ende Atemwegssymptome (Rhinorrhoe, Konjunktivitis und Brustenge) auf und hielten mehrere Stunden lang an. Sie berichtete zudem über am Ende einer Arbeitswoche aufgetretene Kontaktdermatitis, Epistaxis und Dysphonie. Diese Symptome verbesserten sich am Wochenende und verschwanden an Feiertagen vollständig. Die Beschäftigte war fünf

Tage pro Woche ganztägig mit der Sterilisation von endoskopischen Geräten unter Verwendung eines Peroxyessigsäure-Wasserstoffperoxid-Gemisches betraut. Während der Sterilisation benutzte sie Schutzhandschuhe, Maske und Schutzbrille; die Lüftungsanlage war wenig effektiv. Auch hier liegen keine Expositionsangaben vor, außer der Angabe, dass zwei Stunden nach Austausch des Peroxyessigsäure-Wasserstoffperoxid-Gemisches im Eingangsbereich des Sterilisationsbereiches eine Essigsäure-Konzentration in Höhe von $9,7 \text{ ml/m}^3$ ermittelt wurde. Die Thorax-Röntgenaufnahme von beiden Patienten war unauffällig, wie auch die Ergebnisse der Pricktestung mit Ausnahme einer Reaktion auf Katzenhaare bei dem Anästhesieassistenten. Die Werte für PC₂₀ (Methacholin) betragen 1,5 bzw. 0,8 mg/ml. Die Ausgangswerte für die Vitalkapazität (100,9 % bzw. 96 %) und FEV₁ (forciertes expiratorisches Volumen der ersten Sekunde) (105,3 % bzw. 96,7 %) waren unauffällig. Für den Tiffeneau-Quotienten wurden Werte von 90,3 % bzw. 81 % angegeben. In einem Zeitraum von zwei Monaten vorgenommene serielle PEF-Messungen („peak expiratory flow“, expiratorischer Spitzenfluss) zeigten bei dem Anästhesieassistenten während der Arbeitstage im Vergleich zum Ende einer dreiwöchigen arbeitsfreien Zeit etwa um 15 bis 20 % niedrigere Werte. Bei der Hilfskrankenschwester wurde ein zweistündiger bronchialer Provokationstest mit ansteigenden Konzentrationen des Peroxyessigsäure-Wasserstoffperoxid-Gemisches durchgeführt, der zu einer sofort beginnenden stetigen Abnahme von FEV₁ führte sowie zu einer 50 Minuten nach der Provokation auftretenden Dysphonie. Nach etwa vier Stunden war FEV₁ um etwa 20 % erniedrigt und es wurden 200 µg Albuterol verabreicht. Der Anteil der Eosinophilen im Sputum vor und nach der Provokation betrug 2 bzw. 4 % (Cristofari-Marquand et al. 2007). Die bei exponierten Beschäftigten aufgetretenen Atemwegssymptome sind als Folge irritativer Effekte zu bewerten.

In zwei Kohortenstudien wird über irritative Effekte an den Augen und den oberen Atemwegen bei gegen Peroxyessigsäure (und Wasserstoffperoxid sowie Essigsäure) exponierten Beschäftigten berichtet, nicht aber über allergische Reaktionen (Casey et al. 2017; Hawley et al. 2017).

4.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

4.6 Genotoxizität

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

4.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

5.1.1.1 LC₅₀-Studien

Für Ratten werden valide 4-Stunden-LC₅₀-Werte für Aerosole von Peroxyessigsäure-Lösungen von 204, > 117 und > 241 mg/m³ und für Dampf von > 200 bis > 2000 mg/m³ berichtet (ECETOC 2001).

Die 1-Stunden-LC₅₀ an der Maus liegt in einer Untersuchung aus den 1960er Jahren mit einer ca. 40%igen Peroxyessigsäure-Lösung in Wasser bei 524 mg/m³ (Greim 1993). In einer weiteren Studie an der Maus werden eine 1-Stunden-LC₅₀

zwischen 1334 und 5404 mg/m³ und eine 30-Minuten-LC₅₀ von 4171 mg/m³ berichtet (ECETOC 2001). Es liegen keine Angaben vor, ob diese Studien mit Dampf oder Aerosol durchgeführt wurden.

5.1.1.2 RD₅₀-Studien

Ratten wurden 25 Minuten lang nur über die Nase gegen ein Aerosol einer kommerziellen Peroxyessigsäure-Mischung exponiert (15 % Peroxyessigsäure, 28 % Essigsäure und 14 % Wasserstoffperoxid). Mit einem Plethysmographen wurden die Respirationsraten bestimmt, diese betragen im Mittel bei Exposition gegen 8,4 bis 36,3 mg Peroxyessigsäure/m³ 31,9 bis 67,1 % der Werte vor der Exposition. Die Abnahme der Respirationsrate zeigte keine deutliche Konzentrationsabhängigkeit. Die mittlere RD₅₀ betrug 22,7 mg/m³. Die makro- und mikroskopische Untersuchung von Nase, Trachea und Lunge war ohne Befund (ECETOC 2001; NRC 2010).

Die RD₅₀ bei männlichen OF1-Mäusen (siehe Tabelle 4) ist für speziell hergestellte reine Peroxyessigsäure mit 5,4 ml/m³ um das 20-Fache niedriger als die von Wasserstoffperoxid und um das 40-Fache niedriger als die von Essigsäure. Für das Gemisch in Wasser und für den darin enthaltenen Anteil von 36 % Peroxyessigsäure lagen die RD₅₀ mit 10,6 ml/m³ bzw. 3,8 ml/m³ nahe an den erwarteten Werten von 14,3 bzw. 5,1 ml/m³ ($[C(\text{Stoff 1})/RD_{50}(\text{Stoff 1})] + [C(\text{Stoff 2})/RD_{50}(\text{Stoff 2})] = 1/RD_{50}(\text{Gemisch})$). Dies ist plausibel, da die beiden anderen Stoffe in der vorhandenen Konzentration aufgrund der geringeren Reizwirkung keinen stärkeren Einfluss haben. Die Schwellenwerte für die Reizwirkung liegen für Essigsäure und Wasserstoffperoxid bei 16,1 bzw. 7,0 ml/m³ (Gagnaire et al. 2002). Zusammengefasst liegen die ermittelten RD₅₀-Werte für Peroxyessigsäure für die Maus im Bereich von 3,8 bis 5,4 ml/m³. Im Assessment Report der ECHA wird aus dem Mittelwert von 4,6 ml/m³ eine RD₁₀ von etwa 0,6 ml/m³ errechnet (ECHA 2016 a).

Tab. 4 Vergleich der RD₅₀-Werte (Gagnaire et al. 2002)

Substanz	RD ₅₀ (ml/m ³)
Essigsäure	227
Wasserstoffperoxid	113
reine Peroxyessigsäure	5,4
Peroxyessigsäure / Essigsäure / Wasserstoffperoxid: 36 / 53 / 11 %	10,6 (3,8 anteilig für Peroxyessigsäure)

5.1.2 Orale Aufnahme

Die in der Begründung von 1993 berichteten oralen LD₅₀-Werte von Peroxyessigsäure bei der Ratte (orale Verabreichung in Konzentrationen von 35–60 %) reichen von >225 bis 1270 mg/kg KG. Es wurde vermutet, dass die Variabilität der Daten vor allem in der mangelhaften Charakterisierung der eingesetzten Peroxyessigsäure-Gehalte begründet sein dürfte (Greim 1993).

Neu hinzugekommen sind die in Tabelle 5 dargestellten oralen LD₅₀-Werte aus Studien, die nach aktuellen Prüfrichtlinien durchgeführt wurden (ECHA 2019 b) und die eher einen Zusammenhang mit der eingesetzten Konzentration der Peroxyessigsäure vermuten lassen.

Tab. 5 LD₅₀-Werte nach oraler Verabreichung von Peroxyessigsäure an männliche und weibliche Ratten (ECHA 2019 b)

Konzentration Peroxyessigsäure	LD ₅₀ (mg/kg KG)
0,15 % oder 0,89 %	> 2000
2,6–17 %	185–3622
35 %	50–500

5.1.3 Dermale Aufnahme

Der in der Begründung von 1993 berichtete LD₅₀-Wert von Peroxyessigsäure nach dermalen Auftragung bei Kaninchen betrug 1410 mg/kg KG (Greim 1993). Neu hinzugekommen sind die in [Tabelle 6](#) dargestellten dermalen LD₅₀-Werte aus Studien, die nach aktuellen Prüfrichtlinien durchgeführt wurden (ECHA 2019 b).

Tab. 6 LD₅₀-Werte nach dermalen Verabreichung von Peroxyessigsäure (ECHA 2019 b)

Spezies	Konzentration Peroxyessigsäure	LD ₅₀ (mg/kg KG)
Ratte ♂, ♀	< 1 %	> 2000
Kaninchen ♂, ♀	≥ 1 %	1147

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Es sind seit der Begründung aus dem Jahr 1993 (Greim 1993) keine neuen bewertungsrelevanten Studien hinzugekommen.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Es liegen zahlreiche, gut dokumentierte Untersuchungen zur hautreizenden Wirkung vor. Wässrige Lösungen von 0,013 bis 0,34 % Peroxyessigsäure wirken nicht bis leicht reizend an der Kaninchenhaut. Bei 3-minütiger Kontaktzeit ist eine 5%ige Lösung mäßig bis stark reizend, ab 10 % ätzend. Bei einer Kontaktzeit von 45 Minuten oder länger waren wässrige Lösungen ab 3,4 % ätzend (OECD 2008).

5.3.2 Auge

In einer gut dokumentierten Studie führte 0,034%ige Peroxyessigsäure neben einer leichten Konjunktivitis innerhalb der ersten 24 Stunden zu keinen weiteren Effekten. Auch die einmalige Anwendung von 0,15%iger (OECD 2008) oder 0,2 %iger Peroxyessigsäure am Kaninchenauge führte nur zu einer leichten Reizung, die bei Gabe der 0,2%igen Lösung nach 24 Stunden als völlig reversibel beschrieben wurde (Greim 1993). Eine starke Reizwirkung und irreversible Hornhautschäden wurden ab 0,34 % Peroxyessigsäure bei zwei von sechs Kaninchen beobachtet (OECD 2008). Fünf Tropfen einer 1%igen Peroxyessigsäure verursachten hingegen eine schwere Entzündung mit Hornhauttrübung, die bei einigen Tieren zur Erblindung führte (Greim 1993).

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

In zwei Sensibilisierungstests nach der Draize-Methode mit intradermaler Applikation einer 1:1000 verdünnten Lösung (in physiologischer Kochsalzlösung) von Zubereitungen mit 4 % Peroxyessigsäure (sowie 23 % Wasserstoffperoxid und 16 % Essigsäure) oder 2 % Peroxyessigsäure (mit 7 % Wasserstoffperoxid und 19 % Essigsäure) wurden keine Hinweise auf Sensibilisierung gefunden (ECETOC 2001).

In einem Bühler-Test an weiblichen und männlichen Hartley-Meerschweinchen wurde nach dreimaliger Induktionsbehandlung mit einer 10%igen wässrigen Verdünnung einer Zubereitung mit 5 % Peroxyessigsäure (sowie 20 % Wasserstoffperoxid und 10 % Essigsäure) bei der Auslösebehandlung mit einer 7%igen Verdünnung der Zubereitung sowohl bei den Kontrolltieren (4 von 9) als auch in der behandelten Gruppe (4 von 10) sehr schwache Erytheme beobachtet (ECETOC 2001; ECHA 2019 b).

Ein zweiter Bühler-Test wurde mit einer 10%igen Zubereitung einer Formulierung mit 12 % Peroxyessigsäure (sowie 20 % Wasserstoffperoxid und 20 % Essigsäure) durchgeführt. Bei der Auslösebehandlung mit einer 5%igen Zubereitung der Formulierung in Wasser traten sehr schwache Reaktionen bei den behandelten Tieren (3 von 10) und den Kontrolltieren (4 von 10) auf (ECETOC 2001; ECHA 2019 b). Die Angaben von ECETOC und ECHA sind zum Teil widersprüchlich.

Auch ein Bühler-Test mit 0,15 % Peroxyessigsäure (1:33-Verdünnung einer Zubereitung mit 5–6 % Peroxyessigsäure, 22–23 % Wasserstoffperoxid und 10–11 % Essigsäure) für die Induktions- und die Auslösebehandlung führte zu keinen Reaktionen bei den 20 behandelten und den zehn Kontrolltieren (ECETOC 2001; ECHA 2019 b).

Eine Lösung von 5 % Peroxyessigsäure (1:4-Verdünnung einer Formulierung mit 20 % Peroxyessigsäure, 10 % Wasserstoffperoxid und Essigsäure; k. w. A.) in Wasser wurde im Maximierungstest an 20 weiblichen Meerschweinchen für die intradermale und die topische Induktionsbehandlung eingesetzt. Die Auslösebehandlung erfolgte durch intradermale Injektion (0,5 ml/Tier). Die Studie ist jedoch schlecht dokumentiert, da nicht ersichtlich ist, wie häufig die als schwach bezeichneten Reaktionen der Tiere (3 von 10 bzw. 5 von 10) in der behandelten oder der Kontrollgruppe auftraten (ECETOC 2001). Unabhängig davon ist die Studie wegen der bei den Kontrolltieren aufgetretenen Reaktionen nicht zur Bewertung des Sensibilisierungspotentials geeignet.

Dies gilt auch für einen weiteren Maximierungstest, der im Datenbestand der ECHA aufgeführt ist. In diesem wurde eine 5%ige Peroxyessigsäure-Lösung sowohl für die intradermale und die topische Induktionsbehandlung als auch für die Auslösebehandlung eingesetzt, bei der sich nach 24, 48 und 72 Stunden Reaktionen bei jeweils acht von 20 Tieren fanden. Angaben zu Reaktionen bei den Kontrolltieren fehlen (ECHA 2019 b).

Ein dritter Maximierungstest (intradermale Induktion mit 5 %, topische Induktion mit 10 % Peroxyessigsäure) führte bei der Auslösung mit einer 2%igen Peroxyessigsäure-Lösung bei den zehn behandelten Dunkin-Hartley-Meerschweinchen und den fünf Kontrolltieren zu keinen Reaktionen (ECHA 2019 b).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Hierzu liegen keine neuen bewertungsrelevanten Studien vor.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In einer älteren Untersuchung, die schon in der Begründung von 1993 (Greim 1993) beschrieben ist, wurden Gruppen von 19 bzw. zehn trächtigen Mäusen (ICR-Schönwalde) vom 1. bis zum 19. Trächtigkeitstag zweimal täglich, zehn Minuten lang in einem Exsikkator gegen 20 oder 100 mg Peroxyessigsäure/m³ exponiert. Bei der hohen Konzentration wurde eine statistisch signifikante Abnahme der Fetengewichte und Fetenlänge beobachtet. Skelettanomalien waren nicht feststellbar. Angaben zur maternalen Toxizität werden nicht gemacht (Kramer et al. 1990). Eine Untersuchung der viszeralen Veränderungen wurde nicht durchgeführt. Die Studie ist daher für die Bewertung der Entwicklungstoxizität nicht geeignet.

In einer Teratogenitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 erhielten Gruppen von 20 bis 21 trächtigen Wistar-Ratten eine Lösung von 32 bis 38 % (w/w) Peroxyessigsäure und 10 bis 14 % (w/w) Wasserstoffperoxid in verschiedenen Konzentrationen mit dem Trinkwasser verabreicht. Die Exposition erfolgte vom 5. bis zum 20. Trächtigkeitstag und betrug 0, 100, 300 oder 700 mg Peroxyessigsäure/l (12,5; 30,4 bzw. 48,1 mg Peroxyessigsäure/kg KG und Tag). Es traten keine behandlungsbedingten klinischen Symptome und keine Mortalität bei den Muttertieren auf. Ebenso waren weder Befunde auf die Reproduktionsparameter, das Gebärmuttergewicht noch in der makroskopischen Untersuchung der Muttertiere zu beobachten. Die Trinkwasseraufnahme war bei der niedrigsten Dosis reduziert, wobei gleichzeitig die

Futteraufnahme anstieg. Bei 30,4 mg/kg KG und Tag war die Trinkwasseraufnahme ohne einen Anstieg der Futteraufnahme weiterhin reduziert und bei 48,1 mg/kg KG und Tag waren Wasser- und Futteraufnahme stark reduziert. Entsprechend war das Körpergewicht der Tiere dieser Dosisgruppe am Ende der Untersuchung sowie deren Körpergewichtsentwicklung statistisch signifikant reduziert. Eine verminderte Körpergewichtszunahme bei den beiden niedrigen Dosierungen war nur vorübergehend und am Studienende reversibel. Der NOAEL für Maternaltoxizität beträgt daher 12,5 mg/kg KG und Tag. Bei den Feten trat keine erhöhte Mortalität auf, die Zahl der lebenden Feten pro Muttertier und das Geschlechterverhältnis war ohne behandlungsbedingten Effekt. Äußere Anomalien wurden nicht beobachtet. Bei den Feten der hohen Dosisgruppe traten eine verzögerte oder hypertrophe Ossifikation sowie ein vermindertes Körpergewicht auf. Da bei dieser Dosis eine deutliche maternaltoxische Wirkung vorlag, werden die Effekte als deren Folge bewertet. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität beträgt 30,4 mg/kg KG und Tag (ECHA 2011; OECD 2008).

In dieser Untersuchung traten bei den Feten der mittleren und hohen Dosisgruppe Verfärbungen der Leber sowie des umgebenden Gewebes auf. Bei diesen Dosierungen wurden dosisabhängig histopathologische Veränderungen gefunden. Eine erneute Untersuchung der Proben (ECHA 2011; OECD 2008) durch den Studien-Pathologen und einen weiteren unabhängigen Pathologen ergab, dass die Verfärbungen durch eine unsachgemäße chemische Fixierung der Organe entstanden sind. Zur Fixierung wurde eine Lösung aus 96%igem Ethanol:Formaldehyd:Eisessig im Verhältnis von 12:6:1 verwendet, was aktuell nicht routinemäßig verbreitet ist. Wahrscheinlich hat dies zur Verfärbung der fetalen Lebern und der anderen Organe beigetragen. Auch die gefundenen histopathologischen Leberschäden sind auf die fehlerhafte Fixierung zurückzuführen.

Zusammengefasst beträgt der NOAEL für Entwicklungstoxizität 300 mg/l Trinkwasser (30,4 mg/kg KG und Tag), basierend auf dem verminderten Körpergewicht und der gestörten Ossifikation bei starker Maternaltoxizität bei 48,1 mg/kg KG und Tag (NOAEL für Maternaltoxizität: 12,5 mg/kg KG und Tag).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Die Untersuchungen zur Genotoxizität in vitro mit Peroxyessigsäure sind in [Tabelle 7](#) dargestellt.

Peroxyessigsäure war im Mutagenitätstest mit verschiedenen Salmonella-typhimurium-Stämmen (ECB 2000; ECHA 2019 b; Greim 1993; Zeiger et al. 1988) oder Saccharomyces cerevisiae (Buschini et al. 2004) in nicht zytotoxischen Konzentrationen mit und ohne S9-Mix nicht mutagen. Auch der für Peroxide empfindliche Stamm Salmonella typhimurium TA102 zeigte keinen statistisch signifikanten Anstieg der Mutanten (ECHA 2019 b).

Ein Comet-Assay an humanen Leukozyten war positiv (Buschini et al. 2004), jedoch wurde nur ohne metabolische Aktivierung untersucht. Eine Charakterisierung der Testsubstanz fehlt. Das Ausmaß des induzierten DNA-Schadens ist gering und es liegen methodische Mängel bezüglich der Definition der Bewertungskriterien für einen positiven Test vor, historische Kontrollen fehlen. Der Test ist daher nicht für die Bewertung von Peroxyessigsäure heranziehbar (ECHA 2019 b).

Die Ergebnisse aus DNA-Reparatur-Untersuchungen an WI-38-Zellen waren uneinheitlich und werden von den Autoren auf die unterschiedliche Konzentration von Wasserstoffperoxid in den Peroxyessigsäure-Chargen zurückgeführt (Coppinger et al. 1983).

Ein Chromosomenaberrationstest an Lungenfibroblasten des Chinesischen Hamsters verlief negativ. Ein zweiter Chromosomenaberrationstest an humanen Lymphozyten war ohne metabolische Aktivierung positiv, jedoch mit metabolischer Aktivierung nur im zytotoxischen Bereich (BIBRA Toxicology International 1994; ECHA 2011, 2019 b).

Der HPRT-Test an V79-Zellen zeigte ebenso keine mutagene Wirkung von Peroxyessigsäure in Säugerzellen (ECHA 2011, 2019 b).

Tab. 7 Genotoxizität von Peroxyessigsäure (PES) in vitro

Endpunkt	Testsystem	Konzentration PES [$\mu\text{g}/\text{Platte}$] ^{a)}	wirksame Konz. ^{a)}	Zytotox. ^{a)}	Ergebnis		Bemerkung	Literatur
					-m. A.	+m. A.		
Genmutation	S. typhimurium TA98, TA100	50	-	-	n. u.	-		Greim 1993
Genmutation	S. typhimurium TA97, TA98, TA100, TA1535	0; 0,3; 1,0; 3,3; 10; 20; 33; 100; 200	-	getestet bis zur Zytotox.	-	-	40%ige PES, Präinkubation	Zeiger et al. 1988
Genmutation	S. typhimurium TA1535, TA1536, TA1537, TA1538, TA1978, Wildtyp LT-2	bis 2 mg/ml	20 $\mu\text{g}/\text{ml}$	20 $\mu\text{g}/\text{ml}$	(+) in TA1978	n. u.	Spot-Test; PES war schwächer mutagen als H ₂ O ₂ , hatte aber höhere Zytotoxizität; Testsubstanz: 35–37 % PES, 8–9 % H ₂ O ₂ , 36–38 % AcOH	ECB 2000
Genmutation	S. typhimurium TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537, TA1538	1. Test: 0, 7, 36, 183, 915, 4576; 2. Test: 0, 57, 114, 228, 457, 915	-	höchste Konz.	-	-	Testsubstanz „P3 oxonia aktiv“ mit 4,6 % PES, 25–30 % H ₂ O ₂ , 5–10 % AcOH	ECHA 2019 b
Genmutation (mitotische Genkonversion, Punktmutation, mitochondriale DNA-Veränderung)	Saccharomyces cerevisiae D7	0; 0,2; 0,5; 1; 2; 5; 10; 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$	5 $\mu\text{g}/\text{ml}$	-m. A.: 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$; +m. A.: 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$	(+)	-		Buschini et al. 2004
DNA-Schäden im Comet-Assay	humane Leukozyten	0; 0,1; 0,2; 0,5; 1; 2; 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$	0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$	>5 $\mu\text{g}/\text{ml}$	+	n. u.	methodische Mängel und unzureichende Dokumentation (siehe Text)	Buschini et al. 2004
DNA-Reparatur-Synthese (UDS)	WI-38-Zellen	0,2–32 $\mu\text{g}/\text{ml}$	4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (bei 1 von 3 Ansätzen)	32 $\mu\text{g}/\text{ml}$	(+) nur 1 von 3 Ansätzen positiv	n. u.	Testsubstanz: 31 % PES, 4,7 % H ₂ O ₂ oder 40 % PES, 5,5 % H ₂ O ₂	Coppinger et al. 1983; Greim 1993
DNA-Reparatur-Synthese (Gleichgewichtszentrifugation)	WI-38-Zellen	4–32 $\mu\text{g}/\text{ml}$	-	32 $\mu\text{g}/\text{ml}$	-	n. u.		Coppinger et al. 1983
Chromosomenaberrationen	V79-Zellen Prüfrichtlinie nach 67/548/EEC, Part B.10; entspricht der OECD-Prüfrichtlinie 473	-m. A.: 0; 0,09; 0,13; 0,2 $\mu\text{l}/\text{ml}$; +m. A.: 0; 0,13; 0,2; 0,3 $\mu\text{l}/\text{ml}$	-	-m. A.: ab 0,2 $\mu\text{l}/\text{ml}$, leicht bei 0,13 $\mu\text{l}/\text{ml}$; +m. A.: 0,3 $\mu\text{l}/\text{ml}$	-	-	Testsubstanz: Wofasteril®SC100 (10,7 % PES); 1. Test: Inkubationszeit 4 h (+/- m. A.), Untersuchung nach 18 h; 2. Test: Inkubationszeit 18 oder 26 h (-m. A.) und 4 h (+m. A.); Untersuchung nach 18–26 h	ECHA 2011, 2019 b

Tab. 7 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration PES [$\mu\text{g}/\text{Platte}$] ^{a)}	wirksame Konz. ^{a)}	Zytotox. ^{a)}	Ergebnis		Bemerkung	Literatur
					-m. A.	+m. A.		
	humane Lymphozyten ähnlich OECD-Prüfrichtlinie 473	1. Test: -m. A.: 0; 0,25; 0,5; 1; 2; 4 mg/ml; +m. A.: 0; 0,31; 0,63; 1,25; 2,5; 5 mg/ml; 2. Test: -m. A.: 0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5 mg/ml; +m. A.: 0; 0,31; 0,63; 1,25; 2,5; 5 mg/ml	-m. A.: 0,25–1,5 mg/ml, aber nicht bei 0,75 mg/ml +m. A.: 5 mg/ml	-m. A.: ab 2 mg/ml +m. A.: 5 mg/ml	1. und 2. Test +	1. und 2. Test (+)	Testsubstanz: Proxitane®0510 (5,17% PES, 15% H ₂ O ₂ , 15% AcOH); 1. Test: Inkubationszeit 20 h (-m. A.) und 3 h (+m. A.); Untersuchung nach 20 h; 2. Test: Inkubationszeit 44 h (-m. A.) und 3 h (+m. A.); Untersuchung nach 44 h	BIBRA Toxicology International 1994; ECHA 2011, 2019 b
Genmutation HPRT	V79-Zellen Prüfrichtlinie nach 67/548/EEC, Part B.17; entspricht der OECD-Prüfrichtlinie 476	-m. A.: 0; 0,16; 0,22; 0,31; 0,43; 0,5; 0,6 $\mu\text{l}/\text{ml}$; +m. A.: 0,5; 0,6; 0,7; 0,84; 0,98 $\mu\text{l}/\text{ml}$	-	-m. A.: ab 0,22 $\mu\text{l}/\text{ml}$ +m. A.: ab 0,98 $\mu\text{l}/\text{ml}$	-	-	Testsubstanz: Wofasteril®SC100 (10,7% PES); Inkubation 4 h, Untersuchung nach 9 d	ECHA 2011, 2019 b

^{a)} wenn nicht anders angegeben bezieht sich die Angabe auf [$\mu\text{g}/\text{Platte}$]

AcOH: Essigsäure; H₂O₂: Wasserstoffperoxid; m. A.: metabolische Aktivierung durch S9-Mix; n. u. nicht untersucht; (+) positiv bei toxischen Konzentrationen; PES: Peroxyessigsäure

5.6.2 In vivo

Die Untersuchungen zur Genotoxizität in vivo sind in [Tabelle 8](#) dargestellt.

Peroxyessigsäure verursachte bei der Maus sowohl nach epikutaner als auch nach intraperitonealer Applikation Chromosomenaberrationen in Knochenmarkszellen und Spermienveränderungen (Greim 1993). Die Untersuchungen wurden mit Wofasteril® durchgeführt, einem Gemisch aus 40 % Peroxyessigsäure, 27 % Essigsäure, 14 % Wasserstoffperoxid, ca. 20 % Wasser und 0,25 % Stabilisatoren wie Pyridin-2,6-dicarbonensäure, 8-Hydroxychinolin, Phosphorsäure und Natriumpyrophosphat. Aufgrund der Mischexposition mit den Stabilisatoren und der anzuzweifelnden Verfügbarkeit der Peroxyessigsäure am Zielort sind die Testergebnisse fraglich und nicht für die Bewertung heranzuziehen. Veränderungen der Spermienmorphologie sind zudem keine zuverlässigen Indikatoren von Mutationen und die Relevanz der Effekte bezüglich der Keimzellmutagenität ist zweifelhaft (ICPEMC 1983; Salamone 1988; Wild 1984).

Es liegen vier orale Mikronukleustests in Erythrozyten des Knochenmarks an Mäusen sowie zwei orale Tests auf DNA-Reparatursynthese an der Mäuseleber vor. Alle Untersuchungen sind negativ, da Peroxyessigsäure schon im Magen zu Wasserstoffperoxid und Essigsäure zersetzt wird und das Knochenmark nicht erreicht (ECHA 2011).

Auch Wasserstoffperoxid ist sehr reaktiv und reagiert am Kontaktort, wenn die Entgiftungskapazität der Katalase nicht mehr ausreicht (Greim 2006). Essigsäure wird in den Intermediärstoffwechsel eingeschleust und abgebaut (Greim 2002). Beide Stoffe sind ebenfalls negativ im Maus-Mikronukleustest am Knochenmark (ECHA 2019 a; Greim 2006).

Tab. 8 Genotoxizität von Peroxyessigsäure (PES) in vivo

Endpunkt	Spezies, Stamm, Anzahl	Dosis Peroxyessigsäure (PES)/kg KG Applikationsweg	Peroxyessigsäure (PES)-Konzentration	Ergebnis	Literatur	
DNA-Reparatur-Synthese (UDS), Leber OECD-Prüfrichtlinie 486	Ratte, Fischer, je 3 ♂	0, 1000, 2000 mg/kg KG (MTD); orale Gabe (Gavage), deutliche Toxizität ab 1000 mg/kg KG, Untersuchung nach 2–4 und 12–16 h	PES 5%ig in 5 oder 10 ml destilliertem Wasser	–	ECHA 2011, 2019 b	
DNA-Reparatur-Synthese (UDS), Leber ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 486	Ratte, F344, je 1–3 ♂	0, 330, 1000 mg/kg KG (MTD); orale Gabe (Gavage), Untersuchung nach 2 und 16 h	PES als Proxitane®0510 (5,17 % PES, 22 % H ₂ O ₂ , 10 % AcOH) in 10 ml destilliertem Wasser	–	BIBRA Toxicology International 1994; ECHA 2011, 2019 b	
Chromosomen-aberrationen	Maus, ICR, je 5 ♂, 5 ♀	0, 5000 mg/kg KG; epikutan	0,1 ml Wofasteril® (40 % PES) unverdünnt	+	Greim 1993	
Chromosomen-aberrationen	Maus, ICR, je 5 ♂, 5 ♀	0, 5 oder 50 mg/kg KG; i. p.	50 mg/kg KG: 0,2 ml Wofasteril® 0,5%ig in destilliertem Wasser (ca. 0,2 % PES) 5 mg/kg KG: 0,1 ml Wofasteril® 0,1%ig in destilliertem Wasser (ca. 0,04 % PES)	+	ab 5 mg/kg KG	
Mikronuklei in Erythrozyten des Knochenmarks OECD-Prüfrichtlinie 474	Maus, CD-1, je 5 ♂, 5 ♀	0, 8, 35, 150 mg/kg KG (MTD); orale Gabe (Gavage), Untersuchung nach 24, 48 und 72 h	PES (als Proxitane®0510 (5,17 % PES, 22 % H ₂ O ₂ , 10 % AcOH) in 10 ml 0,9%iger Kochsalzlösung	–	bei weiblichen Tieren PCE/NCE vermindert	BIBRA Toxicology International 1994; ECB 2000; ECHA 2011, 2019 b
Mikronuklei in Erythrozyten des Knochenmarks OECD-Prüfrichtlinie 474	Maus, CrI:NMRI, je 5 ♂, 5 ♀	0, 1000 mg/kg KG (MTD); orale Gabe (Gavage), Untersuchung nach 12, 24 und 48 h, Dosis wurde nach Toxizitätstest mit 1000, 1300 und 2000 mg/kg KG ausgewählt	PES 10%ig in 10 ml demineralisiertem Wasser	–	bei weiblichen Tieren PCE/NCE vermindert	ECHA 2011
Mikronuklei in Erythrozyten des Knochenmarks Abweichungen von OECD-Prüfrichtlinie 474: Probenahmezeitpunkt zu früh (6 h nach 2. Substanzgabe); die Prüfrichtlinie empfiehlt nach 18–24 h	Maus, CF1/W68, je 7 ♂, 5 ♀	0, 2× 200, 2× 400, 2× 800 mg/kg KG; orale Gabe (Gavage) an jeweils 2 aufeinanderfolgenden Tagen, Untersuchung 6 h nach letzter Gabe	PES als „P3 oxonia aktiv“ mit 4,6 % PES, 25–30 % H ₂ O ₂ , 5–10 % AcOH; Dosis jeweils als Gesamtvolumen von 10 ml verabreicht	–	toxisch bei 800 mg/kg KG (Verhältnis PCE/NCE erniedrigt, vermutlich sekundär aufgrund der Toxizität)	ECHA 2011, 2019 b
Mikronuklei in Erythrozyten des Knochenmarks OECD-Prüfrichtlinie 474	Maus, Swiss Ico: OFI (IOPS Caw) je 5 ♂, 5 ♀	0, 2× 250, 2× 500, 2× 1000 mg/kg KG (MTD); orale Gabe (Gavage) zweimal innerhalb von 24 h, Untersuchung 24 h nach letzter Behandlung, MTD wurde im Toxizitätstest mit 1000, 1500 und 2000 mg/kg KG und Tag ermittelt	PES 5%ig in 5–20 ml destilliertem Wasser	–	PCE/NCE unverändert	ECHA 2011

AcOH: Essigsäure; H₂O₂: Wasserstoffperoxid; PCE/NCE: polychromatische / normochromatische Erythrozyten; PES: Peroxyessigsäure

5.6.3 Fazit Genotoxizität

Die wenigen mit Peroxyessigsäure erhaltenen positiven Ergebnisse *in vitro* treten bei zytotoxischen Konzentrationen oder bei fehlenden Entgiftungssystemen (ohne S9-Mix) auf. Bei entsprechender Ausstattung des Zellsystems mit Entgiftungsenzymen sind hingegen unterhalb der Zytotoxizitätsgrenze keine genotoxischen Wirkungen durch Peroxyessigsäure zu beobachten. Im zytotoxischen Bereich, in dem Proteine und Enzyme durch oxidative Schädigung durch Peroxyessigsäure ihre Funktion verlieren, kann es zu einer klastogenen Wirkung kommen.

Alle validen *In-vivo*-Genotoxizitätstests mit Peroxyessigsäure sind negativ verlaufen. Die Bedeutung der negativen Testergebnisse ist aufgrund der Unsicherheit der Verfügbarkeit der Testsubstanz am Zielort fraglich, da die Peroxyessigsäure schnell lokal mit organischem Material reagiert.

Aufgrund dessen kann geschlossen werden, dass Untersuchungen an Keimzellen nicht relevant sind (ECHA 2016 a).

In der Zusammenschau aller Ergebnisse besitzt Peroxyessigsäure wie auch Wasserstoffperoxid nach oraler Aufnahme der Substanz kein systemisches genotoxisches Potential. Bei Peroxyessigsäure kann jedoch wie bei Wasserstoffperoxid bzw. auch durch die Freisetzung von Wasserstoffperoxid selbst eine genotoxische Wirkung aufgrund der oxidativen Schädigung bei lokalem Kontakt nicht ausgeschlossen werden.

5.7 Kanzerogenität

5.7.1 Kurzzeitstudien

Es liegt ein schon in der Begründung von 1993 (Greim 1993) dargestellter Initiations-Promotions-Test an der Haut von Mäusen (Bock et al. 1975) vor, der hier nochmals detailliert beschrieben und neu bewertet wird. In den Versuchen wurde 40%ige Peroxyessigsäure in einem kommerziellen Produkt mit 40 % Essigsäure, 5 % Wasserstoffperoxid, 13 % Wasser, 1 % Schwefelsäure und 500 mg Stabilisator/l (k. w. A.) als Ausgangssubstanz verwendet. Als Mängel dieser Initiations-Promotions-Studie sind anzusehen, dass weder eine Schwelle für die Reizwirkung bestimmt, noch die beobachtete Reizwirkung im Detail berichtet wurde.

5.7.1.1 Untersuchung auf promovierende Wirkung

Sieben Gruppen zu je 30 weiblichen ICR-Swiss-Mäusen erhielten zunächst 0,125 µg 7,12-Dimethylbenzanthracen (DMBA) in Aceton einmal auf die Haut. Nach drei Wochen wurde je 30 dieser Tiere an fünf Tagen pro Woche, 66 Wochen lang 0,2 ml einer 0,3-, 1- oder 3%igen Peroxyessigsäure-Lösung in Wasser auf die geschorene Haut appliziert. Eine Voruntersuchung hatte gezeigt, dass eine 4%ige wässrige Peroxyessigsäure-Lösung letal war. Drei weitere Gruppen von jeweils 30 weiblichen ICR-Swiss-Mäusen erhielten ohne vorherige DMBA-Gabe an fünf Tagen pro Woche 0,2 ml einer 2%igen wässrigen Peroxyessigsäure-Lösung bzw. einer 1- oder 2%igen Peroxyessigsäure-Lösung in Aceton einmal täglich auf die geschorene Haut appliziert. Bei zwei Gruppen der mit DMBA-vorbehandelten Tiere wurde eine 2%ige wässrige oder eine 1%ige Peroxyessigsäure-Lösung in Aceton eingesetzt, nachdem in beiden Lösungen die Peroxide durch einen Edelmetall-Katalysator zersetzt worden waren. Diese Versuche dienten als Kontrolle, um ausschließlich die neben Peroxiden in der Lösung vorhandenen Substanzen zu testen. In diesem Versuch wurde auch eine 3%ige Wasserstoffperoxid-Lösung nach Vorbehandlung mit DMBA getestet. Als Hauttumor angesehen wurde ein Befund von mindestens 1 mm Durchmesser über einen Zeitraum von mindestens drei Wochen. Die Tumoren wurden als Karzinome klassifiziert, wenn sie invasiv das Unterhautgewebe durchdrungen hatten. Die Ergebnisse sind in [Tabelle 9](#) dargestellt.

Tab. 9 Hauttumor-Inzidenzen bei ICR-Swiss-Mäusen nach Hautpinselung mit kommerzieller Peroxyessigsäure (PES) (Bock et al. 1975)

Initiation mit DMBA	PES-Konzentration (%)	Lösungsmittel	Zahl der Mäuse ^{a)} mit nicht-invasiven Tumoren in Woche				Mäuse mit invasiven Tumoren
			10	26	52	66	
+	3	Wasser	22	23	24	24	5
+	1	Wasser	1	8	8	8	1
+	0,3	Wasser	0	0	1	2	0
+	0	– ^{b)}	0	0	0	0	0
	2	Wasser	0	3	3	n. u.	0
	1	Aceton	0	0	0	n. u.	0
	0	Wasser ^{c)}	0	0	0	0	0
+	2 (zersetzt ^{d)})	Wasser ^{b)}	0	0	1	2 ^{e)}	0
+	1 (zersetzt ^{d)})	Aceton ^{b)}	0	0	2	2 ^{e)}	0
+	3% H ₂ O ₂	Wasser ^{b)}	0	0	0	0	0

DMBA: 7,12-Dimethylbenzanthracen; H₂O₂: Wasserstoffperoxid; n. u.: nicht untersucht; PES: Peroxyessigsäure

^{a)} je 30 Mäuse/Gruppe

^{b)} historische Kontrolle: DMBA und Lösungsmittel Wasser/Aceton: 5,4% Hauttumoren nach 58 Wochen

^{c)} historische Kontrolle ohne DMBA: unter tausenden Kontrolltieren nur 1 Hauttumor nach 1,5 Jahren Applikation mit Aceton

^{d)} zersetzte Peroxyessigsäure-Lösung nach Passage über Edeltstahlkatalysator

^{e)} Auswertung nach 58 statt nach 66 Wochen

Peroxyessigsäure zeigte sich nach Vorbehandlung mit DMBA konzentrationsabhängig deutlich als tumorpromovierend. Mit 0,3% Peroxyessigsäure traten in der 52. und 66. Woche ein bzw. zwei nicht klassifizierte und nicht-invasive Hauttumoren auf. Bei Applikation von 1%iger oder 3%iger Peroxyessigsäure in Wasser zeigten schon nach 26 Wochen acht bzw. 23 Tiere Hauttumoren, davon ein Tier bzw. fünf Tiere Karzinome. Die Applikation von 4%iger Peroxyessigsäure war stark toxisch und letal (k. w. A.) (Bock et al. 1975). Die Tumorklassifizierung entspricht nicht heutigen Standards (ECETOC 2001).

Während in der mitlaufenden Kontrolle kein Tumor beobachtet wurde, traten in der historischen Kontrolle nach 58 Wochen im Schnitt 5,4% Tumoren auf, so dass die 0,3%ige Peroxyessigsäure mit 1/30 in der 52. Woche (3,33%) und 2/30 (6,67%) in der 66. Woche etwa im Bereich der historischen Kontrolle lag. Dies ist plausibel, da bei dieser Konzentration von keiner Reizwirkung an der Haut auszugehen ist (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3) und gibt einen Hinweis auf den Schwellenwert für die tumorpromovierende Wirkung. Die Autoren erwähnten selbst ebenfalls eine Hautreizung durch die Peroxyessigsäure-Behandlung, jedoch wurde nicht spezifiziert bei welchen Konzentrationen sie auftrat.

5.7.1.2 Untersuchung auf initiiierende Wirkung

Der negative Befund nach Gabe von 1%iger Peroxyessigsäure in Aceton ohne DMBA-Vorbehandlung und einer Behandlungszeit von 52 Wochen, wird von den Autoren darauf zurückgeführt, dass die Peroxyessigsäure mit Aceton abreagiert. Eine 2%ige Peroxyessigsäure-Lösung in Aceton war hoch toxisch und letal für die Tiere, so dass keine Auswertung stattfinden konnte (Bock et al. 1975).

Hingegen wurden mit 2%iger wässriger Peroxyessigsäure-Lösung ohne DMBA-Vorbehandlung nach 26 Wochen bei 3 von 30 Tieren (10%) nicht invasive, ebenfalls nicht weiter klassifizierte Hauttumoren nachgewiesen. Bis zur 52. Woche wurde keine Zunahme der Tumoren beobachtet, länger wurde nicht untersucht. Die Autoren bezeichnen die Substanz mit diesem Ergebnis als „schwaches komplettes Kanzerogen“. Gegen einen zufallsbedingten Befund wird angeführt, dass in tausenden von Kontrolltieren der letzten Jahre nur ein einziger Hauttumor nach 1,5 Jahren Hautpinselung mit Aceton beobachtet wurde. Auch werden Wasserstoffperoxid und die anderen Substanzen, die im kommerziellen Peroxyessigsäure-Produkt enthalten waren, als Ursache ausgeschlossen, da beide (2%ige „zersetzte“ Peroxyessigsäure-Lösung bzw. 3%iges Wasserstoffperoxid, siehe Tabelle 9) selbst mit vorheriger Gabe von DMBA diesen Effekt nicht zeigten.

Da in der Untersuchung des Peroxyessigsäure-Gemisches ohne DMBA nur eine Konzentration in wässriger Lösung eingesetzt wurde, kann keine Konzentrations-Wirkungs-Beziehung festgestellt werden, um den Befund zu verifizieren. Eine mitlaufende Negativkontrolle fehlt in diesem Versuch. Nach den ersten 26 Wochen wurden bei 10 % der Tiere (3/30) Tumoren beobachtet, aber die Anzahl stieg während der nächsten 26 Wochen nicht mehr an. Zusammengefasst ist der Tumorbefund in dem vorliegenden Versuch aufgrund fehlender weiterer Testkonzentrationen schwer zu bewerten. Zudem wurde ein Substanzgemisch mit unbekanntem Stabilisator getestet und weder eine Schwelle für die Reizwirkung bestimmt noch die beobachtete Reizwirkung im Detail berichtet.

5.7.2 Langzeitstudien

Es liegen nach wie vor keine zur Bewertung der Kanzerogenität ausreichenden Langzeituntersuchungen mit Peroxyessigsäure vor.

In einem Symposiumsbericht wird eine Untersuchung an Mäusen genannt, denen ein Jahr lang in regelmäßigen Abständen (k. w. A.) 0,2- bis 2%ige Peroxyessigsäure-Lösungen auf die Haut appliziert wurden. Bei der histopathologischen Untersuchung wurden keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung erhalten. Allerdings wurde bei einem Tier ein eindeutig benigner Hauttumor festgestellt (Kästner 1981).

In einer schon in der Begründung von 1993 (Greim 1993) berichteten 12-monatigen Studie an Kaninchen wirkt 0,2%ige Peroxyessigsäure-Lösung (Wofasteril®) (3×/Woche, insgesamt 153 Applikationen) auf Haut und Schleimhäute reizend, aber nicht kanzerogen (Müller et al. 1988).

5.7.3 Fazit und Diskussion zur Kanzerogenität

Es liegen keine validen Langzeituntersuchungen zur kanzerogenen Wirkung der Peroxyessigsäure vor. In unzureichend berichteten und daher nicht abschließend bewertbaren dermalen einjährigen Studien an Mäusen und Kaninchen wurden keine Tumoren beobachtet (Bock et al. 1975; Müller et al. 1988).

Ein Initiations-Promotions-Versuch weist auf eine deutliche tumorpromovierende Wirkung von Peroxyessigsäure hin. Letztere beginnt bei 1%iger wässriger Peroxyessigsäure, während die Befunde bei 0,3 % im Bereich der historischen Kontrolle lagen. Möglicherweise liegt ebenfalls eine schwach initiiierende Wirkung an der Haut von Mäusen (Bock et al. 1975) vor. Dies ist aufgrund fehlender weiterer Untersuchungen nicht abschließend zu verifizieren. Es ist davon auszugehen, dass der tumorpromovierende Effekt durch die oxidative Schädigung der Haut und die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies sowie anderen reaktiven Intermediaten verursacht wird.

Zu möglichen Effekten der Peroxyessigsäure selbst kommen im verwendeten Gemisch die kanzerogenen Wirkungen von Wasserstoffperoxid hinzu. Bei Wasserstoffperoxid wurden im Tierexperiment erst dann Tumoren beobachtet, wenn die Kapazitäten detoxifizierender Enzyme überfordert waren. Bei Mäusen führten Konzentrationen ab 0,1 % im Trinkwasser dosisabhängig vermehrt zu duodenalen Karzinomen mit der höchsten Inzidenz in den Stämmen mit der niedrigsten Katalase-Aktivität. Bei Ratten, die eine wesentlich höhere duodenale Katalase-Aktivität besitzen als Mäuse, kam es in einer Zwei-Jahre-Studie bei Wasserstoffperoxid-Konzentrationen von bis zu 0,6 % nicht zu Duodenaltumoren. Vormagen-Papillome traten in einer Kurzzeitstudie mit Ratten erst bei 1 % Wasserstoffperoxid im Trinkwasser auf. Tumorpromovierende Wirkungen wurden bei Ratten (Vormagenpapillome bei 1 % Wasserstoffperoxid, intestinale Tumoren bei 1,5 % Wasserstoffperoxid), Hamstern (Backentaschen-Karzinome bei 30 % Wasserstoffperoxid) und Mäusen (Hautpapillome bei 6 %) gefunden (Greim 2006).

6 Bewertung

Kritischer Effekt der Peroxyessigsäure ist die Reizwirkung. Wie von Wasserstoffperoxid bekannt (siehe Greim 2006) ist bei Überschreitung der Detoxifizierungskapazität mit einer lokalen genotoxischen und kanzerogenen Wirkung zu rechnen. Daten beim Menschen liegen hierzu nicht vor.

Krebserzeugende Wirkung. Eine genotoxische Wirkung der Peroxyessigsäure kann bei lokalem Kontakt aufgrund der oxidativen Schädigung nicht ausgeschlossen werden (siehe [Abschnitt 5.6.3](#)). Die zytotoxische Wirkung der Peroxyessigsäure tritt erst bei Überlastung der Entgiftungskapazitäten auf (siehe [Abschnitt 3.2](#)), so dass für die zytotoxische Wirkung ein Schwellenwert plausibel ist. Wie bei Wasserstoffperoxid (Greim 2006) ist auch für Peroxyessigsäure anzunehmen, dass die zytotoxische Wirkung und damit auch die Reizwirkung vor der genotoxischen Wirkung auftritt.

Ein Initiations-Promotions-Versuch an der Haut von Mäusen weist auf eine deutliche tumorpromovierende Wirkung als Reaktion auf die lokale Reizwirkung der Peroxyessigsäure hin. Möglicherweise liegt ebenfalls eine schwach initiiierende Wirkung vor (Bock et al. 1975), was aufgrund fehlender weiterer Untersuchungen nicht abschließend zu verifizieren ist. Substanzen mit unspezifischen tumorpromovierenden Mechanismen, die vor allem in hohen Dosisbereichen beobachtet werden, führen beim Menschen nicht zu Tumoren. Werden solche Substanzen ohne Initiator verabreicht, führen sie nur an der empfindlichen Maus zu Tumoren. Derartige Ergebnisse aus Initiations-Promotions-Studien an der Mäusehaut werden von der Kommission als nicht einstufigsrelevant betrachtet (Schwarz et al. 2015).

Valide Langzeitstudien zur Untersuchung der kanzerogenen Wirkung der Peroxyessigsäure liegen jedoch nicht vor.

In Langzeituntersuchungen mit **Wasserstoffperoxid** an Nagern wurden Tumoren beobachtet, wenn die Kapazitäten detoxifizierender Enzyme überfordert waren (Greim 2006).

Zusammengefasst sind als Mechanismen für eine mögliche kanzerogene Wirkung von Peroxyessigsäure, wie sie für Wasserstoffperoxid schon belegt sind (siehe Greim 2006), zum einen die gewebeschädigende lokale Zytotoxizität/Reizwirkung, zum anderen die genotoxische Wirkung anzusehen, die beide bei Überlastung der Detoxifizierung auftreten. Werden die endogenen Entgiftungskapazitäten nicht überfordert, spielen auch genotoxische Effekte keine bzw. nur eine untergeordnete Rolle.

Wasserstoffperoxid ist aufgrund dieses kanzerogenen Wirkungsmechanismus in Kategorie 4 für krebserzeugende Arbeitsstoffe eingestuft.

Peroxyessigsäure, die im Gleichgewichtsgemisch mit Wasserstoffperoxid und Essigsäure vorliegt, wird aufgrund dessen ebenfalls in Kanzerogenitäts-Kategorie 4 eingestuft.

Die Wirkschwelle für lokale Zytotoxizität/Reizwirkung liegt für Peroxyessigsäure niedriger als für Wasserstoffperoxid ([Abschnitt 2.1](#)). Da unbekannt ist, ab welcher Gewebekonzentration die Entgiftung der Peroxyessigsäure im Atemtrakt überlastet ist, wird die sensorische Reizwirkung von Peroxyessigsäure an Augen und Nase zur Ableitung des MAK-Wertes herangezogen. Da dieser Endpunkt letztlich, wie die kanzerogene Wirkung, auf einer Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies beruht, ist bei Ausschluss der sensorischen Reizwirkung gleichzeitig gewährleistet, dass die detoxifizierenden Enzyme noch nicht überlastet sind und somit weder gewebeschädigende noch genotoxische Wirkungen auftreten (siehe auch Greim 2006).

Da Peroxyessigsäure reizender ist als Wasserstoffperoxid, ist mit dem MAK-Wert für Peroxyessigsäure auch die kanzerogene Wirkung von daraus entstehendem Wasserstoffperoxid (MAK-Wert: 0,5 ml/m³ (0,71 mg/m³)) abgedeckt.

MAK-Wert. Peroxyessigsäure in wässriger Lösung besteht aus Peroxyessigsäure, Wasserstoffperoxid und Essigsäure.

Peroxyessigsäure ist bezüglich der Ableitung des MAK-Wertes der kritischste Inhaltsstoff in dieser Lösung. Aufgrund der prozentualen Anteile im Gemisch und der deutlich niedrigeren Wirkschwelle für die sensorische Reizwirkung von Peroxyessigsäure im Vergleich zu Essigsäure und Wasserstoffperoxid (siehe [Abschnitt 2.1.2](#); Gagnaire et al. 2002) wird in niedrigen Konzentrationen der Gleichgewichts-Gemische die sensorische Reizwirkung ausschließlich durch Peroxyessigsäure ausgelöst. Die ermittelten RD₅₀-Werte für die Maus liegen im Bereich von 3,8 bis 5,4 ml/m³ (Gagnaire et al. 2002). ECHA (2016 a) errechnet aus dem Mittelwert von 4,6 ml/m³ eine RD₁₀ von etwa 0,6 ml/m³, was mit der Reizschwelle aus den Humandaten (siehe [Abschnitt 4.1](#)) übereinstimmt (siehe unten).

Wendet man die Beziehung Grenzwert = RD₅₀ (Maus; 4,6 ml/m³) × 0,03 (Schaper 1993) an, ergibt sich eine Konzentration von 0,14 ml/m³. Hieraus ergäbe sich nach dem Preferred Value Approach ein MAK-Wert von 0,1 ml/m³ (0,317 mg/m³). Dieser liegt auch unterhalb des MAK-Werts von Wasserstoffperoxid, was aufgrund der höheren Reizwirkung von Peroxyessigsäure plausibel ist. Auch die Humandaten, die für sich genommen aufgrund zahlreicher Mängel nicht

zur Ableitung eines MAK-Wertes geeignet sind, widersprechen diesem Wert nicht. In einer Aerosol-Studie mit nicht genannter Anzahl an Probanden wirkten $0,5 \text{ ml/m}^3$ ($1,58 \text{ mg/m}^3$) nicht reizend (Fraser und Thorbinson 1986). In einer Untersuchung, die nicht im Original vorliegt, war die Exposition von Probanden gegen Peroxyessigsäure-Dampf in Konzentrationen von $0,13$ bis $0,17 \text{ ml/m}^3$ ($0,4$ – $0,5 \text{ mg/m}^3$) tolerierbar und nicht unangenehm. Zwei Personen, die drei Stunden lang gegen durchschnittlich $0,17 \text{ ml/m}^3$ ($0,5 \text{ mg/m}^3$) exponiert waren, berichteten nicht über Reizwirkungen und hatten keinen Tränenfluss (ECETOC 2001; NIOSH 2015; NRC 2010). Basierend auf der RD_{50} für Mäuse von $4,6 \text{ ml/m}^3$ wird daher ein MAK-Wert von $0,1 \text{ ml/m}^3$ ($0,317 \text{ mg/m}^3$) festgesetzt.

Spitzenbegrenzung. Wegen der Reizwirkung wird Peroxyessigsäure der Kurzzeitwert-Kategorie I zugeordnet. In Analogie zu Wasserstoffperoxid und da die Humanerfahrungen mit Peroxyessigsäure nur eingeschränkt valide sind, wird ein Überschreitungsfaktor von 1 festgelegt.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 an Wistar-Ratten mit der Gabe einer Lösung aus Peroxyessigsäure und Wasserstoffperoxid vom 5. bis zum 20. Trächtigkeitstag mit dem Trinkwasser kam es bei der höchsten Dosis von $48,1 \text{ mg Peroxyessigsäure/kg KG und Tag}$ bei den Feten zu erniedrigtem Körpergewicht und verzögerter Ossifikation bei gleichzeitiger massiver Maternaltoxizität in Form von reduziertem Körpergewicht und verzögerter Körpergewichtsentwicklung (OECD 2008). Der NOAEL für Entwicklungstoxizität lag bei $30,4 \text{ mg Peroxyessigsäure/kg KG und Tag}$. Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption (100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m^3) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine Luftkonzentration von 53 mg/m^3 und ein 168-facher Abstand zum MAK-Wert von $0,1 \text{ ml/m}^3$ ($0,316 \text{ mg/m}^3$). Teratogenität wurde nicht beobachtet. Aufgrund des ausreichenden Abstands der (berechneten) Luftkonzentration zum MAK-Wert wird Peroxyessigsäure der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet. Auch Wasserstoffperoxid ist bei einem MAK-Wert von $0,5 \text{ ml/m}^3$ ($0,71 \text{ mg/m}^3$) der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Keimzellmutagene Wirkung. Die wenigen mit Peroxyessigsäure erhaltenen positiven Ergebnisse zur Genotoxizität *in vitro* treten bei zytotoxischen Konzentrationen oder bei fehlenden Entgiftungssystemen (ohne S9-Mix) auf. Bei entsprechender Ausstattung des Zellsystems mit Entgiftungsenzymen sind hingegen unterhalb der Zytotoxizitätsgrenze keine genotoxischen Wirkungen durch Peroxyessigsäure zu beobachten. Im zytotoxischen Bereich, in dem Proteine und Enzyme durch oxidative Schädigung durch Peroxyessigsäure ihre Funktion verlieren, kann es zu einer klastogenen Wirkung kommen. Alle validen *In-vivo*-Genotoxizitätstests mit Peroxyessigsäure sind negativ. Die Bedeutung der negativen Testergebnisse ist aufgrund der Unsicherheit der Verfügbarkeit der Testsubstanz am Zielort fraglich, da Peroxyessigsäure schnell lokal mit organischem Material reagiert. Aufgrund dessen kann ebenso geschlussfolgert werden, dass Untersuchungen an Keimzellen nicht relevant sind. Es besteht daher keine Veranlassung für eine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

Hautresorption. In einer *In-vitro*-Studie wurde eine geringfügige Aufnahme von Peroxyessigsäure (als aktiver Sauerstoff) in die Rezeptorlösung nur dann gemessen, wenn auch tiefere Schichten der verwendeten Hautprobe geschädigt waren (Krüger und Jancke 1976). Eine Studie mit Applikation von radioaktiv markierter 5%iger Peroxyessigsäure (und 15%iger Essigsäure) an Ratten ergab keine höhere Aufnahme als bei alleiniger Applikation von Essigsäure (Konzentration nicht angegeben) als Positivkontrolle. Es ist aber unklar, ob aus diesem Ergebnis geschlossen werden kann, dass Peroxyessigsäure nicht systemisch aufgenommen wird, da in der Lösung der Peroxyessigsäure drei Viertel der Aktivität aus Essigsäure bestand. Andererseits ist die Halbwertszeit im Blut mit ca. 5 Minuten kurz und bisher wurde in Studien zur Genotoxizität keine systemische Verfügbarkeit nachgewiesen, außer bei Konzentrationen, die hautschädigend wirkten (40 %). Insgesamt wird die systemische Toxizität von Peroxyessigsäure bei dermale Kontakt als eher gering bewertet, so dass sie weiterhin nicht mit „H“ markiert wird.

Sensibilisierende Wirkung. Zur hautsensibilisierenden Wirkung liegen keine positiven Befunde beim Menschen und keine positiven belastbaren Befunde am Tier vor. Die bei exponierten Beschäftigten aufgetretenen Atemwegs-

symptome sind als Folge irritativer Effekte zu bewerten. Peroxyessigsäure wird daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (https://www.dfg.de/dfg_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/interessenkonflikte/index.html) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe) (1997) Peroxyessigsäure (CAS-NR.: 79-21-0), Ausgabe März 1997. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund. https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/905/905-peroxyessigsaeure.pdf?__blob=publicationFile&v=2, abgerufen am 29 Jul 2019
- BIBRA Toxicology International (1994) Initial Submission: Letter from Solvay America Inc to USEPA regarding genotoxicity studies of Proxitan-0510 in mice, rats and human lymphocytes with attachments dated 112994. NTIS/OTS0556381, New Doc ID 88-950000057, Old Doc ID 8EHQ-1194-13267. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0556381.xhtml>, abgerufen am 16 Mai 2019
- Bock FG, Myers HK, Fox HW (1975) Cocarcinogenic activity of peroxy compounds. *J Natl Cancer Inst* 55(6): 1359–1361. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/55.6.1359>
- Busch A, Werner E (1974) Zur Problematik der Tierverträglichkeit von Peressigsäure. 1. Mitt.: Untersuchungsergebnisse nach Applikation von peressigsäurehaltigen Lösungen auf die Haut von Schweinen. *Monatsh Veterinarmed* 29: 494–497
- Buschini A, Carboni P, Furlini M, Poli P, Rossi C (2004) Sodium hypochlorite-, chlorine dioxide- and peracetic acid-induced genotoxicity detected by the Comet assay and *Saccharomyces cerevisiae* D7 tests. *Mutagenesis* 19(2): 157–162. DOI: <https://doi.org/10.1093/mutage/geh012>
- Bützer P (2012) Peroxyessigsäure: Einfach, aber wirksam (Peroxyacetic acid: Simple, but effective). *CLB Chem Lab Biotech* 62(3): 96–115
- Casey M, Blackley B, Edwards N, Cox-Ganser J, Cummings K (2017) Health problems and disinfectant product exposure among staff at a large multispecialty hospital. *Am J Infect Control* 45(10): 1133–1138. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.04.003>
- Coppinger WJ, Wong TK, Thompson ED (1983) Unscheduled DNA synthesis and DNA repair studies of peroxyacetic and monoperoxydecanoic acids. *Environ Mutagen* 5(2): 177–192. DOI: <https://doi.org/10.1002/em.2860050207>
- Cristofari-Marquand E, Kacel M, Milhe F, Magnan A, Lehucher-Michel M-P (2007) Asthma caused by peracetic acid-hydrogen peroxide mixture. *J Occup Health* 49(2): 155–158. DOI: <https://doi.org/10.1539/joh.49.155>
- Dalton P (2003) Upper airway irritation, odor perception and health risk due to airborne chemicals. *Toxicol Lett* 140–141(11): 239–248. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(02\)00510-6](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(02)00510-6)
- Du P, Liu W, Cao H, Zhao H, Huang C-H (2018) Oxidation of amino acids by peracetic acid: reaction kinetics, pathways and theoretical calculations. *Water Res X* 1: 100002. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wroa.2018.09.002>
- Dworschak D, Linde J (1976) Raumluftdesinfektion mit Peressigsäure (PES)-Aerosolen auf Intensivtherapiestationen und ihre Konsequenzen für die Behandlung des Hospitalismusproblems. *Dtsch Gesundheitsw* 31: 1622–1625
- ECB (European Chemicals Bureau) (2000) Peracetic acid. IUCLID dataset, 19.02.2000. ECB, Ispra
- ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (2001) Joint assessment of commodity chemicals No. 40. Peracetic acid (CAS No. 79-21-0) and its equilibrium solutions. ECETOC, Brussels. <https://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/JACC-040.pdf>, abgerufen am 19 Mai 2019
- ECHA (European Chemicals Agency) (2011) Biocidal active substance. Study summaries on peracetic acid (PAA) (CAS Number 79-21-0), Doc III A, Section 6.5 – 6.9. ECHA, Helsinki. <https://echa.europa.eu/documents/10162/c73b32cc-216c-e0d0-1a9f-49d64308a489>, abgerufen am 18 Mai 2019
- ECHA (European Chemicals Agency) (2016 a) Assessment Report – Evaluation of active substances – Peracetic acid; Regulation (EU) No 528/2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products, Product-types 11 and 12 (Preservatives for liquid cooling and processing systems) (Slimicides); August 2016. ECHA, Helsinki. <https://echa.europa.eu/documents/10162/3e4f6b76-dace-92fa-0d84-43a61a7274b3>, abgerufen am 17 Jul 2019

- ECHA (European Chemicals Agency) (2016 b) Biocidal Products Committee (BPC) – Opinion on the application for approval of the active substance: Peracetic acid; Product type: 11, ECHA/BPC/106/2016, adopted 14 June 2016. ECHA, Helsinki. <https://echa.europa.eu/documents/10162/08a29118-8f1a-a337-2896-d702a8c5d085>, abgerufen am 18 Jul 2019
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019 a) Acetic acid (CAS Number 64-19-7). Registration dossier. Joint submission, first publication 03 Mar 2011, last modification 14 Jul 2019. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15549>, abgerufen am 17 Jul 2019
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019 b) Peracetic acid (CAS Number 79-21-0). Registration dossier. Joint submission, first publication 03 Mar 2011, last modification 28 Jun 2019. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14885>, abgerufen am 07 Aug 2019
- ECHA (European Chemicals Agency) (2020 a) Hydrogen peroxide (CAS Number 7722-84-1). Registration dossier. Joint submission, first publication 17 Mar 2011, last modification 27 Jan 2020. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15701>, abgerufen am 03 Feb 2020
- ECHA (European Chemicals Agency) (2020 b) Sulphuric acid (CAS Number 7664-93-9). Registration dossier. Joint submission, first publication 17 Mar 2011, last modification 29 Jan 2020. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/16122>, abgerufen am 03 Feb 2020
- Fraser JAL, Thorbinson A (1986) Fogging trials with Tenneco Organics Limited (30th June, 1986) at Collards Farm. 10 Jul 1986, Solvay Interlox, Warrington, unveröffentlicht
- Gagnaire F, Marignac B, Hecht G, Héry M (2002) Sensory irritation of acetic acid, hydrogen peroxide, peroxyacetic acid and their mixture in mice. *Ann Occup Hyg* 46(1): 97–102. DOI: <https://doi.org/10.1093/annhyg/mef005>
- Giorgio M, Trinei M, Migliaccio E, Pelicci PG (2007) Hydrogen peroxide: a metabolic by-product or a common mediator of ageing signals? *Nat Rev Mol Cell Biol* 8(9): 722–728. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm2240>
- Greim H (Hrsg) (1993) Peroxyessigsäure. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 19. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7921d0019>
- Greim H (Hrsg) (2002) Essigsäure. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 35. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6419d0035>
- Greim H (Hrsg) (2006) Wasserstoffperoxid. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 41. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb772284d0041>
- Hartwig A, MAK Commission (2019) Wasserstoffperoxid. MAK Value Documentation in German Language. *MAK Collect Occup Health Saf* 4(1): 194–199. DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb772284d0066>
- Hawley B, Casey M, Virji MA, Cummings KJ, Johnson A, Cox-Ganser J (2017) Respiratory symptoms in hospital cleaning staff exposed to a product containing hydrogen peroxide, peracetic acid, and acetic acid. *Ann Work Expo Health* 62(1): 28–40. DOI: <https://doi.org/10.1093/annweh/wxx087>
- Hecht G, Héry M (2002) Generation of controlled atmospheres for the determination of the irritant potency of peroxyacetic acid. *Ann Occup Hyg* 46(1): 89–96. DOI: <https://doi.org/10.1093/annhyg/mef010>
- ICPEMC (International Commission for Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens) (1983) Committee 1 final report. Screening strategy for chemicals that are potential germ-cell mutagens in mammals. *Mutat Res* 114(2): 117–177. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1110\(83\)90011-8](https://doi.org/10.1016/0165-1110(83)90011-8)
- Kästner W (1981) Desinfektion bei der Lebensmittelherstellung – Wirkstoffe und deren toxikologische Beurteilung. *Arch Lebensmittelhyg* 32: 117–125
- Kirk O, Christensen MW, Damhus T, Godtfredsen SE (1994) Enzyme catalyzed degradation and formation of peroxycarboxylic acids. *Biocatalysis* 11(1): 65–77. DOI: <https://doi.org/10.3109/10242429409034377>
- Kramer A, Koch S, Adrian V (1990) Teratogene Potenz von Wofasteril bei der ICR-Maus. *Hyg Med* 15: 371–372
- Krüger S, Jancke S (1976) Zur Problematik der Tierverträglichkeit von Peressigsäure. 2. Mitt.: Qualitäts- und Rückstandsuntersuchungen an Fleisch nach Applikation von peressigsäurehaltigen Lösungen auf die Haut von Schweinen. *Monatsh Veterinärmed* 31: 65–68
- Maier A, Kohrman-Vincent M, Parker A, Haber LT (2010) Evaluation of concentration-response options for diacetyl in support of occupational risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 58(2): 285–296. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.06.011>
- Müller P, Raabe G, Hörold J, Juretzek U (1988) Action of chronic peracetic acid (Wofasteril®) administration on the rabbit oral mucosa, vaginal mucosa, and skin. *Exp Pathol* 34(4): 223–228. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0232-1513\(88\)80154-3](https://doi.org/10.1016/s0232-1513(88)80154-3)
- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (2015) Immediately Dangerous to Life or Health (IDLH) value profile for peracetic acid [CAS NO. 79-21-0], external review draft March 2015. NIOSH, Washington, DC. <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket156a/pdfs/g1-013-peracetic-acid-cas-79-21-0.pdf>, abgerufen am 26 Mrz 2019
- NRC (National Research Council) (2010) Peracetic acid. In: *Acute Exposure Guideline Levels for selected airborne chemicals*, Bd 8. The National Academic Press, Washington, DC, 327–361. <https://doi.org/10.17226/12770>, abgerufen am 19 Mai 2019
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2008) Peracetic acid, CAS Nr. 79-21-0. OECD SIDS Initial Assessment Report. OECD, Paris. <https://hpvchemicals.oecd.org/ui/handler.axd?id=f57a2c01-296b-45ea-88dc-61d26527cfa6>, abgerufen am 07 Aug 2019

- Palcic MM, Dunford HB (1980) The reaction of human erythrocyte catalase with hydroperoxides to form compound I. *J Biol Chem* 255(13): 6128–6132
- Pickroth G, Fiedler K (1978) Erste Erfahrungen bei der Anwendung von Peressigsäureaerosolen in Kinderkrippen. *Z Erkr Atmungsorgane* 152: 159–163
- Salamone M (1988) Summary report on the performance of the sperm assays. In: Ashby J, de Serres FJ, Shelby MD, Margolin BH, Ishidate M Jr, Becking CG (Hrsg) Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the International Programme on Chemical Safety's collaborative study on in vivo assays, Bd 2. Cambridge University Press, Cambridge, 2229–2234
- Schaffernicht H, Müller U (1998) Zur Exposition gegenüber Peressigsäure von Beschäftigten eines Universitätsklinikums. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Ergon* 48: 106–108
- Schaper M (1993) Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *Am Ind Hyg Assoc J* 54(9): 488–544. DOI: <https://doi.org/10.1080/15298669391355017>
- Schwarz M, Thielmann HW, Meischner V, Fartasch M (2015) Relevance of the mouse skin initiation-promotion model for the classification of carcinogenic substances encountered at the workplace. *Regul Toxicol Pharmacol* 72(1): 150–157. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.03.014>
- Wild D (1984) The sperm morphology test, a rapid in vivo test for germinal mutations. In: Baß R, Glocklin V, Grosdanoff P, Henschler D, Kilbey B, Müller D, Neubert D (Hrsg) Critical evaluation of mutagenicity tests. BGA-Schriften, No. 3/84. MMV-Medizin-Verlag, München, 299–306
- You Y, Bai Z, Yan L, Gao X (2006) Peracetic acid exposure assessment during outbreak of SARS in Tianjin, China. *Epidemiology* 17(6): S217–S218
- Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K (1988) Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 11 Suppl 12: 1–157. DOI: <https://doi.org/10.1002/em.2850110602>