

Dibenzoylperoxid

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

Dibenzoylperoxid; Reizwirkung;
Auge; Sensibilisierung;
Entwicklungstoxizität;
MAK-Wert; maximale
Arbeitsplatzkonzentration;
Spitzenbegrenzung;
Analogiebetrachtung

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission) summarized and re-evaluated the data for dibenzoyl peroxide [94-36-0] to derive an occupational exposure limit value (maximum concentration at the workplace, MAK value) considering all toxicological end points. Relevant studies were identified from a literature search and also unpublished study reports were used. Dibenzoyl peroxide is at most mildly irritating to the skin of rabbits, but highly irritating to the rabbit eye. Eye irritation is the critical effect of the substance. Studies with repeated inhalation exposure to dibenzoyl peroxide are not available. Therefore, data for benzoic acid, the hydrolysis product of dibenzoyl peroxide, are used for the evaluation. Dibenzoyl peroxide is converted only slowly to benzoic acid, which is a much stronger eye irritant than dibenzoyl peroxide. Taking this into account as well as the maximum concentration at the workplace (MAK value) of 2 mg/m³ established for benzoic acid, a MAK value of 4 mg/m³ has been set for the inhalable fraction of dibenzoyl peroxide. Due to the immediate onset of the eye irritation, the substance has been assigned to Peak Limitation Category I. An excursion factor of 2 has been derived by analogy to benzoic acid. Again, on the basis of the data for benzoic acid, a MAK value of 1 mg/m³ has been derived for the respirable fraction and the substance has been assigned to Peak Limitation Category II with an excursion factor of 4. Damage to the embryo or foetus is unlikely if the MAK value is not exceeded. Thus, dibenzoyl peroxide has been assigned to Pregnancy Risk Group C. Studies investigating the genotoxic potential of dibenzoyl peroxide found increased levels of (oxidative) DNA damage in vitro and in vivo, but no clastogenic or mutagenic effects. The tumour-promoting effects of dibenzoyl peroxide that were observed on the skin of mice and hamsters are of no relevance for humans. There is no evidence of carcinogenic effects after oral or dermal exposure of rats and mice. Despite extensive clinical use of dibenzoyl peroxide as a topical treatment for acne, no cases of substance-related skin cancer in humans have been reported. Dermal absorption is not expected to contribute significantly to systemic toxicity. Although the results of new approach methodologies and animal studies suggest that dibenzoyl peroxide has sensitizing potential, there is still no reliable evidence of an increased risk from occupational exposure. There are no data for respiratory sensitization.

Citation Note:

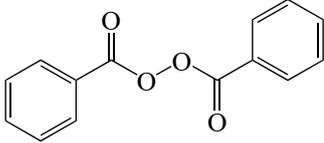
Hartwig A, MAK Commission.
Dibenzoylperoxid. MAK-
Begründung, Nachtrag. MAK
Collect Occup Health Saf. 2024
Sep;9(3):Doc049. https://doi.org/10.34865/mb9436d9_3ad

Manuskript abgeschlossen:
19 Mrz 2024

Publikationsdatum:
30 Sep 2024

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



MAK-Wert (2023)	1 mg/m³ A 4 mg/m³ E
Spitzenbegrenzung (2023)	A-Fraktion: Kategorie II, Überschreitungsfaktor 4 E-Fraktion: Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2023)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	Benzoperoxid Benzoylsuperoxid Diphenylglyoxalperoxid
Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name)	Benzoylbenzolcarboperoxoat
CAS-Nr.	94-36-0
Formel	 <chem>O=C(OOC(=O)c1ccccc1)c2ccccc2</chem>
	$C_{14}H_{10}O_4$
Molmasse	242,23 g/mol
Schmelzpunkt	104–106 °C (HCN 2012; OECD 2002)
Dampfdruck	9,29 × 10 ⁻⁵ hPa bei 20 °C (ber.) (OECD 2002); 9,07 × 10 ⁻⁵ hPa bei 25 °C (ber.) (ECHA 2020)
log K_{OW}	3,43 (ber.) (OECD 2002); 3,2 (exp.) (ECHA 2020)
Löslichkeit	9,1 mg/l Wasser bei 25 °C (HCN 2012; OECD 2002); 0,35 mg/l Wasser bei 20 °C (ECHA 2020)
1 ml/m³ (ppm) ≅ 10,05 mg/m³	1 mg/m³ ≅ 0,0995 ml/m³ (ppm)
Hydrolysestabilität	Halbwertszeit (HWZ) bei 25 °C nach OECD-Prüfrichtlinie 111: 11,9 h bei pH 4; 5,2 h bei pH 7; HWZ nicht bestimmt bei pH 9; Vortest 5 Tage bei 50 °C: Hydrolyse von 93,5% bei pH 4, 94,1% bei pH 7, 94,2% bei pH 9 (OECD 2002); bei pH 4, 7 oder 9 und 50 °C: Hydrolyse von > 50% in 2,4 h (ECHA 2020)

Herstellung	Reaktion von Dibenzoylchlorid mit Wasserstoffperoxid in alkalischer Lösung; als kommerzielles festes Granulat (22, 75 oder 95 %) mit entsprechendem Restwassergehalt (OECD 2002)
Verwendung	Initiator für Polymerisierungs-Reaktionen (Styrol-Polymere, Acrylate und andere Harze) (Eben et al. 2010), Bleichmittel für Fette, Öle, Wachse und Milch, jedoch nicht mehr zur Bleichung von Mehl; Zubereitung bestimmter Käsesorten; Aushärten von Gummi; Veredelungsmittel für einige Acetatgarne; in Pharmazeutika zur topischen Behandlung von Akne in Konzentrationen von 2,5–10 % (HCN 2012; OECD 2002); häufigste in der Industrie eingesetzte Konzentration ist 75 %; Knochenzement enthält zwischen 0,5 und 2,5 % Dibenzoylperoxid (Eben et al. 2010)

Die Begründung basiert in großen Teilen auf den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten im Rahmen von REACH (ECHA 2020), dem Review zur Genotoxizität und Kanzerogenität des Health Council of the Netherlands (HCN 2012), der Bewertung der International Agency for Research on Cancer (IARC 1999) sowie der im Rahmen des ICCA/HPV-Programms erstellten Bewertung (OECD 2002).

Die Bildung von Benzoessäure ist sowohl über einen spontanen, temperatur- und pH-Wert-abhängigen oder photolytischen Zerfall von Dibenzoylperoxid denkbar (Zaman et al. 2001), erfolgt aber auch unterstützt durch die Anwesenheit von Eisen- oder Kupferionen (Binder et al. 1995; Hasegawa und Nishimura 1960).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Dibenzoylperoxid, appliziert als Granulat, wirkt auf der Haut von Kaninchen nicht reizend nach vierstündiger und leicht reizend nach 24-stündiger Exposition. Gelöst in Propylenglykol oder Weichparaffin werden an der Kaninchenhaut Reizwirkungen beobachtet. Am Kaninchenauge wirkt Dibenzoylperoxid deutlich reizend.

In einer kombinierten Studie mit wiederholter oraler Gabe und Screening auf Reproduktions-/Entwicklungstoxizität an Sprague-Dawley-Ratten treten bei 1000 mg/kg KG und Tag bei den männlichen Tieren Degenerationen der Hoden und Nebenhoden auf, sowie bei den weiblichen Tieren leichte Erhöhungen des absoluten und relativen Nierengewichts.

In vitro und in vivo zeigen sich in Mauskeratinozyten bzw. an der Mäusehaut mit Dibenzoylperoxid oxidative DNA-Schäden als erhöhte Spiegel an 8-Hydroxydesoxyguanosin (8-OxodG), sowie in vitro eine erhöhte Inzidenz an DNA-Strangbrüchen. Schwesterchromatidaustausche (SCE) werden in vitro bei zytotoxischen Konzentrationen beobachtet. Hingegen wirkt Dibenzoylperoxid nicht mutagen an Bakterien und Mauslymphomzellen. Auch Tests auf klastogene Wirkungen in vitro sowie ein Mikronukleustest und ein Dominant-Letaltest an Mäusen sind negativ. An der Haut von Sencar-Mäusen zeigt sich keine erhöhte Induktion von H-ras-Mutationen.

Trotz der weitreichenden Verwendung von Dibenzoylperoxid in der Akne-Behandlung ist kein Zusammenhang mit dem Auftreten von Hautkrebs beim Menschen beobachtet worden. Dibenzoylperoxid zeigt nach oraler oder dermalen Gabe keine kanzerogene Wirkung an Ratten und Mäusen. Die tumorpromovierende Wirkung an der Haut von Mäusen und Hamstern ist nicht humanrelevant.

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie mit Dibenzoylperoxid an Ratten nehmen die Muttertiere bei 1000 mg/kg KG und Tag statistisch signifikant weniger Futter auf und ihre Körpergewichtszunahme ist reduziert. Ab 300 mg/kg KG und Tag zeigen die Feten dosisabhängig eine unvollständige Ossifikation, aber keine Fehlbildungen. In einer kombinierten Studie mit wiederholter Gabe und Screening auf Reproduktions-/Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 422 an Sprague-Dawley-Ratten treten bei 1000 mg/kg KG und Tag verminderte Körpergewichte und Entwicklungsverzögerungen bei den Nachkommen auf.

Es liegen positive Befunde zur kontaktsensibilisierenden Wirkung von Dibenzoylperoxid beim Menschen vor, von denen im beruflichen Zusammenhang an gesunder Haut jedoch nur ein Fall einen gesicherten Befund darstellt. Zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen keine Untersuchungen vor.

2 Wirkungsmechanismus

2.1 Untersuchungen zur Induktion von DNA-Schäden

Verschiedene Arbeiten untersuchten die Mechanismen, die an der Induktion der DNA-Strangbrüche durch Dibenzoylperoxid beteiligt sind. So führen Konzentrationen von 10 bis 1000 μM Dibenzoylperoxid zu DNA-Strangbrüchen in phiX-174-Plasmid-DNA *in vitro*. In diesem definierten System war die Induktion vollständig von der Zugabe von Cu(I) abhängig. Andere Übergangsmetalle und Benzoesäure hatten keinen Effekt. Mittels Elektronenspinresonanz-Spektroskopie wurde festgestellt, dass das primäre freie Radikal, welches aus Dibenzoylperoxid entsteht, ein Benzoyloxyradikal war (ECHA 2020).

Zwei Studien haben die Bindung von Dibenzoylperoxid an Makromoleküle untersucht: In einer nur als Zusammenfassung vorliegenden Untersuchung wurde berichtet, dass die Inkubation von primären epidermalen Keratinozyten aus neonatalen Sencar-Mäusen mit ^{14}C -ringmarkiertem Dibenzoylperoxid zur kovalenten Bindung an Protein führte, jedoch nicht an DNA. In ähnlicher Weise wurden keine DNA-Addukte bei der Inkubation von reiner Kalbsthymus-DNA mit ^{14}C -Ring-markiertem oder ^{14}C -Carbonyl-markiertem Dibenzoylperoxid und Kupfer(I)chlorid als Elektronendonator nachgewiesen. Die Nachweisgrenze betrug 0,5 nmol/mg DNA. Proteinaddukte wurden jedoch detektiert, wenn radioaktiv markiertes Dibenzoylperoxid mit Rinderserumalbumin inkubiert wurde. Der Umfang der Proteinadduktbildung war ähnlich mit Carbonyl- und Ring-markiertem Dibenzoylperoxid. Dies zeigt, dass die reaktive Spezies das Benzoyloxyradikal war. In Inkubationen mit ^{14}C -Ring-markierter Benzoesäure wurden keine detektierbaren Protein- oder DNA-Addukte gebildet (ECHA 2020).

Wurde Dibenzoylperoxid mit Kupfer in Abwesenheit von zellulären Extrakten inkubiert, konnten weder Phenylradikale noch CO_2 nachgewiesen werden. Die Induktion von DNA-Strangbrüchen in Plasmid-DNA durch Dibenzoylperoxid wurde von Metallchelatoren und den Wasserstoffdonoren Glutathion und Ergothionein gehemmt. N-tert-Butyl- α -phenylnitron, welches das Benzoyloxyradikal effektiv abfängt, hemmte die Induktion von Strangbrüchen um etwa 50 %, hingegen bot 5,5-Dimethyl-1-pyrrolin-N-oxid (DMPO), das vorzugsweise mit Phenylresten reagiert, keinen Schutz vor DNA-Strangbrüchen. Auch die antioxidativen Enzyme Katalase und Superoxid-Dismutase sowie die Hydroxylradikalfänger Mannitol und Benzoesäure führten nicht zu einer verminderten Induktion von DNA-Strangbrüchen durch Dibenzoylperoxid. Letztere Beobachtungen geben einen Hinweis, dass H_2O_2 , Superoxid- und Hydroxylradikale nicht an der Induktion von DNA-Strangbrüchen durch Dibenzoylperoxid beteiligt sind (ECHA 2020).

Zusätzliche mechanistische Untersuchungen zur Induktion von DNA-Strangbrüchen durch Dibenzoylperoxid wurden unter Verwendung der Mauskeratinozyten-Zelllinie 308 durchgeführt. Dibenzoylperoxid verursachte konzentrationsabhängig DNA-Strangbrüche bei 30 bis 300 μM . Benzoesäure in Konzentrationen von bis zu 300 μM hatte keinen Effekt. In Übereinstimmung mit der Schutzwirkung von Glutathion gegen die Induktion von Strangbrüchen in Plasmid-DNA führte das Abfangen von zellulärem Glutathion durch Vorbehandlung mit Buthionin-S-sulfoximin auch zu einer höheren Empfindlichkeit der Zellen für die Induktion von DNA-Strangbrüchen durch Dibenzoylperoxid. Die Inkubation der Zellen mit Dibenzoylperoxid bei 4 °C führte zu einer Reduktion der Strangbrüche um 40 % im Vergleich zur Inkubation bei 37 °C. Dies zeigt, dass die Strangbrüche nicht ausschließlich von enzymatischen Prozessen abhängig sein können. Wie bei der Plasmid-DNA wurden die Strangbrüche durch N-tert-Butyl- α -phenylnitron um etwa 50 % reduziert, DMPO hatte keinen Effekt. Die Daten aus den beiden Studien mit Plasmid-DNA und der Mauskeratinozyten-Zelllinie 308 weisen auf eine primäre Rolle des Benzoyloxyradikals bei der Induktion der DNA-Strangbrüche durch Dibenzoylperoxid hin. Ein Beitrag von indirekten Mechanismen, wie der Aktivierung der calciumabhängigen Endonuklease, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden (ECHA 2020).

Eine Untersuchung der Radikalbildung durch Dibenzoylperoxid mit Cu(I) zeigte eine Bildung des Benzoyloxy- und Phenylradikals. Hydroxylradikale wurden nicht gefunden. Zudem wurde eine Adduktbildung an der C5-C6-Doppelbindung der Pyrimidine und eine Wasserstoffabstraktion an den Zuckerringen nachgewiesen. Studien mit RNA und DNA ergaben ebenfalls Hinweise auf eine Bildung von Basenaddukten, obwohl deren Identität nicht bestimmt werden konnte. Es wird angenommen, dass bei einem DNA-Strangbruch durch Dibenzoylperoxid eine Wasserstoffabstraktion am Zuckerphosphat-Rückgrat auftritt. Das Benzoyloxyradikal scheint für die Mehrheit der DNA-Strangbrüche und Bildung der Basenaddukte verantwortlich zu sein (ECHA 2020).

Die Erzeugung von radikalischen Zwischenprodukten sowie die in In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen belegte Hautpenetration von Dibenzoylperoxid wurden in einem Review ausführlich dargestellt: Untersuchungen in Maus-Keratinocyten haben gezeigt, dass Dibenzoylperoxid durch die Übertragung eines Elektrons abgebaut wird, wobei Cu(I) als Elektronendonator dient. Unter Wasserstoffabstraktion entsteht Benzoesäure, während ein relativ kleiner Anteil des Abbauprozesses die Decarboxylierung des Benzoyloxyradikals unter Bildung des Phenylradikals und von CO₂ beinhaltet. Die anfängliche Spaltung der Peroxidbindung scheint kein enzymatischer Prozess zu sein, sondern hängt vielmehr von Metallen ab. Im Gegensatz zur Spaltung der Peroxidbindung ist die Decarboxylierung des Benzoyloxyradikals ein spezifischer enzymvermittelter Prozess. Phenylradikaladdukte wurden nicht nachgewiesen, wenn Dibenzoylperoxid von Zellextrakten in Anwesenheit von Kupfer umgesetzt wurde. Ratten-Lebermikrosomen metabolisieren Dibenzoylperoxid zu denselben Produkten wie Maus-Keratinocyten. Der Metabolismus von Dibenzoylperoxid durch Mitochondrien scheint über die Übertragung von zwei Elektronen zu verlaufen, wird entsprechend nicht durch freie Radikale vermittelt und führt nur zur Produktion von Benzoesäure (Binder et al. 1995).

In einer Studie wurde die Induktion promutagener Schäden im *supF*-Gen des Mutationsreporterplasmids pS189 durch Dibenzoylperoxid untersucht. Die Plasmide wurden in vitro mit 0,1 bis 1,0 mM Dibenzoylperoxid in An- oder Abwesenheit von CuCl inkubiert, in Human-Ad293-Zellen transfiziert und repliziert. In diesem System verursachte Dibenzoylperoxid einen konzentrationsabhängigen Anstieg mit einer maximalen Mutantenhäufigkeit, die mehr als 100-fach höher war als die der Kontrolle. Kupfer war für die Entstehung von Mutationen nicht notwendig, erhöhte aber den Effekt. Die Mehrheit der sequenzierten Mutanten wies Punktmutationen, aber auch große und kleine Deletionen im *supF*-Gen auf. Es gab eine starke Präferenz für Mutationen in GC-Basenpaaren, die Orte der Kupferbindung an die DNA sein könnten. Die Induktion von Mutationen durch Dibenzoylperoxid wurde nicht durch freie Radikalfänger inhibiert, aber durch den Chelator EDTA blockiert. Nach Angaben der Autoren unterstützen diese Daten die Schlussfolgerung, dass an DNA gebundenes Kupfer Dibenzoylperoxid zu promutagenen Spezies aktivieren kann (ECHA 2020).

Alle Basenmodifikationen, die nach der Reaktion mit Dibenzoylperoxid und CuCl detektiert wurden, traten auch in unbehandelten Proben spontan auf. Dibenzoylperoxid und CuCl verursachten einen bis zu 20-fachen Anstieg der Modifikationen von Adenin und etwa einen 4-fachen Anstieg der Guanin- und Cytosin-Modifikationen. Die meistbeobachtete Basenmodifikation, die in der mit Dibenzoylperoxid und CuCl behandelten Plasmid-DNA auftrat, war 8-OxodG. Dibenzoylperoxid zusammen mit Fe²⁺ war relativ unwirksam, Benzoesäure selbst war inaktiv. Die Autoren schlossen aus dem Muster von Basenveränderungen, die durch Dibenzoylperoxid und CuCl induziert wurden, dass die Wechselwirkung von Dibenzoylperoxid und Cu⁺ zur Bildung von Hydroxylresten oder einer ähnlichen reaktiven Spezies führt. Ob solche Basenmodifikationen nach dermalen Anwendung von Dibenzoylperoxid in der DNA von epidermalen Keratinocyten auftreten, wurde nicht untersucht (ECHA 2020).

Dibenzoylperoxid induzierte die Bildung von 8-OxodG in der DNA kultivierter Maus-Keratinocyten (siehe [Abschnitt 5.6.1](#)), was durch die Zugabe eines Kupferchelators blockiert wurde. Die Depletion von intrazellulärem Glutathion führte zu einer erhöhten 8-OxodG-Bildung, während die Zugabe von intrazellulärem Glutathion die Zellen gegen die DNA-Schädigung schützte (HCN 2012).

Nach dermalen Exposition von weiblichen Sencar-Mäusen gegen Dibenzoylperoxid (75%ig) induzierte die höchste Dosis von 125 µmol/Maus (umgerechnet ca. 30 mg/Maus) zweimal wöchentlich aufgetragen, über einen Zeitraum von vier Wochen, einen statistisch signifikanten Anstieg der 8-OxodG-Konzentration auf das 2,4-Fache (Hanausek et al. 2004). Es wird diskutiert, dass die bloße Anwesenheit von 8-OxodG in der DNA vermutlich nicht ausreicht, um eine

Tumorbildung zu induzieren. Es gibt viele pathologische Bedingungen, in denen oxidative DNA-Schäden nicht im Zusammenhang mit der Kanzerogenese stehen (Cooke et al. 2003).

2.2 Untersuchungen zu Zellproliferation und Lipidperoxidation

Dibenzoylperoxid induzierte keine Zellproliferation in primären humanen Bronchialepithel-Zellen (Saladino et al. 1985).

Eine Untersuchung an männlichen und weiblichen Kunming-Mäusen (siehe [Abschnitt 5.2.2](#)) zeigte nach 42-tägiger Schlundsondengabe von 200 mg Dibenzoylperoxid/kg KG und Tag einen statistisch signifikanten Anstieg von Malondialdehyd (MDA), der ein Hinweis auf Lipidperoxidation in der Leber und Biomarker für oxidativen Stress ist (Jia et al. 2011).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Dibenzoylperoxid wird als Bleichmittel unter anderem für Fette, Öle, Wachse und Milch sowie zur Zubereitung bestimmter Käsesorten und in Pharmazeutika zur topischen Behandlung von Akne eingesetzt (HCN 2012; OECD 2002), Benzoesäure als Konservierungsstoff in Lebensmitteln (Hartwig und MAK Commission 2017), so dass durch beide Stoffe eine Hintergrundbelastung beim Menschen zu erwarten ist.

3.1 Orale und inhalative Aufnahme

Es liegen keine Daten zur inhalativen oder oralen Resorption von Dibenzoylperoxid vor. In vitro werden unter abiotischen Bedingungen bei pH-Werten von 4, 7 oder 9 und 50 °C nach 2,4 Stunden mehr als 50 % Dibenzoylperoxid hydrolysiert und als Benzoesäure nachgewiesen. Daher wird erwartet, dass nach oraler Verabreichung eine Hydrolyse von Dibenzoylperoxid zu Benzoesäure im Magen stattfindet. Sollte restliches Dibenzoylperoxid resorbiert werden, würde es durch Leberperoxidasen abgebaut werden (ECHA 2020).

Das Hydrolyseprodukt Benzoesäure wird nach oraler Aufnahme bei Menschen, Ratten, Hunden und Hamstern praktisch vollständig resorbiert und von Mensch und Ratte innerhalb von 24 Stunden zu nahezu 100 % als Hippursäure mit dem Urin ausgeschieden (ECHA 2020; Hartwig und MAK Commission 2017).

Angesichts der Hydrolyse zu Benzoesäure wird angenommen, dass nach oraler Gabe kaum Dibenzoylperoxid systemisch verfügbar ist (ECHA 2020).

3.2 Dermale Aufnahme

3.2.1 In vitro

An Proben menschlicher Haut wurde die Penetration und Disposition von Dibenzoylperoxid in Franz-Kammern untersucht. Das Rezeptormedium war physiologische Kochsalzlösung. ¹⁴C-Dibenzoylperoxid wurde in Konzentrationen von 2,5 bis 10 % in einer Lotion oder einem wässrigen Emulsionsvehikel auf die Hautoberfläche aufgetragen. Innerhalb von acht Stunden wurden 2 bis 3 % der aufgetragenen Radioaktivität als Benzoesäure in der Rezeptorflüssigkeit zurückgewonnen, während 2,6 bis 4 % in der Haut verblieben. Ungefähr die Hälfte der aus der Haut extrahierten Radioaktivität war unverändertes Dibenzoylperoxid, der Rest war Benzoesäure. Unter den Bedingungen dieser Experimente blieb der größte Teil des aufgetragenen Dibenzoylperoxids unverändert auf der Hautoberfläche. Bei Auftragung einer 10%igen Suspension von Dibenzoylperoxid in einem wässrigen Emulsionsvehikel (Fläche 5,08 cm², Flächendosis 900 µg/cm²) wurde über acht Stunden eine maximale Hautpenetration (Anteile in Rezeptorflüssigkeit und Haut) von 4,5 % der Dosis, entsprechend einem Flux von 5,1 µg/cm² und Stunde, ermittelt (Nacht et al. 1981; Yeung et al. 1983).

Dibenzoylperoxid, das von menschlicher Haut aufgenommen wurde, wurde in der Dermis in Benzoesäure umgewandelt. Der durch die Haut dringende Metabolit war ausschließlich Benzoesäure (Morsches und Holzmann 1982).

3.2.2 In vivo

3.2.2.1 Ratte

Ein Gel mit 10 % ¹⁴C-Dibenzoylperoxid wurde haarlosen Sprague-Dawley-Ratten topisch aufgetragen und die Tiere drei, acht und 24 Stunden später untersucht. Zwischen 12 und 18 % der aufgetragenen Dosis wurde in der Haut gefunden, der größte Teil im oberen Stratum corneum als Dibenzoylperoxid. Während die Radioaktivität in der Tiefe der Haut abnahm, nahm die relative Menge an Benzoesäure vom Stratum corneum zur tieferliegenden Dermis zu. In Stratum corneum, Epidermis und Dermis machte Benzoesäure im Mittel etwa 23, 59 bzw. 74 % der detektierten Radioaktivität aus, der Rest war Dibenzoylperoxid (Wepierre et al. 1986).

3.2.2.2 Kaninchen

Während einer 33 Tage langen täglichen dermalen Auftragung von 10%igem Dibenzoylperoxid in drei verschiedenen Lotions- oder Gelvehikeln wurden bei Neuseeländer-Kaninchen die Plasmaspiegel von Benzoesäure vor Versuchsbeginn und am 5., 12., 19., 26. und 33. Tag jeweils 30 Minuten vor, 30 Minuten nach sowie drei Stunden nach der Auftragung gemessen. Sie erreichten innerhalb von 30 Minuten nach der Applikation ihren Höhepunkt mit 838 bis 1656 ng/ml und fielen danach stark ab. Die Benzoesäurekonzentrationen 30 Minuten vor der nächsten Gabe waren niedrig, aber höher als die Grundbelastung. Es gab keine Hinweise auf eine Akkumulation von Benzoesäure (Sahut et al. 1985).

3.2.2.3 Affe

Eine Acetonlösung mit 139 µg ¹⁴C-Dibenzoylperoxid wurde auf die Unterarme von Rhesusaffen (4 µg/cm² auf einer Fläche von 35 cm²) aufgetragen und nach 24 Stunden die verbliebene Testsubstanz durch Waschen entfernt. Ungefähr 45 % der aufgetragenen Radioaktivität wurden innerhalb von sechs Tagen im Urin nachgewiesen, 95,3 % davon lagen in Form von nicht konjugierter Benzoesäure vor. Im Urin wurde keine Hippursäure nachgewiesen. Sieben Tage nach der Applikation war im Urin keine Radioaktivität mehr nachweisbar. Die Wiederfindung betrug 86,6 bis 92,7 %. Mit Hilfe des beschriebenen Experimentes ermittelten die Autoren einen Flux von 1,8 µg/cm² und 24 Stunden (entsprechend 0,075 µg/cm² und Stunde bei linearer Umrechnung). Die Benzoesäure gelangte als Benzoat über die Blutgefäße in der Dermis in die systemische Zirkulation (Nacht et al. 1981). Die topische Auftragung von 2,5 bis 10%igem ¹⁴C-Dibenzoylperoxid in einer Lotion auf die Haut von Rhesusaffen führte zu einer konzentrationsabhängigen Ausscheidung der Radioaktivität mit dem Urin. Benzoesäure machte 99,5 % der Radioaktivität im Urin aus. Hippursäure wurde nicht nachgewiesen (Yeung et al. 1983). Daraus kann geschlossen werden, dass Dibenzoylperoxid bei der Hautpassage vollständig zu Benzoesäure metabolisiert und diese vor Erreichen der Leber renal ausgeschieden wird, da sie sonst dort mit Glycin zu Hippursäure konjugiert worden wäre.

3.2.2.4 Mensch

In einer Untersuchung der perkutanen Penetration an fünf Patienten mit Beingeschwüren, die mit einer Öl-in-Wasser-Emulsion mit 20 % Dibenzoylperoxid behandelt wurden, wurde im Serum kein Dibenzoylperoxid nachgewiesen (Morsches und Holzmann 1982). Die verwendeten Analysemethoden waren jedoch unempfindlich mit einer Nachweisgrenze von 1 µg Dibenzoylperoxid/ml Serum (ECHA 2020).

An Probanden wurde die Penetration von Dibenzoylperoxid in das Stratum corneum aus einem kommerziellen Anti-Akne-Medikament mit 10 % Dibenzoylperoxid untersucht. Im Stratum corneum, das zu verschiedenen Zeitpunkten an verschiedenen Stellen durch wiederholtes Abziehen eines Klebefilms entnommen wurde, war Dibenzoylperoxid zumindest teilweise in Benzoesäure umgewandelt worden (Seubert et al. 1984).

Ein Vergleich der In-vitro-Hautpenetration von Dibenzoylperoxid an verschiedenen Spezies zeigte, dass die Substanz durch die Haut haarloser SKH1-Mäuse besser resorbiert wird als durch die Haut von F344-Ratten, B6C3F1-Mäusen oder menschlicher Leichenhaut (ECHA 2020).

3.2.3 Fazit

Dibenzoylperoxid gelangt nicht als Ausgangsverbindung in den systemischen Kreislauf, sondern wird bei oraler, inhalativer oder dermaler Exposition in Benzoessäure umgewandelt. Das Hydrolyseprodukt Benzoessäure wird beim Menschen und bei der Ratte innerhalb von 24 Stunden zu nahezu 100 % als Hippursäure im Urin nachgewiesen. Nach dermaler Aufnahme gelangt die Benzoessäure als Benzoat in den Organismus und wird über die Nieren schnell ausgeschieden, ohne mit Glycin zu Hippursäure konjugiert zu werden, wie dies nach oraler Verabreichung angenommen wird.

4 Erfahrungen beim Menschen

4.1 Einmalige Exposition

Hierzu liegen keine Angaben vor.

4.2 Wiederholte Exposition

Dokumentierte Untersuchungen am Menschen liegen nur zur allergenen Wirkung und Kanzerogenität vor. Zudem gibt es eine unveröffentlichte Studie aus dem Jahr 1950, die vermutlich als Basis für den bisherigen MAK-Wert von 1969 herangezogen worden ist, der ohne eigene Bewertung der Kommission aus der US-amerikanischen TLV-Begründung übernommen wurde. Diese Untersuchung ist bei NIOSH (1977) beschrieben:

In einer Fabrik, in der ein Pulver aus 32 % Dibenzoylperoxid und 68 % nicht näher bezeichneten Anteilen an Kaliumaluminiumsulfat (Alaun) und Magnesiumcarbonat zur Bleichung von Mehl hergestellt wurde, wurden drei Tage hintereinander Luftproben an sechs verschiedenen Arbeitsbereichen in wasserhaltigen Standard-Impingern (Greenburg-Smith) gesammelt. Die Probenahme erfolgte 20 Minuten lang, zwei- bis dreimal pro Schicht. Das Wasser aus den Impingern wurde nach nicht näher spezifizierten Methoden auf Dibenzoylperoxid und Alaun analysiert. Der Staub wirkte bei den Beschäftigten an allen drei Tagen reizend an Nase, Augen und Rachen, wobei die Dibenzoylperoxid-Konzentrationen zwischen 1,34 und 82,5 mg/m³ lagen (NIOSH 1977). Die Studie ist aus den folgenden Gründen nicht geeignet für die Aufstellung eines MAK-Wertes: Es wurden nur 20-Minuten-Proben genommen, ferner ist unklar, ob die Exposition unterschätzt wurde (Impinger mit Wasser) und der Einfluss von Spitzenkonzentrationen und von Kaliumaluminiumsulfat auf die Reizwirkung ist nicht bekannt.

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Im Rahmen von Epikutantestungen mit Dibenzoylperoxid wurden, wie in [Abschnitt 4.4](#) dargestellt, häufig irritative Hautreaktionen beobachtet, beispielsweise auf 1–5%ige Testzubereitungen in Vaseline (Greim 1999; Ockenfels et al. 2009).

4.4 Allergene Wirkung

4.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Dibenzoylperoxid penetriert die Haut, jedoch erfolgte in fast allen Untersuchungen an verschiedenen Spezies keine vollständige Aufnahme ([Abschnitt 3.2](#)). Dibenzoylperoxid wird teilweise bereits im Stratum corneum in Benzoesäure umgewandelt, die größte prozentuale Umsetzung findet in der Dermis statt.

Es liegt eine Vielzahl an Studien und Fallberichten zu vermuteten allergischen Reaktionen gegen Dibenzoylperoxid vor (siehe [Tabelle 1](#) und [2](#)). Einige Untersuchungen wurden mit sehr hohen Substanzmengen durchgeführt, der zeitliche Verlauf der Reaktionsstärke wurde nicht angegeben und die Untersuchungen entsprechen nicht den Standards, die in den Leitlinien zur Durchführung eines Epikutantests aufgeführt sind ([AWMF 2019](#)). Derartige Untersuchungen und aufgeführten Befunde können auch angesichts der Problematik der Testung mit Dibenzoylperoxid (s. u.) nicht oder nur sehr eingeschränkt berücksichtigt werden. Weiterhin fehlen oftmals in den Fallberichten genaue Angaben zur maßgeblichen Exposition und häufiger lagen Mischexpositionen vor, sodass eine eindeutige Expositions-Wirkungs-Zuordnung nicht möglich ist.

Epikutantestungen mit Dibenzoylperoxid werden üblicherweise mit einer 1%igen Testzubereitung in Vaseline durchgeführt (z. B. als Bestandteil der Testreihen „Knochenzementbestandteile“, „Kunsthharze und Kleber“ sowie der „Zahntechniker-Hauptreihe“ der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG)). Jedoch können bei dieser Konzentration bereits Irritationen das Ergebnis beeinflussen. Daher sind Ergebnisse aus derartigen Testungen kritisch zu betrachten, da ein Teil der Reaktionen, zumindest die einfach positiven Reaktionen, als falsch positiv zu bewerten sind ([Ockenfels et al. 2009](#)). Dies gilt besonders für Patienten mit atopischer Diathese, bei denen oftmals eine Descrescendo-Reaktion beobachtet wird, was in der Regel kein Hinweis auf eine allergische Reaktion ist.

Diese Problematik wird durch umfangreiche Studien des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) untermauert. Dazu wurde geprüft, inwieweit die ergänzende Testung mit einem Irritans zur Beurteilung der aktuellen Reaktionsbereitschaft der Haut eines Patienten und Erkennung möglicher falsch positiver Reaktionen beitragen kann. Es wurden 5971 Patienten (3701 ♀, 2270 ♂; 66 % über 40 Jahre alt) zusätzlich zur Epikutantestung mit einem Allergen parallel mit einer wässrigen Zubereitung von Natriumdodecylsulfat getestet. Das Kollektiv umfasste auch 872 Personen mit beruflich bedingter Dermatitis und 1024 Personen mit bekannter oder aktueller atopischer Dermatitis. Dabei reagierten Patienten mit einer irritativen Reaktion auf 0,25 % oder 0,5 % Natriumdodecylsulfat in Wasser etwa doppelt so häufig auch auf 1 % Dibenzoylperoxid in Vaseline mit einer einfach positiven Reaktion oder einer erythematösen Reaktion als Patienten ohne eine entsprechende Reaktion auf Natriumdodecylsulfat ([Löffler et al. 2005](#)).

Berufliche Exposition gegen Dibenzoylperoxid

Eine berufliche Exposition gegen Dibenzoylperoxid kann bei Beschäftigten in der Kunststoff- und Klebstoffherstellung oder deren Verarbeitung vorkommen.

Bereits in der Begründung von [Greim \(1999\)](#) aufgeführte Untersuchungen deuten darauf hin, dass Dibenzoylperoxid möglicherweise als berufsbedingtes Allergen bei Zahnarztassistenten und Zahntechnikern auftritt ([Gebhardt und Geier 1996](#); [Geier und Schnuch 1994](#)). Auch nachfolgende Auswertungen der Daten des IVDK deuten auf erhöhte Reaktionsquoten gegen Dibenzoylperoxid bei Zahntechnikern hin ([Heratizadeh et al. 2018](#); [Ockenfels et al. 2009](#); [Tabelle 2](#)), während eine ältere Studie bei Zahntechnikern ([Rustemeyer und Frosch 1996](#) in [Greim \(1999\)](#)) und eine Studie bei Zahnärzten ([Kiec-Swierczyńska und Krecisz 2002](#)) keine erhöhten Quoten fanden ([Tabelle 1](#)). In einer umfangreichen Auswertung von Daten des IVDK aus den Jahren von 2007 bis 2016 reagierten 281 (6,2 %) von 4554 Personen mit beruflich bedingter Kontaktdermatitis positiv (k. A. über Reaktionsstärke) auf Dibenzoylperoxid ([Tabelle 1](#)). In der Gruppe der Zahntechniker wurden 25 als eindeutig positiv und 155 als eindeutig negativ eingestuft. Überraschend ist in dieser Auswertung, dass Dibenzoylperoxid als berufsbedingtes Allergen bei Zahnärzten auftritt. Diese Berufsgruppe war im positiv reagierenden Kollektiv stärker vertreten (8,5 % [95%-Konfidenzintervall (KI): 5,5–12,4]). Die Autoren vermuten, dass entweder Zahnarztassistenten, die in der IVDK-Dokumentation in der Berufsgruppe der „Zahnärzte“

zusammengefasst werden, tatsächlich Tätigkeiten als Zahntechniker ausübten oder aber, dass einige Zahntechniker fälschlicherweise als Zahnärzte dokumentiert wurden. Für Mechaniker und verwandte Berufe ergab die Auswertung keine Hinweise, dass Dibenzoylperoxid möglicherweise als berufsbedingtes Allergen auftritt. Diese Berufe waren in der Gruppe der positiv reagierenden Patienten mit Berufsdermatose im Vergleich zur Gruppe der positiv reagierenden Patienten ohne Berufsdermatose unterrepräsentiert (9,3 % [95%-KI: 6,1–13,3] im Vergleich zu 14,8 % [95%-KI: 13,7–16,0]) (Geier und Schubert 2021). Ebenso hatte eine frühere Auswertung der Daten des IVDK zur Testung mit Bestandteilen von Kunst- und Klebstoffen aus den Jahren von 1996 bis 2001 positive Reaktionen auf Dibenzoylperoxid sowohl bei Patienten mit Berufsdermatose (11 %, 26 von 241) als auch bei Patienten ohne (10 %; 24 von 249) beobachtet. Die Häufigkeiten waren weiterhin kaum höher als im Gesamtkollektiv (9 %) (Hillen et al. 2007).

Weiterhin liegen Fallberichte vor, die andeuten, dass Dibenzoylperoxid möglicherweise als berufsbedingtes Allergen bei anderen Berufsgruppen auftritt:

Ein 48-jähriger Marmorschleifer entwickelte ein arbeitsplatzbezogenes Ekzem im Gesicht, vor allem an den Augenlidern, sowie am Rumpf, den Unterarmen und Händen. Es wurde eine Epikutantestung mit einer Kunststoff- und Klebstoff-Testreihe durchgeführt, sowie arbeitsplatzbezogene Materialien getestet. Er reagierte mit einer 3+-Reaktion auf Dibenzoylperoxid (1 % in Vaseline) am 3. Tag, sowie auf ein Dibenzoylperoxid-haltiges Härtungsmittel, welches bei der Bearbeitung des Marmors eingesetzt wurde (Tsovilis et al. 2005). Es fehlen jedoch Informationen zum zeitlichen Reaktionsverlauf.

Ein 59-jähriger Patient, der beruflich in der manuellen Herstellung von elektrischen Transformatorspulen tätig war und dabei Dibenzoylperoxid-haltige Bindebänder um Kupfer-Spulen wickelte, entwickelte eine bilaterale Handdermatitis mit Erythem, Vesikulation und Krusten. Die Symptome besserten sich, als er an anderer Stelle der Anlage arbeitete. Eine Epikutantestung mit einer Klebstoff- und Kunststoff-Reihe und einer Metall-Reihe sowie der britischen Standardreihe ergab eine 1+-Reaktion auf Dibenzoylperoxid (1 % in Vaseline) am 4. Tag; es fehlen Informationen zum zeitlichen Reaktionsverlauf (Elangasinghe und Johnston 2012).

Ein 32-jähriger, im orthopädischen Bereich tätiger, Techniker entwickelte ein arbeitsplatzbezogenes Ekzem im Gesicht, am Hals und an den Armen über zwei Jahre. Er berichtete eine häufige Exposition gegen Gipsstaub am Arbeitsplatz sowie über eine allergische Rhinitis im Frühjahr, hatte jedoch kein allergisches Asthma. Im Epikutantest wurden eine stark positive Reaktion (k. w. A.) mit Papulovesikeln auf ein Härtungsmaterial, welches 5 % Dibenzoylperoxid enthielt, sowie eine fraglich positive Reaktion auf Dibenzoylperoxid (1 % in Vaseline) nachgewiesen. Anschließend wurden erneut die Bestandteile des Härtungsmaterials getestet und für 1 % und 2,5 % Dibenzoylperoxid eindeutig positive Reaktionen beobachtet, jedoch keine Reaktion als das Härtungsmittel ohne Dibenzoylperoxid nachgetestet wurde. Zusätzlich klangen die Symptome bei Vermeidung einer Exposition ab (Forschner et al. 2002). Es fehlen jegliche Informationen zum Härtungsmaterial ohne Dibenzoylperoxid, ebenso zum zeitlichen Reaktionsverlauf. Eine Testung mit 2,5 % Dibenzoylperoxid liegt im Bereich mit falsch positiven Reaktionen aufgrund von Irritationen und liefert keinen gesicherten Hinweis auf eine allergische Reaktion.

Die weiteren vorliegenden Untersuchungen zu vermuteten Reaktionen auf Dibenzoylperoxid im Zusammenhang mit Kunst- und Klebstoffen sind wegen Dokumentationsmängeln und der fast stets unklaren klinischen Relevanz für die Beurteilung der sensibilisierenden Wirkung des Dibenzoylperoxids kaum geeignet (Tabelle 1). Ältere Untersuchungen haben in diesem Zusammenhang mit 0,2–2,2 % keine erhöhten Reaktionsquoten auf Dibenzoylperoxid ergeben (Shmidt et al. 2010).

Weiterhin liegen Studien und Fallberichte zu vermuteten Reaktionen auf Dibenzoylperoxid im Zusammenhang mit seiner Nutzung zur Bleichung von Mehl bei Bäckern vor. Bei der Bewertung ist jedoch zu berücksichtigen, dass Dibenzoylperoxid in vielen Ländern teilweise seit über 50 Jahren nicht mehr hierfür zugelassen ist. Weiterhin wird der Restgehalt von Dibenzoylperoxid in gebleichtem Mehl mit Werten im unterem mg/kg-Bereich als äußerst gering eingestuft (Saiz et al. 2001).

Dementsprechend fand sich in einer Auswertung der dem IVDK zur Verfügung stehenden Daten (1992–1999) mit einer positiven Reaktion auf 1 % Dibenzoylperoxid bei 19 von 283 Bäckern (5,5 %) im Vergleich zum getesteten Gesamtkollektiv

(1558 von 17 986; 8,9 %) keine erhöhte Reaktionsquote (Bauer et al. 2002). In einer schwedischen Studie reagierten vier von 45 untersuchten Bäckern im Epikutantest positiv (k. w. A.) auf 1 % Dibenzoylperoxid. Die Autoren geben an, dass bei den vier Patienten auch keine außerberufliche Exposition bekannt war (Meding et al. 2003).

Ein 64-jähriger Bäcker mit bereits bekannter atopischer Dermatitis, die erfolglos u. a. mit einer Dibenzoylperoxid-haltigen Waschlösung behandelt worden war, entwickelte eine pruriginöse Dermatitis an Händen, Armen und Rumpf, nach eigenen Angaben in Folge des Wechsels von ungebleichtem zu gebleichtem Mehl. Im Epikutantest reagierte er auf Dibenzoylperoxid (1 % in Vaseline) mit einer 1+- und 2+-Reaktion am 2. und 7. Tag sowie mit einer 1+-Reaktion am 2. Tag auf Perubalsam. Laut den Autoren besserten sich die Symptome nach Meiden der Allergene (k. w. A.) (Adelman et al. 2019). In diesem Fall wäre bei einer Allergie gegen Dibenzoylperoxid bei der Behandlung mit einer Dibenzoylperoxid-haltigen Waschlösung eine Verstärkung der Dermatitis zu erwarten gewesen.

Außerberufliche Exposition gegen Dibenzoylperoxid

Bei außerberuflicher Exposition dominiert die Anwendung in Form von Dibenzoylperoxid-haltigen Anti-Akne-Präparaten. Diese werden in hohen Konzentrationen (bis 10 %) und basierend auf den berechneten definierten Tagesdosen (defined daily dose, DDD) sehr häufig verschrieben (Günther und Fricke 2020). Da Dibenzoylperoxid-haltige Anti-Akne-Präparate oftmals mit einem Antibiotikum oder Retinoid (z. B. Aptalen) kombiniert sind, handelt es sich in diesen Fällen um eine Koexposition.

In diesem Zusammenhang liegen gut dokumentierte Studien und Fallberichte über positiv bewertete Epikutantest-Ergebnisse mit Dibenzoylperoxid vor (Tabelle 1 und 2). Dennoch handelt es sich angesichts der weiten Anwendung Dibenzoylperoxid-haltiger Anti-Akne-Präparate, der enthaltenen hohen Konzentrationen und der Häufigkeit der Exposition um verhältnismäßig wenige Fälle (Ockenfels et al. 2009). Die verfügbaren Daten lassen darauf schließen, dass Dibenzoylperoxid in hohen Konzentrationen und bei wiederholtem bis häufigem Kontakt bei einer bestehenden entzündlichen Hauterkrankung mit gestörter Schutzbarriere sensibilisierend wirken kann. Dennoch ist diese Exposition nicht mit den Verhältnissen am Arbeitsplatz vergleichbar.

Weiterhin liegen Studien vor, bei denen im Rahmen von Knochen- und Dental-Implantat-Unverträglichkeiten eine mögliche Ursächlichkeit von Dibenzoylperoxid überprüft wurde (Tabelle 1 und 2). Diese Untersuchungen sind überwiegend unzureichend dokumentiert und es fehlen Informationen über die Anwesenheit des Dibenzoylperoxids in den Implantaten, so dass auch die klinische Relevanz der im Epikutantest beobachteten Reaktionen unklar ist. Wegen der (möglichen) systemischen Exposition, die nicht auf die Situation am Arbeitsplatz übertragen werden kann, werden diese Befunde nicht für die Bewertung herangezogen.

Tab. 1 Studien zu Epikutantests auf Dibenzoylperoxid bei Patienten mit Verdacht auf Kontaktallergie ab 1998

Konzentration, in Vaseline	getestete Personen	Reaktion (Allergie + Irritation)	Bemerkungen	Literatur
Verdacht auf Kontaktallergie im beruflichen Zusammenhang				
1 %	199	19 + 4 (9,5 % + 2,0 %)	Testzeitraum: 2001–2015 Kollektiv: IVDK-Studie Aus Gesamtkollektiv 163 261 getesteter Personen übten 399 den Beruf des Zahntechnikers aus, davon zeigten 226 Patienten beruflich bedingte Kontaktdermatitis und 199 wurden mit DBPO getestet. 11 × ?+; 14 × 1+; 3 × 2+; 2 × 3+, 4 × Irritation Ablesezeitpunkt: D3 (Ausnahmefälle D4)	Heratizadeh et al. 2018 ^{a)}

Tab. 1 (Fortsetzung)

Konzentration, getestete in Vaseline	getestete Personen	Reaktion (Allergie + Irritation)	Bemerkungen	Literatur
1 %	29 758	2316 + 619 (7,8 % + 2,1 %)	Testzeitraum: 1992–2007 Kollektiv: IVDK-Studie Aus Gesamtkollektiv von 144 814 Patienten wurden 29 758 (60 % ♀, 40 % ♂) auf DBPO getestet. 2270 × ?+; 1931 × 1+; 326 × 2+; 59 × 3+; 619 × Irritation Quote positiver [fraglicher und irritativer] Reaktionen 1992–1995: 8,2 % [11,5 %]; 1996–1999: 8,8 % [10,6 %]; 2000–2003: 7,8 % [7,9 %], 2004–2007: 5,8 % [7,2 %] Quote positiver [fraglicher und irritativer] Reaktionen bei 576 Zahntechnikern im Gesamtzeitraum: 10,1 % [11,1 %] 21,3 % [k. A.] der 29 758 Patienten mit beruflich bedingter Dermatitis Ablesezeitpunkt: D3 (Ausnahmefälle D4) Ggf. Kollektivüberschneidung mit Heratizadeh et al. 2018	Ockenfels et al. 2009 ^{a)}
1 %	Insgesamt 925, davon: 118 spanend tätige Metallarbeiter	7 (6,0 %)	Testzeitraum: 2010–2018 Kollektiv: IVDK-Studie Gesamtkollektiv von 3356 Metallarbeitern (349 ♀, 3007 ♂, durchschnittlich ca. 45 Jahre alt) Ablesezeitpunkt: D3 (Ausnahmefälle D4) Ggf. Kollektivüberschneidung mit Heratizadeh et al. 2018	Schubert et al. 2020 ^{a)}
	704 Mechaniker	27 (3,9 %)		
	103 sonstige Metallarbeiter	11 (10,9 %)		
1 %	Insgesamt 22 750 davon	1331 + 408 (5,8 % + 1,8 %)	Testzeitraum: 2007–2016 Kollektiv: IVDK-Studie ggf. Kollektivüberschneidung mit Heratizadeh et al. 2018; Schubert et al. 2020	Geier und Schubert 2021 ^{a)}
	15 771	879 (5,6 %)	15 771 Patienten mit Kontaktdermatitis ohne beruflichen Zusammenhang	
	4554	281 (6,2 %)	4554 Patienten mit beruflich bedingter Kontaktdermatitis, außerdem wahrscheinlich 408 fragliche (erythematöse), folliculäre oder irritative Reaktionen Ablesezeitpunkt: D3 (Ausnahmefälle D4)	
1 %	57	2	Testzeitraum: 2002–2005 Kollektiv: 57 Mechaniker und Maschinisten mit beruflich bedingter Handdermatitis über 2–3 Jahre und Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis, davon: 33 Mechaniker (durchschnittlich 46 Jahre alt), davon 2 positiv (k. A. zur Reaktionsstärke), k. A. zu möglicher Exposition; bei beiden multiplen Reaktionen auf Konservierungsstoffe bzw. Thiurammix, Carbamix, Kaliumdichromat, Cobaltchlorid und Epoxidharz (Beschäftigungsdauer 15 und 30 Jahre) 24 Maschinisten (durchschnittlich 41 Jahre alt), davon keiner positiv Ablesezeitpunkt: k. A.	Donovan et al. 2007
1 %	40	8	Testzeitraum: k. A. Kollektiv: 40 Studenten der Zahnmedizin (21 ♀, 19 ♂, durchschnittlich 25 Jahre alt), 10 Dentalpatienten ohne berufliche Exposition als Kontrollgruppe (6 ♀, 4 ♂, durchschnittlich 48 Jahre alt), k. A. zu möglicher Exposition Ablesezeitpunkt: D2 und D3	Lyapina et al. 2017
	10	1		

Tab. 1 (Fortsetzung)

Konzentration, getestete in Vaseline	getestete Personen	Reaktion (Allergie + Irritation)	Bemerkungen	Literatur
Verdacht auf Kontaktallergie im Zusammenhang mit Kunst- und Klebstoffen				
1 %	593	59 (9,9%)	Testzeitraum: 1996–2001 Kollektiv: Von 829 Patienten (310 ♀, 519 ♂) mit Verdacht auf Kontaktallergie gegen Klebstoffe wurden 593 auch mit DBPO getestet; k. A. zur Exposition, zur Reaktionsausprägung sowie zur irritativen Reaktion Ablesezeitpunkt: D3	Hillen et al. 2007
1 %	79	2	Testzeitraum: 1990–2000 Kollektiv: 79 Zahnärzte (72 ♀, 7 ♂) mit Verdacht auf beruflich bedingte Kontaktallergie; k. A. zur Exposition, zur Reaktionsausprägung sowie zur irritativen Reaktion Ablesezeitpunkt: D3	Kiec-Swierczyńska und Krecisz 2002
1 %	126	11 (9%)	Testzeitraum: 1995–1999 Kollektiv: 126 Zahntechniker (k. w. A.) mit Verdacht auf beruflich bedingte Kontaktallergie, Autoren geben an, dass nur in 3 von 11 Fällen eine klinische Relevanz vorlag Ablesezeitpunkt: D3	Peiler et al. 2000
1 %	439	42 + 10 (9,8% + 2,3%)	Testzeitraum: 2000–2007 Kollektiv: Aus Gesamtkollektiv von 444 Patienten (263 ♀, 181 ♂, durchschnittlich 53 Jahre alt) wurden 439 im Rahmen der Kunststoff- und Klebstoff-Reihe auf DBPO getestet, k. A. zur Exposition. Es wurden auch erythematöse Reaktionen als positiv bewertet, deren Anteil an den Reaktionen ist aber nicht aufgeschlüsselt. Gesamtreaktionen: 42 (9,8%) davon: Irritationen: 10 (2,3%) allergisch., nicht relevant: 2 allergisch, vermutlich relevant: 1 allergisch relevant: 9 fraglich relevant: 30 Ablesezeitpunkt: D2–D3 und D4–D7	Shmidt et al. 2010
5 %	22 Beschäftigte mit und 7 Beschäftigte ohne Hautsymptome	5 (oder 3?) 0 (oder 1?)	Testzeitraum: k. A. Kollektiv: 22 und 7 Beschäftigte eines japanischen Betriebes für glasfaserverstärkte Kunststoffe aus ungesättigtem Polyester-Harz mit bzw. ohne Hautsymptome k. A. zu Reaktionsstärke und Ablesezeitpunkt Zahl der positiven Reaktionen in Publikation widersprüchlich dokumentiert, Tabelle mit Einzelbefunden der 22 Beschäftigten führt 3 positive und 1 fraglich positive Reaktion auf, als Diagnose für diese 4 ist „allergisches Kontaktekzem und/oder mechanische Irritation“ angegeben sowie als selbstberichtete Ursache der Hauterscheinungen „Glasfaser(staub)“. DBPO wurde den Autoren zufolge zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht als Härtungsmittel eingesetzt. Sie vermuten daher eine Sensibilisierung durch frühere Exposition (k. w. A.). Ablesezeitpunkt: D3	Minamoto et al. 2002
1 %	26	0	Testzeitraum: k. A. Kollektiv: Personen mit selbstberichteter Unverträglichkeit von medizinischem Pflasterverband (18 ♀, 8 ♂, eine Person < 18 Jahre) keine allergische Reaktion auf DBPO, k. A. über Zahl irritativer Reaktionen keine Reaktion auf 10 getestete Pflasterverbände Ablesezeitpunkt: D2 und D7	Widman et al. 2008

Tab. 1 (Fortsetzung)

Konzentration, getestete in Vaseline	getestete Personen	Reaktion (Allergie + Irritation)	Bemerkungen	Literatur
Verdacht auf Kontaktallergie im Zusammenhang mit Dental-, Knochen- und Gelenkimplantaten				
1 %	92 davon 66 mit Beschwerden 26 Kontroll- personen	7 0	Testzeitraum: k. A. Kollektiv: 92 Patienten mit Hüft- oder Knie-Endoprothesen Beschwerdegruppe: 66 (45 ♀, 21 ♂, durchschnittlich 65 Jahre alt) mit Verdacht auf Osteosynthesen-/Endoprothesen-Materialunverträglichkeit Kontrollgruppe: 26 beschwerdefreie Träger zementierter Kniegelenks- Totalendoprothesen (17 ♀, 9 ♂, durchschnittlich 73 Jahre alt) Ablesezeitpunkt: D2, D3 und D6	Eben et al. 2010
1 %	80	33	Testzeitraum: k. A. Kollektiv: 40 Atopiker (28 ♀, 12 ♂, durchschnittlich 35 Jahre alt) und 40 Nicht-Atopiker (30 ♀, 10 ♂, durchschnittlich 42 Jahre alt), untersucht wurden Reaktionen auf Dentalmaterialien 12,5 % (10 von 80) allergisch bewertete Reaktionen: Atopiker: 22,5 % (9 von 40) Nicht-Atopiker: 2,5 % (1 von 40) als Irritation und zweifelhafte Reaktion bewertet: Atopiker: 27,5 % (11 von 40) Nicht-Atopiker: 30 % (12 von 40) Ablesezeitpunkt: D2 und D3	Rojas- Alcayaga et al. 2012
1 %	54	17	Testzeitraum: 2010–2012 Kollektiv: Patienten mit Verdacht auf Kontaktdermatitis durch Dentalprothesen (50 ♀, 4 ♂; durchschnittlich 61 Jahre alt) Ablesezeitpunkt: D2 und D4 parallele Studie mit Patienten ohne Dentalprothesen (als Kontrollgruppe): 19 von 45	Yoshimura et al. 2016
1 %	13	3	Testzeitraum: k. A. Kollektiv: 9 ♀, 4 ♂, durchschnittlich 61 Jahre alt; mit vermuteter Knieimplantat-Unverträglichkeit (1 × 1+; 2 × 2+), davon eine Reaktion als wahrscheinlich allergisch bewertet, 2 mit unklarer Genese Ablesezeitpunkt: D2 und D3	Treudler und Simon 2007
1 %	289	5 (1,7 %)	Testzeitraum: 05/2000–04/2004 Kollektiv: Aus Gesamtkollektiv von 331 Patienten (268 ♀, 63 ♂, durchschnittlich 58 Jahre alt) mit „Burning Mouth“-Syndrom wurden 289 Personen getestet, 5 (1,7 %) reagierten positiv, davon wurde eine Reaktion als relevant bewertet (k. w. A.). Ablesezeitpunkt: D2 und D4	Torgerson et al. 2007
1 %	311 davon prä-operativ: 73 post-operativ: 238	5 31 (13,0%)	Testzeitraum: 2004–2017 Kollektiv: 220 ♀, 91 ♂, durchschnittlich 64 Jahre alt getestet wurde prä- und postoperativ (bei Komplikationen und Verdacht auf Metallallergie) bei Patienten bei (Hüft- und Knie-) Implantaten, Osteosynthese unklar, wieviel Patienten sowohl prä- als auch postoperativ getestet wurden Ablesezeitpunkt: D2 und einmal zwischen D3 und D6	Furrer et al. 2018
1 %	193 davon 163 30	13 (8,0%) 2	Testzeitraum: 6/2009–2/2012 Kollektiv: Aus Gesamtkollektiv von 234 Personen wurden von 187 Personen (122 ♀, 65 ♂, durchschnittlich 64 Jahre alt) mit Knie- Endoprothetik 163 Personen mit Beschwerden getestet. Als Kontrolle wurden 30 von insgesamt 47 Personen ohne Beschwerden (37 ♀, 10 ♂, durchschnittlich 75 Jahre alt) getestet. Ablesezeitpunkt: D2, D3 und D7	Thomas et al. 2013 ^{a)}

Tab. 1 (Fortsetzung)

Konzentration, in Vaseline	getestete Personen	Reaktion (Allergie + Irritation)	Bemerkungen	Literatur
1 %	250	23 (9,2 %)	Testzeitraum: 08/2010–09/2013 Kollektiv: 250 Patienten (164 ♀, 86 ♂, durchschnittlich 65 Jahre alt) mit Arthroplastie und vermuteter allergischer Reaktion auf das Implantat Ablesezeitpunkt (Anzahl positiver Reaktionen): D2 (0), D3 (23) und D6 (10), wobei kein Patient nur an D6 eine positive Reaktion zeigte vermutlich Kollektivüberschneidung mit Thomas et al. 2013	Thomas et al. 2015 ^{a)}
Verdacht auf Kontaktallergie im Zusammenhang mit Anti-Akne-Präparaten				
1 %	20	17	Testzeitraum: 2015–2018 Kollektiv: 24 Patientinnen (durchschnittlich 24 Jahre) mit Dermatitis nach Anwendung eines DBPO-haltigen Anti-Akne-Gels, davon 2 mit irritativer Kontaktdermatitis, bei einer Patientin wurde bei Testung des Gels keine Reaktion beobachtet, eine Patientin verweigerte die Teilnahme an der Epikutantestung; bei allen Patienten auch 1+ (11 ×)- oder 2+ (9 ×)-Reaktion an D3 auf ein 2,5%iges DBPO-Gel Autoren geben an, dass in einer Klinik insgesamt 286 Patienten, darunter 13 der 20 getesteten Patienten, ein DBPO-Gel verordnet wurde und errechnen daraus eine Sensibilisierungsquote von 4,5 %. 3 × ?; 14 × 1+; 3 × 2+ (an D3) Ablesezeitpunkt: D2, D3 und D7	Iijima und Tsunoda 2019
Sonstige				
1 %	1968	72 (3,7 %)	Testzeitraum: 1990–2014 Kollektiv: Aus Gesamtkollektiv von 14 911 Patienten wurde bei 2600 die Diagnose einer durch topische Zubereitungen verursachten Kontaktdermatitis gestellt. Aus dem Gesamtkollektiv wurden 1968 Patienten auch mit DBPO getestet, wobei die Indikation zur Testung nicht dokumentiert ist. Angaben zur Exposition und zur Reaktionsausprägung sowie zu irritativen Reaktionen fehlen. Ablesezeitpunkt: D2 (oder D3) und D4	Gilissen und Goossens 2016
1 %	1524	24 (1,6 %)	Testzeitraum: 1995–2010 Kollektiv: Aus einem Gesamtkollektiv von 2088 mit einer Standardreihe getesteten Patienten wurden 1524 auch mit DBPO getestet, 87,5 % der Reaktionen wurden von den Autoren als relevant erachtet. Angaben zur Exposition und zur Reaktionsausprägung sowie zu irritativen Reaktionen fehlen. Ablesezeitpunkt: D2 und D4	Patel und Belsito 2012
1 %	285 Kinder 2175 Jugendliche 7904 Erwachsene	47 (16,5 %) 174 (8 %) ca. 616 (7,8 %)	Testzeitraum: 1995–2002 Kollektiv: IVDK-Studie 285 Kinder (153 ♀, 132 ♂, 6–12 Jahre) und 2175 Jugendliche (1559 ♀, 616 ♂, 13–18 Jahre) 7904 Erwachsene als Kontrollgruppe (4874 ♀, 3030 ♂, 60–66 Jahre) Reaktionen bei Kindern wurden von den Autoren aufgrund fehlender klinischer Relevanz als überwiegend falsch positiv bewertet. Reaktionen bei Jugendlichen und Erwachsenen möglicherweise auch durch Irritation bedingt Ablesezeitpunkt: D1 oder D2, D3 (verwendet wurde das Ergebnis von D3)	Heine et al. 2004 ^{a)}
1 %	1168	11 (0,9 %)	Testzeitraum: 1990–2002 Kollektiv: Aus einem Gesamtkollektiv von 8543 Patienten litten 1168 an Fuß-Dermatitis. In diesem Zeitraum war DBPO Bestandteil der sog. „Schuh-Testreihe“, weitere untersuchte Allergene waren u. a. Kaliumdichromat, Cobaltchlorid und p-Phenylendiamin. keine Angaben zur möglichen Exposition Ablesezeitpunkt: D2 (Ausnahmefälle D3), D4 und wenn nötig später	Nardelli et al. 2005

a) Kollektivüberschneidung möglich

?: fraglich; D: Tag nach Applikation; DBPO: Dibenzoylperoxid

Tab. 2 Einzelbefunde bei Epikutantests auf Dibenzoylperoxid bei Patienten mit Verdacht auf Kontaktallergie ab 1998 (nach Abschluss der Datenerhebung für Greim (1999))

Konzentration, Reaktion in Vaseline	Reaktion	Bemerkungen	Literatur
Verdacht auf Kontaktallergie im beruflichen Zusammenhang			
1 %	3+ (D3)	48-jähriger Patient, beruflich 30 Jahre als Marmorschleifer tätig, kein Atopiker, Ekzem im Gesicht, v. a. Augenlider, Rumpf, Unterarme und Hände außerdem positive Reaktionen auf Thiurame und ein DBPO-haltiges Härtemittel, welches mit Klebstoff gemischt bei der Bearbeitung (Schleifen) des Marmors eingesetzt wurde	Tsovilis et al. 2005
1 %	?	32-jähriger im orthopädischen Bereich tätiger Techniker mit arbeitsplatzbezogenem Ekzem im Gesicht, Hals und an den Armen über 2 Jahre, häufige Exposition gegen Gipsstaub, allergische Rhinitis im Frühjahr, aber kein allergisches Asthma	Forschner et al. 2002
1 %	„positiv“	positive Reaktion auf einige Pollenarten	
2,5 %	„positiv“	zunächst starke Reaktion mit Papulovesikeln auf ein Härtematerial (5 % DBPO), fraglich positive Reaktion auf DBPO (1 %) anschließend erneute Testung der Bestandteile des Härtematerials und für 1 % und 2,5 % DBPO eindeutig positive Reaktionen beobachtet, jedoch keine Reaktion, als das Härtemittel ohne DBPO getestet wurde abklingende Symptome bei Meidung der Exposition	
1 %	1+ (D4)	59-jähriger Patient mit bilateraler Handdermatitis mit Erythem, Vesikulation und Krusten Patient war beruflich in manueller Herstellung von elektrischen Transformatorspulen tätig und wickelte dabei DBPO-haltige Bindebänder um Cu-Spulen. Symptome besserten sich, als er an anderer Stelle der Anlage arbeitete Patient wurde ebenfalls mit den Bestandteilen der Klebstoff-, Kunststoff- und Metallreihen getestet, es gibt k. A. über weitere positive Testergebnisse Autoren weisen auf das irritative Potenzial von DBPO hin	Elangasinghe und Johnston 2012
1 %	1+ (D2) 2+ (D7)	64-jähriger Bäcker mit Entwicklung einer pruriginösen Dermatitis an Händen, Armen und Rumpf, nach eigenen Angaben in Folge des Wechsels von ungebleichtem zu gebleichtem Mehl Anamnese: Behandlung der atopischen Dermatitis u. a. mit DBPO-Waschlösung, jedoch damit keine Besserung der Symptome außerdem positive Reaktion auf Perubalsam laut Autoren nach Meiden der Allergene deutliche Besserung der Symptome	Adelman et al. 2019
k. A.	„positiv“	48-jährige Bäckerin mit Unverträglichkeit eines Knie-Implantats, stark positives Testergebnis mit Ulkus unter dem Pflaster, bereits zuvor hatte die Patientin Beschwerden beim Umgang mit DBPO-haltigem Mehl	Edwards und Gardiner 2007
Verdacht auf Kontaktallergie im Zusammenhang mit Kunst- und Klebstoffen			
1 %	1+ (D2, D4)	73-jährige Patientin mit zweimaliger pruritischer ekzematöser Reaktion am Handgelenk, vermutlich verursacht durch Identifikations-Armband aus PVC während Krankenhausaufenthalt außerdem 2+-Reaktion auf das Armband sowie auf Resorcinmonobenzoat Hersteller des Armbands bestätigte keines der Allergene als Inhaltsstoff	Tung und Taylor 1998
1 %	+/- (D2) 1+ (D4/D5)	14-jährige Patientin mit Ausschlag vermutlich durch Schienbeinschoner (Fußball) u. a. Reaktionen auf Duftmix, Goldnatriumthiosulfat, Thimerosal, Abitol 1+- (D2) und 2+ (D4/D5)-Reaktionen auf Schienbeinschoner, wobei nicht berichtet wurde, dass die Schienbeinschoner DBPO enthielten Bericht umfasst weitere 9 Patienten, die vermutlich auch mit DBPO getestet wurden, jedoch keine Reaktion zeigten	Powell und Ahmed 2010
1 %	2+ (D2) 3+ (D3)	80-jähriger Patient mit über 6 Monate bestehender, den Autoren zufolge nicht allergischer Dermatitis am Beinastumpf nach (Jahrzehnte zurückliegender) Amputation im Zuge der Aufklärung der Dermatitis eine Reaktion auf ein für den Epikutantest verwendetes Fixationspflaster festgestellt positive Reaktion auf DBPO in einem erneuten Epikutantest, alle anderen getesteten Allergene einschließlich Kolophonium, Abietinsäure und Abitol waren negativ Hersteller des Fixationspflasters bestätigt DBPO als Inhaltsstoff (wahrscheinlich in der Polyester-Folie des Pflasters; Acrylate als mögliche Bestandteile des Pflasterklebers wurden offenbar nicht getestet)	Greiner et al. 1999

Tab. 2 (Fortsetzung)

Konzentration, Reaktion in Vaseline	Reaktion	Bemerkungen	Literatur
Verdacht auf Kontaktallergie im Zusammenhang mit Dental- und Knochenimplantaten			
k. A.	„positiv“	63-jähriger Patient mit Implantat-Unverträglichkeit Testung mit Metallen war negativ	Gothner et al. 2011
1 %	4 × 2+ 1 × 1+	5 Patienten zwischen 39 und 71 Jahren mit orthopädischen Implantaten, getestet wegen Implantat-Unverträglichkeit keiner der Patienten war Atopiker oder hatte zuvor Allergien auf Schmuck oder andere Metalle gezeigt Befunde schwierig zu bewerten aufgrund irritativer Effekte keine eindeutige Angabe über Vorhandensein von DBPO in Implantaten	Bircher et al. 2012
k. A.	4 × 1+ (D3) 2 × 2+ (D3)	6 Patienten zwischen 54 und 82 Jahren (3 ♀, 3 ♂, durchschnittlich 65 Jahre) mit totaler Knie-Arthroplastie keine eindeutige Angabe über Vorhandensein von DBPO in Implantaten bei 3 Patienten zusätzliche Reaktionen auf andere Allergene (u. a. Nickelsulfat)	Fröschén et al. 2019
1 %	– (D2) 2+ (D3) – (D2) 1+ (D3)	2 Patientinnen (29 und 43 Jahre) mit Dentalprothesen mit Erythemen, Ödemen und Schmerzen im Mundraum bei Tragen der Prothese (DBPO-haltig), Besserung, wenn nicht getragen bei Patientin 1 ebenfalls positive Reaktionen auf Nickelsulfat, Cobaltchlorid, Kolophonium, bei Patientin 2 keine weiteren positiven Reaktionen	Dejobert et al. 2002
Verdacht auf Kontaktallergie im Zusammenhang mit Anti-Akne-Präparaten			
1 %	3+ (D2, D4)	26-jährige Patientin mit Dermatitis im Gesicht nach Anwendung eines DBPO- und Clindamycin-haltigen Anti-Akne-Präparats (5 % DBPO) vesikuläre Reaktion auf DBPO, die sich an Tag 4 vesikulobullös auf umliegende Applikationsstellen ausgeweitet hatte positive Reaktion ebenfalls auf Clindamycin und Nickelsulfat	Holden 2014
2 %	3+ (D4)	32-jähriger Patient mit pruriginöser, erythematöser Dermatitis im Genitalbereich nach selbstverordneter Applikation einer DBPO-haltigen Creme 2+-Reaktion auf die verwendete Creme	Corazza et al. 2018
1 %	2 × 1+ 4 × 2+ 1 × 3+ (jeweils D2, D4)	7 Patientinnen; bei 6 Frauen Ekzem im Gesicht nach Verwendung eines Anti-Akne-Präparats mit 2,5 % DBPO; bei einer Frau Ekzem im Brustbereich, wobei nur der Partner die DBPO-haltige Creme verwendet hatte bei allen Patientinnen positive Reaktion auf das Präparat selbst	Bulinckx et al. 2012
1 %	2+ (D4)	20-jährige Patientin mit akutem Erythem und Ödem im Gesicht zwei Wochen nach Beginn der Anwendung eines DBPO-haltigen Anti-Akne-Präparats (5 % DBPO) Patientin zeigte ebenfalls eine 3+-Reaktion auf das DBPO-haltige Präparat 5 Kontrollpersonen reagierten nicht auf das Präparat	Felton et al. 2013
1 %	2+ (D4)	42-jährige Patientin mit Hautirritation, Erythemen und Abschuppung nach Anwendung zweier DBPO-haltigen Anti-Akne-Präparate (10 % DBPO) Patientin hatte zuvor bereits Reaktionen auf kosmetische Produkte (z. B. Sonnencreme, Pflaster), neben DBPO positive Reaktionen auf Kolophonium, Phenylsalicylat und die beiden zuvor verwendeten Anti-Akne-Präparate	
1 %	3+ (D2)	26-jährige Patientin mit pruriginösem Erythem nach Verwendung eines Anti-Akne-Präparats mit 10 % DBPO außerdem positive Epikutantest-Reaktionen auf das Anti-Akne-Präparat selbst (2+), Nickelsulfat, Perubalsam	Minciullo et al. 2006
1 %	2+ (D2, D4)	39-jährige Patientin mit bekannter Modeschmuck-Intoleranz, die als Jugendliche Anti-Akne-Präparate verwendet hatte, damals ohne Komplikation, entwickelte eine Dermatitis im Gesicht Ursache schien der enge Hautkontakt mit dem Sohn, welcher ein Anti-Akne-Präparat mit 10 % DBPO verwendete	Hernández-Núñez et al. 2002

Tab. 2 (Fortsetzung)

Konzentration, in Vaseline	Reaktion	Bemerkungen	Literatur
1%	1+	17-jähriger Patient mit vermuteter Allergie auf Anti-Akne-Präparat mit 2,5% DBPO Reaktion auf DBPO und Quaternium-15 (1-(3-Chlorallyl)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantanchlorid, Formaldehydabspalter) k.A. über Ablesezeitpunkt	Kim et al. 2015
1%	+/- (D2) 1+ (D3)	10-jährige Patientin mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis durch Anti-Akne-Präparat mit 5% DBPO 2+-Reaktion auf das Präparat an D2 und D3	Sandre und Skotnicki-Grant 2018

D: Tag nach Applikation; DBPO: Dibenzoylperoxid

4.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

4.5 Reproduktionstoxizität

Bei der langjährigen klinischen Anwendung zur äußeren Akne-Behandlung wurden keine Hinweise auf teratogene Effekte erhalten (Schäfer et al. 2011).

4.6 Genotoxizität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

4.7 Kanzerogenität

Dibenzoylperoxid ist der am häufigsten verwendete Wirkstoff in topischen Anti-Akne-Präparaten in den USA und der EU. Es ist in verschreibungspflichtigen und rezeptfreien Cremes, Lösungen, Seifen, Reinigungsmitteln und Rasiercremes enthalten. Seine Verwendung zur Behandlung von Akne basiert auf seinen keratolytischen und antibakteriellen Eigenschaften. Dibenzoylperoxid wird normalerweise in Konzentrationen von 2,5 bis 10% verwendet, wurde aber auch in höheren Konzentrationen zur Behandlung von Stauungsgeschwüren eingesetzt (ECHA 2020).

4.7.1 Fallberichte

Zwei Fälle von Lungenkrebs wurden bei Männern gefunden (ein 40-jähriger Raucher und ein 35-jähriger Nichtraucher), die hauptsächlich an der Produktion von Dibenzoylperoxid beteiligt waren, aber auch Dibenzoylchlorid und weiteren Chemikalien ausgesetzt waren (Sakabe und Fukuda 1977). Aufgrund der Mischexposition kann die Studie nicht zur Bewertung von Dibenzoylperoxid herangezogen werden.

4.7.2 Fall-Kontroll-Studien

Zwei Fall-Kontroll-Studien wurden mit dem Ziel durchgeführt, die mit der Verwendung von Dibenzoylperoxid in der Akne-Behandlung verbundenen Hautkrebsrisiken zu bewerten:

In England wurde eine Pilot-Fall-Kontroll-Studie zu malignen Melanomen bei Patienten durchgeführt, die Dibenzoylperoxid zur Akne-Behandlung verwendet hatten. Diese Studie umfasste alle 159 Fälle maligner Melanome bei Patienten unter 45 Jahren, die zwischen 1984 und 1986 beobachtet wurden. Die Fälle wurden aus dem regionalen Krebsregister von Yorkshire bezogen. Die Studie basierte ausschließlich auf Fallakten von Krankenhäusern und Allgemeinmedizinern. Als Kontrollgruppe dienten 213 Personen, die nach Geschlecht und Alter abgeglichen wurden. Die Aufzeichnungen beider Gruppen wurden auf Details zu Akne, verschriebenen Hautmedikamenten und längerer Sonneneinstrahlung untersucht. Das Odds Ratio (OR) für maligne Melanome bei Verwendung von Dibenzoylperoxid

betrug 0,5 (95%-KI: 0,2–1,5), nach einer zurückliegenden Akne-Erkrankung 1,1 (95%-KI: 0,7–1,9). Es wurde somit kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für die Entstehung von Hautkrebs durch den Gebrauch von Dibenzoylperoxid gefunden (Cartwright et al. 1988). Es liegen keine Angaben vor, ob, wie häufig und in welchen Konzentrationen die Akne-Behandlung mit Dibenzoylperoxid durchgeführt wurde. Daher kann die Studie nicht zur Bewertung der kanzerogenen Wirkung an der Haut herangezogen werden.

In der zweiten Fall-Kontroll-Studie wurden die Hautkrebs-Fälle über das Saskatchewan Cancer Registry identifiziert und repräsentierten über 90 % der Hautkrebsfälle, bei denen zwischen 1966 und 1988 möglicherweise und zwischen 1975–1988 wahrscheinlich Dibenzoylperoxid verwendet wurde (verschreibungspflichtige Verwendung 1975–1988; nicht verschreibungspflichtige Verwendung 1966–1988). Die Fälle umfassten Patienten mit jeder Art von Hautkrebs und waren nicht auf Melanome beschränkt. In den verschreibungspflichtigen und nicht verschreibungspflichtigen Segmenten der Studie wiesen die Fälle vorwiegend Basalzellkarzinome (k. A. zur Anzahl) sowie 41 Plattenepithelkarzinome und 25 maligne Melanome auf. In dem Studienteil mit verschreibungspflichtiger Verwendung von Dibenzoylperoxid (Start 1975) gab es insgesamt 931 Hautkrebs-Fälle, davon hatten 13 (1,4 %) Dibenzoylperoxid angewendet. Von den 7630 Kontrollpersonen ohne Hautkrebs hatten 66 (0,9 %) Dibenzoylperoxid verwendet. Das OR für Hautkrebs bei denjenigen mit Dibenzoylperoxid-Anwendung betrug 1,27 (95%-KI: 0,69–2,35), was statistisch nicht signifikant ist. Im zweiten Teil der Studie wurden bei 964 Personen mit Hautkrebs und 3856 alters- und geschlechtsangepassten Kontrollpersonen Daten zur Akne und ihrer Behandlung in Form eines Fragebogens erhoben. Die Rücklaufquote betrug 90,9 % für die Fälle und 79,9 % für die Kontrollen. Es wurde allen Teilnehmern eine umfassende Liste von Medikamenten zur Akne-Behandlung vorgelegt, die auch die seit dem Jahr 1966 erhältlichen Dibenzoylperoxid-haltigen Produkte beinhaltete. Die Befragten (Fälle und Kontrollen) waren zwischen 10 und 56 Jahre alt. Von den Hautkrebs-Patienten bei denen möglicherweise auch Dibenzoylperoxid verwendet wurde, das im Jahr 1966 in Kanada eingeführt wurde, hatten 90 % Hautkrebs im Gesicht. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Fällen und Kontrollen hinsichtlich der Familiengeschichte bezüglich Akne, des Schweregrads der Akne, der Anzahl der verschiedenen versuchten Akne-Behandlungen oder der Dauer der Verwendung von Dibenzoylperoxid-haltigen Produkten. Es gab 146 Befragte, die die Verwendung von Dibenzoylperoxid berichteten, 32 bei den Fällen und 114 bei den Kontrollen. Das OR für Hautkrebs im Gesicht und am Hals bei Verwendung von Dibenzoylperoxid betrug 0,84 (95%-KI: 0,51–1,38) und war damit nicht statistisch signifikant erhöht. Unter Berücksichtigung der Anwendungsdauer ergab sich ein OR von 0,80 (95%-KI: 0,48–1,33). Für die bekannten anderen Risikofaktoren für Hautkrebs, wie familiäre Prädisposition, leichter Sonnenbrand, helle Haare und Hautfarbe waren die ORs statistisch signifikant erhöht (Hogan et al. 1991).

In einer Studie des Los Angeles County, United States, Cancer Surveillance Program wurden männliche Chemiker mit malignem Melanom und anderen Krebsarten (die als Kontrollen verwendet wurden) befragt: Vier der sieben Chemiker mit malignem Melanom, jedoch keine der neun Kontrollpersonen, gaben in der Vergangenheit (neben vielen anderen Chemikalien) eine Exposition gegen Dibenzoylperoxid an (IARC 1999). Aufgrund der Mischexposition und fehlender Angaben zur Dauer und Höhe der Exposition können diese Ergebnisse nicht zur Bewertung herangezogen werden.

4.7.3 Fazit

Die vorliegenden und zur Bewertung heranziehbaren epidemiologischen Studien zeigen keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Gebrauch von Dibenzoylperoxid in der Akne-Behandlung über mehrere Jahrzehnte und der Entstehung von Hautkrebs.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

In einer akuten Inhalationsstudie aus dem Jahr 1973 wurden zehn männliche Spartan-Albino-Ratten in einer versiegelten 59,1-Liter-Glaskammer vier Stunden lang gegen 24 300 mg/m³ (78%iges Dibenzoylperoxid) exponiert. Alle Tiere überlebten die Exposition und den 14-tägigen Beobachtungszeitraum. Klinische Symptome während der vierstündigen Expositionsdauer waren Augenschmerzen, Atemnot, Speichel- und Tränenfluss, Erytheme, erhöhte und verringerte Atemfrequenz sowie erhöhte und verringerte motorische Aktivität. Einige der Ratten zeigten fünf Tage lang nach der Exposition eine Augenreizung (ECHA 2020; OECD 2002).

5.1.2 Orale Aufnahme

An ICR-Mäusen wurde ein Limit-Test aus dem Jahr 2001 nach OECD-Prüfrichtlinie 401 mit einer Dosis von 2000 mg Dibenzoylperoxid/kg KG an fünf männlichen und fünf weiblichen Tieren durchgeführt. Es trat keine Mortalität auf. Bei der Autopsie wurden keine behandlungsbedingten Befunde beobachtet. Das einzige klinische Symptom war Piloarreaktion. Die LD₅₀ liegt somit oberhalb von 2000 mg/kg KG (ECHA 2020; OECD 2002).

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer anderen akuten oralen Studie an Ratten erhalten. Hier wurden bei einer Einzeldosis von 5000 mg/kg KG weder Mortalität noch klinische Symptome oder andere toxische Effekte berichtet. In weiteren Untersuchungen aus dem Jahr 1972 und 1973 waren die LD₅₀-Werte bei der Ratte 7710 bzw. größer als 950 mg/kg KG (k. w. A.; ECHA 2020; OECD 2002).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.1.4 Intraperitoneale Aufnahme

Studien aus den 1950er bis 1970er Jahren mit intraperitonealer Gabe an Mäuse berichten LD₅₀-Werte von 168 bis 250 mg/kg KG (k. w. A.; ECHA 2020; OECD 2002).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

Die Studien mit wiederholter oraler Gabe von Dibenzoylperoxid sind in [Tabelle 3](#) dargestellt.

Tab. 3 Toxizität von Dibenzoylperoxid nach wiederholter oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde ^{a)}	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 10 ♂, 10 ♀	28 d (♂), 41–51 d (♀), 0, 250, 500, 1000 mg/kg KG und Tag, Schlundsonde, 7 d/Wo, 2 Wo Nachbeobachtung, 71,8%iges DBPO, OECD TG 422	bei 250 mg/kg KG: ♀: Aspartat-Aminotransferase ↓; bei 500 mg/kg KG: NOAEL; ♀: Hämatologie: Gesamtprotein ↓; bei 1000 mg/kg KG: NOAEL der Autoren; ♂/♀: Milz: minimale fokale Pigmentierung (2/10, k. A. zum Geschlecht); ♂: Futterverbrauch in 1. und 4. Woche ↑, abs. und rel. Hodengewicht ↓, rel. Nebenhodengewicht ↓, Erythrozyten und Leukozyten am Ende der Nachbeobachtungszeit ↑, 2/10 Blutungen in der Lunge (1/10 auch in Positivkontrolle mit Cyclophosphamid); leichte Hoden-Degeneration (1/10), minimale Hoden-Degeneration (5/10), leichte Nebenhoden-Degeneration (3/10), starke Nebenhoden-Degeneration mit Spermienzahl ↓, Spermien deformiert oder unreif (1/10); ♀: KG-Zunahme um 7 % ↑ (in Nachbeobachtungsgruppe am 29. Tag), abs. und rel. Nierengewicht leicht ↑, Hämatokritwert am Ende der Nachbeobachtungszeit ↓, Blutplättchen ↑, Uterus: leichte epitheliale Vakuolisierung (1/10), minimale Hyperplasie (1/10), Infiltration inflammatorischer Zellen (1/10)	Song et al. 2003
Ratte, Han Wistar, 10 ♂, 10 ♀	90 d, 0, 100, 300, 1000 mg/kg KG und Tag, 7 d/Wo, Schlundsonde, 75,6%iges DBPO, OECD TG 408	100 mg/kg KG: NOAEL; ab 100 mg/kg KG: ♂: Glucose ↓ (ohne klare Dosisabhängigkeit), ♀: Leukozyten ↓ (nicht statistisch signifikant bei 1000 mg/kg KG), Cholesterinspiegel (LDL und HDL) ↓ (außer Cholesterin bei 300 mg/kg KG); bei 300 mg/kg KG: ♀: T3 u. T4 ↑; ab 300 mg/kg KG: ♂: Leukozyten ↓, Lymphozyten ↓, Hämoglobin ↓, Natrium- u. Chlorid-Spiegel ↑, Spermienmotilität ↑, progressive Spermien ↑; bei 1000 mg/kg KG: NOAEL der Autoren; ♂/♀: rel. Lebergewicht ↑ (♂ +7 %, ♀ +19 %), ♂: Futterverbrauch ↑ (ca. 10 %), Milz: extramedulläre Hämatopoese ↑, Schweregrad von Pigmentablagerungen ↑, Blutplättchen ↓, Alanin-Aminotransferase ↑, Aspartat- Aminotransferase ↑, Serumprotein ↓, Albumin ↓, Glucose ↓, T4 ↓, pH-Wert im Urin 5,8 (Kontrolle 7,4), Spermienzahl ↑, ♀: abs. Lebergewicht ↑ (+13 %), Leber: periportale Vakuolisierung ↑, Hämoglobin ↓, Triglyceride ↑	Charles River Laboratories 2023
Maus, Kunming, 8 ♂, 8 ♀	42 d, 0, 50, 100, 200 mg/kg KG und Tag, 7 d/Wo Reinheit k. A.	100 mg/kg KG: NOAEL; 200 mg/kg KG: SOD ↓ (bei 100 mg/kg KG und Tag nicht signifikant ↓), MDA ↑ (Hinweis auf Lipidperoxidation), Mg ²⁺ - ATPase- und Ca ²⁺ -ATPase-Aktivitäten ↓ (bei 100 mg/kg KG und Tag nicht statistisch signifikant ↓), keine Effekte auf das Körper- und Lebergewicht, nur antioxidativer Status der Leber untersucht	Jia et al. 2011

^{a)} wenn nicht anders angegeben, sind die aufgeführten Veränderungen statistisch signifikant

a: Jahr; abs: absolut; d: Tag; DBPO: Dibenzoylperoxid; h: Stunde; MDA: Malondialdehyd; Mo: Monat; rel.: relativ; SOD: Superoxiddismutase; TG: Test Guideline (Prüfrichtlinie); Wo: Woche

In einer kombinierten Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 zur Untersuchung der Reproduktionstoxizität (siehe [Abschnitt 5.5.1](#) und [5.5.2](#)) und Toxizität nach wiederholter oraler Verabreichung an Sprague-Dawley-Ratten erhielten jeweils zehn männliche und weibliche Tiere pro Gruppe 29 bzw. 41–51 Tage lang, an 14 Tagen vor der Paarung bis zum 3. Laktationstag während der Paarungs- und Trächtigkeitszeit Dibenzoylperoxid (71,8%ig) in Dosierungen von 0, 250, 500 oder 1000 mg/kg KG und Tag mit der Schlundsonde verabreicht. In der höchsten Dosisgruppe wurden weitere Tiere zur zweiwöchigen Nachbeobachtung mitgeführt. In der Studie trat keine Mortalität auf. Die Körpergewichtszunahme

war während des Behandlungszeitraums nicht beeinträchtigt. Bei den weiblichen Tieren der 1000-mg/kg-Nachbeobachtungsgruppe war sie nach 29 Tagen um etwa 7 % erhöht. Der durchschnittliche Futterverbrauch war bei 1000 mg/kg KG und Tag während der ersten und vierten Woche bei den männlichen Tieren statistisch signifikant erhöht. Bei den männlichen Tieren trat eine statistisch signifikante Abnahme des absoluten und relativen Gewichts des linken Hodens und des relativen Gewichts des linken Nebenhodens auf. Die gleichen Befunde, jedoch nicht statistisch signifikant, wurden für den rechten Hoden und Nebenhoden beschrieben. Die Effekte waren in der Nachbeobachtungszeit reversibel. Bei den weiblichen Tieren war das absolute und das relative Nierengewicht im Vergleich zur Kontrolle statistisch signifikant erhöht. Die Effekte waren in der Nachbeobachtungszeit reversibel. Die Erythrozyten- und Leukozytenzahl waren bei den männlichen Tieren am Ende der Nachbeobachtungszeit (nicht aber am Ende der Exposition) statistisch signifikant erhöht, während der Hämatokritwert der weiblichen Tiere am Ende der Nachbeobachtungszeit (nicht aber am Ende der Exposition) statistisch signifikant abnahm und die Anzahl der Blutplättchen erhöht war. Die klinische Chemie war für alle behandelten männlichen Tiere ohne substanzbedingten Befund. Bei den weiblichen Tieren war die Aspartat-Aminotransferase der 250-mg/kg-Gruppe und das Gesamtprotein der 500-mg/kg-Gruppe statistisch signifikant verringert im Vergleich zur Kontrolle, es liegt jedoch keine Dosis-Wirkungs-Beziehung vor, sodass die Befunde als nicht substanzbedingt gewertet werden können. Die histopathologische Untersuchung ergab bei zwei männlichen Tieren der hohen Dosisgruppe Blutungen in der Lunge. Ein solcher Fall trat auch in der Positivkontrolle mit Cyclophosphamid auf. Ein Tier hatte eine starke Hoden-Degeneration, fünf weitere eine minimale, aber statistisch signifikante, während dies nur noch bei einem Tier der Nachbeobachtungsgruppe auftrat und der Befund keinen Einfluss auf die Fertilität hatte (siehe [Abschnitt 5.5.1](#)). Drei der zehn Tiere hatten eine leichte, ein Tier eine starke Degeneration der Nebenhoden, wo die Anzahl der Spermien deutlich verringert war und deformierte oder unreife Spermien das Lumen füllten. Bei je einem der zehn weiblichen Tiere der hohen Dosisgruppe wurde eine leichte epitheliale Vakuolisierung bzw. eine minimale Hyperplasie des Uterus beobachtet. Ebenfalls ein Tier wies eine Infiltration inflammatorischer Zellen im Uterus auf. Bei zwei Tieren (k. A. zum Geschlecht) der hohen Dosisgruppe wurden minimale fokale Pigmentierungen der Milz beobachtet, die nicht reversibel waren. Die Autoren geben als NOAEL für männliche und weibliche Tiere 1000 mg/kg KG und Tag an (Song et al. 2003). Aufgrund der in der 1000-mg/kg-Gruppe bei den weiblichen Tieren beobachteten leichten Effekte auf das Nierengewicht und der Befunde an Hoden und Nebenhoden der männlichen Tiere wird der NOAEL von der Kommission für beide Geschlechter bei 500 mg/kg KG und Tag gesehen.

In einer 90-Tage-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 408 erhielten Wistar-Han-Ratten Dibenzoylperoxid (75,6%ig) mit der Schlundsonde in Dosierungen von 0, 100, 300 oder 1000 mg/kg KG und Tag. Es traten keine Mortalität und keine substanzbedingten Effekte auf das Körpergewicht auf. Das absolute Lebergewicht der weiblichen Tiere (+ 13 %), sowie das relative Lebergewicht der männlichen (+ 7 %) und weiblichen (+ 19 %) waren bei 1000 mg/kg KG und Tag erhöht. Die männlichen Tiere der hohen Dosisgruppe nahmen etwa 10 % mehr Futter auf. In der hohen Dosisgruppe wiesen die Lebern der weiblichen Tiere vermehrt periportale Vakuolisierung auf, die Milz der männlichen Tiere vermehrt extramedulläre Hämatopoese und der Schweregrad der Pigmentablagerungen nahm zu. Die männlichen Tiere hatten ab 300 mg/kg KG und Tag signifikant erniedrigte Leukozyten-, Lymphozyten- und Hämoglobin-Werte und nur in der hohen Dosisgruppe statistisch signifikant reduzierte Blutplättchenzahlen. Die weiblichen Tiere wiesen ab 100 mg/kg KG und Tag verringerte Lymphozytenzahlen, nicht statistisch signifikant in der hohen Dosisgruppe, und bei 1000 mg/kg KG und Tag reduzierte Hämoglobin-Konzentrationen auf. Mehrere klinisch-chemische Parameter der männlichen Tiere der hohen Dosisgruppe waren statistisch signifikant verändert: Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase erhöht, Serumprotein, Albumin und Glucose erniedrigt. Der Glucose-Spiegel war ab 100 mg/kg KG und Tag reduziert, aber ohne klare Dosisabhängigkeit. Ab 300 mg/kg KG und Tag waren die Natrium- und Chlorid-Spiegel statistisch signifikant erhöht. Bei den weiblichen Tieren waren die Cholesterinspiegel (LDL und HDL) ab 100 mg/kg KG und Tag statistisch signifikant reduziert (außer Cholesterin bei 300 mg/kg KG und Tag), die Triglyceride bei 1000 mg/kg KG und Tag erhöht. Bei den männlichen Ratten war bei 1000 mg/kg KG und Tag der T4-Spiegel reduziert, bei den weiblichen Tieren hingegen waren nur bei 300 mg/kg KG und Tag die T3- und T4-Spiegel erhöht. Der Urin der männlichen Tiere der hohen Dosisgruppe hatte einen pH-Wert von 5,8 verglichen mit 7,4 bei den Kontrolltieren. Die männlichen Tiere wiesen zudem ab 300 mg/kg KG und Tag eine erhöhte Spermienmotilität und progressive Spermien auf. Bei 1000 mg/kg KG und Tag war die Spermienzahl erhöht. Da die Befunde nicht mit

histopathologischen Effekten korrelieren, legten die Autoren den NOAEL der Studie bei 1000 mg/kg KG und Tag fest (Charles River Laboratories 2023). Obgleich die Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 408 an Han-Wistar-Ratten eine längere Expositionszeit aufweist, treten die in der zuvor beschriebenen Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 an Sprague-Dawley-Ratten beobachteten Befunde an Hoden, Nebenhoden und Nieren nicht auf. Auch in der Studie sind Unstimmigkeiten wie erhöhte T3- und T4-Konzentrationen bei weiblichen Tieren bei 300 mg/kg KG und Tag im Gegensatz zu erniedrigten T4-Konzentrationen bei männlichen Tieren bei 1000 mg/kg KG und Tag. In beiden Studien nehmen die männlichen Tiere bei 1000 mg/kg KG und Tag mehr Futter auf. In der Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 408 wird aufgrund der bei den männlichen Tieren ab 300 mg/kg KG und Tag beobachteten hämatologischen Befunde (bei den weiblichen schon ab 100 mg/kg KG und Tag, aber ohne klare Dosisabhängigkeit) sowie der vermehrten extramedullären Hämatopoese bei männlichen Tieren bei 1000 mg/kg KG und Tag der NOAEL vorläufig bei 100 mg/kg KG und Tag gesehen, bis die Unstimmigkeiten zwischen beiden Studien geklärt sind.

In einer Untersuchung aus dem Jahr 2011 erhielten Gruppen von jeweils acht männlichen und weiblichen Kunming-Mäusen 42 Tage lang Dibenzoylperoxid in Dosierungen von 0, 50, 100 oder 200 mg/kg KG täglich mit der Schlundsonde verabreicht. Es traten keine Effekte auf das Körper- und das Lebergewicht auf. Im Lebergewebe wurde der antioxidative Status mittels Superoxiddismutase (SOD)-, Glutathionperoxidase (GSH-Px)-Aktivität und MDA-Gehalt bestimmt. Die Aktivitäten der SOD und die der Mg²⁺-ATPase- und Ca²⁺-ATPase waren bei 100 mg/kg KG und Tag nicht statistisch signifikant, bei 200 mg/kg KG und Tag statistisch signifikant verringert, während der Gehalt an MDA nach Exposition gegen 200 mg/kg KG und Tag statistisch signifikant anstieg (1,93 nmol/mg Protein gegenüber 1,57 nmol/mg in der Kontrolle). (Jia et al. 2011). Der NOAEL für die Effekte auf den antioxidativen Status der Leber von Mäusen nach 42-tägiger Gabe mit der Schlundsonde ist somit bei 100 mg/kg KG und Tag zu sehen. Weitere Organe wurden nicht untersucht. Der erhöhte MDA-Gehalt ist ein Hinweis auf Lipidperoxidation in der Leber.

In einer Langzeitstudie aus dem Jahr 1964 (siehe auch [Abschnitt 5.7.2.1](#)) an jeweils 25 männlichen und weiblichen Albino-Ratten und Mäusen (k. A. zu Stamm und Alter) wurde 120 bzw. 80 Wochen lang ein Pulver mit 18 % Dibenzoylperoxid (k. A. zur weiteren Zusammensetzung), welches kommerziell zur Bleichung von Mehl eingesetzt wurde, verfüttert. Die Gruppen erhielten 0 bzw. das 10-, 100- oder 1000-Fache der durchschnittlichen täglichen Aufnahme des Menschen. Die von den Autoren hieraus abgeschätzten Konzentrationen waren 0, 28, 280 oder 2800 mg Dibenzoylperoxid/kg Futter, was bei den männlichen Ratten und Mäusen Dosierungen von etwa 1,9; 19 und 190 mg/kg KG und Tag entspricht, bei den weiblichen 2,3; 23 und 230 mg/kg KG und Tag (nach dem Vorgehen der Kommission errechnen sich Dosen von ca. 1,4; 14 und 140 mg/kg KG und Tag für Ratten und 4,2; 42 und 420 mg/kg KG und Tag für Mäuse, Umrechnungsfaktor 0,05 bzw. 0,15 (chronisch) für Ratten bzw. Mäuse nach EFSA (2012)). Die Körpergewichte der männlichen und weiblichen Ratten, die 280 oder 2800 mg Dibenzoylperoxid/kg Futter erhielten, waren reduziert. Die Autoren vermuteten, dass diese Gewichtsverluste von etwa 10 % durch geringfügige Nährstoffmängel verursacht wurden. Infektiöse Veränderungen waren häufig, insbesondere bei Ratten in der Lunge beider Geschlechter und in der Gebärmutter. Lokale Gefäßschäden gingen häufig mit infektiösen Läsionen einher. Degenerative Veränderungen wurden am häufigsten in Leber, Nieren, Hoden und Nebennieren von Ratten beobachtet. Ulzerationen des Magens wurden bei Kontroll-Ratten nicht gefunden, während sie bei zwei Ratten auftraten, die die höchste Dosierung von Dibenzoylperoxid erhielten. Bei der höchsten Dosis trat eine Hodenatrophie auf. Die Autoren vermuteten, dass die Atrophie durch Dibenzoylperoxid verursacht wurde, welches die Menge an Vitamin E in der Nahrung wahrscheinlich geringfügig verringerte (Sharratt et al. 1964). Die Studie ist limitiert in ihrer Ausführung und Beschreibung. Der NOAEL könnte im Bereich von 2800 mg/kg Futter (etwa 190–230 mg/kg KG und Tag) liegen (ECHA 2020; HCN 2012). Diese Studie kann aufgrund der Abweichungen von den Vorgaben derzeitiger Prüfrichtlinien und der speziellen Fütterung (Nährstoffmangel durch Verfütterung eines Pulvers, welches zur Mehlbleiche verwendet wurde) nur eingeschränkt in die Bewertung einfließen.

Fazit: Der NOAEL aus der kombinierten Studie mit wiederholter Gabe und Reproduktions-/Entwicklungstoxizität aus dem Jahr 2001 nach OECD-Prüfrichtlinie 422 (Expositionszeit: männliche 29 Tage, weibliche Tiere 41–51 Tage) an Sprague-Dawley-Ratten beträgt 500 mg/kg KG und Tag aufgrund der bei 1000 mg/kg KG und Tag beobachteten Befunde an Hoden und Nebenhoden und der leichten Effekte auf das Nierengewicht weiblicher Tiere. Diese Befunde wurden in einer 90-Tage-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 408 an Wistar-Han-Ratten nicht bestätigt, obgleich die Studie eine längere Expositionszeit aufweist. Die Unstimmigkeit ist derzeit nicht zu erklären. In der Studie nach OECD-Prüfrichtlinie

408 wird aufgrund der bei den männlichen Tieren ab 300 mg/kg KG und Tag beobachteten hämatologischen Befunde (bei den weiblichen schon ab 100 mg/kg KG und Tag, aber ohne klare Dosisabhängigkeit), sowie der vermehrten extramedullären Hämatopoese bei männlichen Tieren bei 1000 mg/kg KG und Tag der NOAEL vorläufig bei 100 mg/kg KG und Tag gesehen, bis die Unstimmigkeiten zwischen beiden Studien geklärt sind.

Der NOAEL für die Effekte auf den antioxidativen Status der Leber von Mäusen nach 42-tägiger Gabe mit der Schlundsonde beträgt 100 mg/kg KG und Tag. Weitere Organe wurden nicht untersucht.

Die Ergebnisse der chronischen Studie aus dem Jahr 1964, die aufgrund der Abweichungen von den Vorgaben derzeitiger Prüfrichtlinien und der speziellen Fütterung (Nährstoffmangel durch Verfütterung des Pulvers, welches zur Mehlbleiche verwendet wurde) nur eingeschränkt in die Bewertung einfließen kann, widersprechen diesem NOAEL nicht.

5.2.3 Dermale Aufnahme

In einer nur als Zusammenfassung beschriebenen 13-Wochen-Studie an F344-Ratten und B6C3F1-Mäusen aus dem Jahr 1997, die eine Vorstudie zur Kanzerogenitätsstudie war, wurden die Tiere täglich mit verschiedenen Dosierungen von Dibenzoylperoxid in Carbopol®-Gel (wasserlösliches Polymer, das als Emulgator, Stabilisator, Suspensionsmittel und Verdicker sowie auch als Geliermittel in Händedesinfektionsmitteln und anderen Produkten verwendet wird (Silverson Machines 2023)) dermal behandelt. Die Ratten erhielten 15, 45, 75 oder 150 mg/Tier, die Mäuse 5, 15, 25 oder 50 mg/Tier. Bei der B6C3F1-Maus waren Inzidenz und Schweregrad von Akanthose, Hyperkeratose und subakuter Hautentzündung dosisabhängig erhöht. Es wurde eine Zunahme des Leber- und Gallenblasengewichts beobachtet. Bei der F344-Ratte waren Inzidenz und Schweregrad von Akanthose, Hyperkeratose und Hautentzündung ebenfalls dosisabhängig angestiegen. Eine ausgeprägte Hyperkeratose wurde häufiger bei weiblichen Ratten beobachtet und trat tendenziell bei Tieren auf, bei denen eine Akkumulation von Testmaterial festgestellt wurde. Bei den Ratten nahm das Nierengewicht zu. Sowohl in der Haut von Mäusen als auch von Ratten führte die Behandlung mit Dibenzoylperoxid zu einem statistisch signifikanten dosisabhängigen Anstieg der Zellproliferation, was durch Immunfärbung von Zellkernantigen (PCNA) nachgewiesen wurde (k. w. A.). Die Akanthose ist eine Folge der chronischen Entzündung. Auf Basis dieser Studie wurden die Dosierungen der folgenden chronischen Studie ausgewählt.

Im [Abschnitt 5.7.2.2](#) ist eine unter GLP-Richtlinien durchgeführte 104-Wochen-Studie an CDF®(F-344)CR1BR-Ratten beschrieben, in der die Auftragung von Dibenzoylperoxid in Carbopol®-Gel in Konzentrationen von bis zu 15 % (ca. 100 mg/kg KG und Tag für männliche und ca. 150 mg/kg KG und Tag für weibliche Tiere) auf die geschorene Rückenhaut (vermutlich offene Applikation) zu keiner systemischen Toxizität führte. Hautreizungen wurden bereits ab 1,67 % (0,3 mg/cm²/Tag) beobachtet (ECHA 2020).

Auch bei B6C3F1/CR1BR-Mäusen trat unter den gleichen Versuchsbedingungen bei Konzentrationen von bis zu 25 % (ca. 833 mg/kg KG und Tag für männliche und ca. 1000 mg/kg KG und Tag für weibliche Tiere) keine systemische Toxizität auf. Die NOAEC für die Hautreizung betrug 1 % (0,17 mg/cm²/Tag) (ECHA 2020).

5.2.4 Fazit

Es gibt keine Hinweise auf systemische Toxizität nach einer 104-wöchigen täglichen topischen Exposition von Ratten und Mäusen gegen Dibenzoylperoxid-Gele in Dosierungen von 100 bzw. 833 mg/kg KG und Tag. Hautreizungen traten bei Ratten bereits ab 1,67%igem Dibenzoylperoxid auf, bei Mäusen betrug die NOAEC für die Hautreizung 1 % (ECHA 2020).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

In einer Studie aus dem Jahr 1973 wurden jeweils 500 mg 78%iges körniges Dibenzoylperoxid drei männlichen und drei weiblichen Neuseeländer-Kaninchen auf die abradierete oder intakte Rückenhaut aufgetragen und vier Stunden lang semiokklusiv abgedeckt. Nach vier Stunden wurden die exponierten Bereiche mit lauwarmem Wasser gewaschen. Die Haut wurde nach 4, 24 und 72 Stunden auf Verletzungen oder Reizungen untersucht und nach der Draize-Skala bewertet. Der Reizwert für Erytheme und Ödeme betrug jeweils 0 von max. 4. Dibenzoylperoxid-Granulat wirkte in dieser Untersuchung nicht hautreizend (ECHA 2020; OECD 2002).

In einem weiteren Test wurden Konzentrationen von 0,1 bis 30 % Dibenzoylperoxid in gelbem Weichparaffin auf rasierte Bereiche auf dem Rücken von Kaninchen aufgetragen und 24 Stunden lang unter Okklusion exponiert. Die niedrigste reizende Konzentration betrug bei einem Tier 1%. Bei Konzentrationen ab 10 % reagierten alle Kaninchen. Die ID₅₀ (50 % der Tiere reagierten mit Reizwirkung) von Dibenzoylperoxid betrug 2,52 % (1,36–4,04 %). Dieses Ergebnis legt nahe, dass Dibenzoylperoxid in Weichparaffin hautreizend ist. Die Applikation der Testsubstanz wurde maximal zehn Tage lang einmal täglich wiederholt und abgebrochen als erythematöse Reaktionen auftraten. Die Anzahl der Tage, die erforderlich waren, um bei 50 % der Tiere (IT₅₀) eine Reizreaktion hervorzurufen, betrug 8,35 (7,06–10,40), 4,34 (3,44–5,16) bzw. 2,31 (1,75–2,80) Tage bei 0,1; 1 und 5 % Dibenzoylperoxid (ECHA 2020; OECD 2002).

Auch beim Meerschweinchen führte Dibenzoylperoxid als Feststoff und eine 10%ige Dibenzoylperoxid-Lösung in Propylenglykol in einer Untersuchung aus dem Jahr 1964 unter Okklusion für 24 Stunden zu leichten Erythemen (ECHA 2020; OECD 2002).

In einer kumulativen Hautreizungsstudie zeigten Keratinozyten deutliche Unterschiede in Größe und Form (Atypien), nachdem sechs Monate lang täglich 100 µl 10%iges Dibenzoylperoxid auf den gesamten Rücken von Mäusen aufgetragen wurden (ECHA 2020; OECD 2002).

Dibenzoylperoxid ist nach dem globalen harmonisierten System nicht als hautreizend eingestuft (ECHA 2020).

Fazit: Nach 24-stündiger okklusiver Applikation wirkt Dibenzoylperoxid als Granulat nicht reizend, in Weichparaffin oder Propylenglykol reizend an der Kaninchenhaut.

5.3.2 Auge

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 405 an Weiße-Neuseeländer-Kaninchen wurde die augenreizende Wirkung nach der Instillation von 100 mg 70%igem körnigen Dibenzoylperoxid untersucht. Bei drei Kaninchen wirkte Dibenzoylperoxid nicht reizend, wenn es unmittelbar nach der Instillation ausgewaschen wurde, wohingegen ein Kaninchen, bei dem Dibenzoylperoxid nicht sofort ausgewaschen wurde, eine deutliche Reizwirkung am Auge aufwies. Der Reizwert für die Ablesezeitpunkte 24, 48 und 72 Stunden betrug für die Cornea-Trübung 0,63 von max. 4, für die Iris 0,63 von max. 2, für die Konjunktiven 1,3 von max. 3 und für Chemosis 1,0 von max. 4. Alle Befunde waren innerhalb von 72 Stunden reversibel. Ätzwirkung wurde nicht beobachtet (ECHA 2020; OECD 2002).

In einer Studie aus dem Jahr 1973 an Neuseeländer-Kaninchen wirkte 0,1 cm³ 78%iges körniges Dibenzoylperoxid bei fünf Tieren nicht augenreizend, wenn das Auge fünf Minuten nach der Instillation wieder ausgewaschen wurde. Es zeigte sich eine leichte Rötung bei einem Tier und Schwellung bei zwei der fünf Tiere. Hingegen wurde bei drei Kaninchen, bei denen die Testsubstanz nicht sofort ausgewaschen wurde, bis 72 Stunden danach eine Augenreizung beobachtet. Der Reizwert für die Ablesezeitpunkte 24, 48 und 72 Stunden betrug bei dieser Behandlungsgruppe (nicht ausgewaschen) für die Cornea-Trübung 0,3 von max. 4 (es waren alle drei Tiere betroffen), die Befunde waren nach 48 Stunden reversibel. Für die Iris betrug der Reizwert 0 von max. 2, für die Konjunktiven 1 von max. 3 (zwei Tiere betroffen), für Chemosis 1,22 von max. 4, letztere beiden waren reversibel in der Nachbeobachtungszeit von sieben Tagen (ECHA 2020; OECD 2002).

Dibenzoylperoxid ist nach dem globalen harmonisierten System als „augenreizend Kategorie 2“ eingestuft (ECHA 2020).

Fazit: Granuläres Dibenzoylperoxid führt zu deutlichen, reversiblen Reizeffekten am Kaninchenauge.

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

5.4.1.1 Tierexperimentelle Befunde

In der letzten Begründung (Greim 1999) wurden bereits ein positiver Maximierungstest, ein positiver tierexperimenteller Nachweis-Test (TINA-Test) sowie ein ebenfalls positiver Bühler-Test beschrieben. Die mit dem Mausohrschwellungs-Test (MEST) erhaltenen Ergebnisse waren widersprüchlich. Ein in fünf Laboratorien durchgeführter Local Lymph Node Assay (LLNA) lieferte ebenfalls positive Ergebnisse. Diese Untersuchungen wurden erneut geprüft und die Ergebnisse haben auch aus heutiger Perspektive Bestand. In neuen Übersichtsartikeln als Mittelwerte oder Mediane angegebene EC₃-Werte liegen im Bereich eines starken Allergens (Basketter und Kimber 2006; Hoffmann et al. 2018; Kleinstreuer et al. 2018; Urbisch et al. 2015).

5.4.1.2 Untersuchungen mit New Approach Methods (NAMs)

Zur Ableitung hautsensibilisierender Eigenschaften einer Chemikalie werden gemäß der OECD-Richtlinie 497 die Ergebnisse aus Testverfahren, welche Schlüsselereignisse des Adverse Outcome Pathway (AOP) prüfen, miteinander verknüpft. Die Berücksichtigung mehrerer Testverfahren und deren Verknüpfung bei der Ableitung des sensibilisierenden Potenzials einer Chemikalie beruht auf der Annahme, dass ein Einzeltestverfahren die komplexe Abfolge bei der Entwicklung einer Sensibilisierung nicht abbilden kann.

Die experimentellen OECD-validierten Testverfahren basieren auf dem AOP für Hautsensibilisierung (OECD 2012). Methoden zur Prüfung des ersten Schlüsselereignisses (Key Event 1 (KE1) und Molecular Initiating Event) testen die Bindungsfähigkeit an Hautproteine (elektrophile-nukleophile Interaktion). Methoden zur Prüfung des zweiten Schlüsselereignisses (KE2) analysieren eine substanzinduzierte Aktivierung von Keratinozyten. Als drittes Schlüsselereignis (KE3) wird die substanzinduzierte Reifung von dendritischen Zellen getestet. Zur Prüfung des vierten Schlüsselereignisses (KE4), die T-Zell-Proliferation, gibt es derzeit noch kein validiertes Testverfahren. Neben der experimentellen Testung der verschiedenen KE, die auf In-chemico-Ansätzen (KE1) und In-Vitro-Verfahren (KE2–KE3) basieren, können auch zusätzlich Daten aus Modellen (in silico) zur Bewertung herangezogen sowie der Wirkungsmechanismus herangezogen werden.

Für Dibenzoylperoxid liegen umfangreiche Ergebnisse vor, die in der [Tabelle 4](#) zusammengestellt sind.

Schlüsselereignis 1 des AOP für Hautsensibilisierung: Prüfung der Substanz auf Peptidreaktivität

Zur Prüfung der Substanz auf Peptidreaktivität stehen derzeit verschiedene OECD-validierte Methoden (Prüfrichtlinie 442C) zur Verfügung. Dibenzoylperoxid wurde mit drei Methoden (Standard Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA), Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA) sowie kinetischem DPRA (kDPRA)) untersucht. In allen Tests mit einem Cysteinpeptid wurde Dibenzoylperoxid positiv getestet (DPRA (Natsch et al. 2013; Takenouchi et al. 2015), ADRA (Fujita et al. 2019) sowie kDPRA (OECD 2020)). Hierbei könnten die Ergebnisse allerdings auf den oxidativen Eigenschaften der Substanz beruhen. Davon unabhängige Experimente liefern eine Lysinreaktivität, die zweimal positive Ergebnisse (DPRA und ADRA (Fujita et al. 2019; Natsch et al. 2013)) erbrachte, eine weitere unabhängige Prüfung ergab ein negatives Ergebnis (Takenouchi et al. 2015).

Schlüsselereignis 2 des AOP für Hautsensibilisierung: Prüfung der Substanz auf substanzinduzierte Aktivierung von Keratinozyten

Zur Testung des zweiten Schlüsselereignisses wird die substanzinduzierte Aktivierung von Keratinozyten bestimmt. Hierzu stehen momentan verschiedene OECD-validierte (Prüfrichtlinie 442D) sowie wissenschaftlich anerkannte Methoden zur Verfügung.

Insgesamt wurde Dibenzoylperoxid mit sechs verschiedenen Methoden untersucht. Im KeratinoSens™ wurde das Molekül negativ getestet (Natsch et al. 2013) und im LuSens ein grenzwertig positives (borderline) Ergebnis (sekundär zitiert in Urbisch et al. (2015), unveröffentlichte Daten, Auswertung nach Kolle et al. (2021)) erhalten. Im SENS-IS® wurde Dibenzoylperoxid ursprünglich als moderates (Cottrez et al. 2016), später als starkes Allergen klassifiziert (Na et al. 2022). Im RHE-IL18 EpiDerm™ und RHE-IL18 epiCS™ wurde Dibenzoylperoxid unter Standardbedingungen zunächst negativ getestet. Bei einer differenzierten Nachtestung im RHE-IL18 EpiDerm™ mit geringeren Konzentrationen wurde die Substanz positiv getestet (Mehling et al. 2019). Aufgrund der hohen Konzentration der Stammlösung am Rande der Löslichkeitsgrenze ist das negative Ergebnis im RHE-IL 18 epiCS™ mit Unsicherheit behaftet.

Schlüsselereignis 3 des AOP für Hautsensibilisierung: Prüfung auf substanzinduzierte Reifung von dendritischen Zellen

Für das dritte Schlüsselereignis stehen sieben Ergebnisse (Human Cell Line Activation Test (h-CLAT), U-Sens™ (U937 Cell Line Activation Test, ehemals MUSST), Interleukin-8 Reporter Gen Assay (IL-8 Luc)) zur Verfügung. Die Testung im h-CLAT verlief negativ (Ashikaga et al. 2010; Nukada et al. 2012; Takenouchi et al. 2015), während die Substanzprüfungen im U-Sens™ positiv verliefen (EURL ECVAM 2016; Natsch et al. 2013; Piroird et al. 2015). Im IL-8 Luc Assay wurde Dibenzoylperoxid positiv getestet (Kimura et al. 2015).

Integration der Ergebnisse

Zur Integration der vorliegenden Ergebnisse wurden die Integrationsansätze in Anlehnung an die OECD-Richtlinie 497 beispielhaft angewandt. Im „2 of 3“-Ansatz werden Daten aus Standard-DPRA, KeratinoSens™ und h-CLAT genutzt, wobei für Dibenzoylperoxid ein negatives Ergebnis erhalten wird. Bei Erweiterung des Prinzips und Berücksichtigung des positiven Ergebnisses im U-Sens™ statt des negativen h-CLAT wäre das Gesamtergebnis positiv.

Weitere Integrationsstrategien (nach OECD-Richtlinie 497) basieren auf der Auswertung von KE1 und KE3. Zusätzlich werden in Version 1 (ITSv1) Daten aus computergestützten Methoden (statistische quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehungs-Modelle, QSAR) und in der ITSv2 Daten des mechanistischen Prädiktionsmodells Derek Nexus herangezogen.

Die Integration der Einzelergebnisse für Dibenzoylperoxid unter Anwendung von ITSv1 oder ITSv2 ergab Positivität (QSAR: Li et al. 2007; Liu et al. 2008; Urbisch et al. 2015; Derek Nexus: Takenouchi et al. 2015).

Weiterhin erlauben ITSv1 oder ITSv2 auch eine Klassifizierung nach Wirkstärke. Dazu werden die Einzelergebnisse quantitativ jeweils mit einer Punktzahl bewertet (Tabelle 4) und aufsummiert. Bei Berücksichtigung der Ergebnisse des DPRA, h-CLAT und zusätzlicher Daten aus QSAR (ITSv1) bzw. Derek Nexus (ITSv2), jeweils mit 1/1 Punkt bewertet, ergibt sich für Dibenzoylperoxid für beide Strategien eine Gesamtpunktzahl 4 von 7, was einer Einstufung in Kategorie 1B nach der CLP-Verordnung (2–5 von 7 Punkten) entspricht. Derzeit ist eine Berücksichtigung des U-Sens™ und Ermittlung der Punkte nicht möglich. Zusammenfassend ist das hautsensibilisierende Potenzial sowie die Kategorisierung (1B) von Dibenzoylperoxid auch mit NAMs ableitbar.

Tab. 4 Ergebnisse mit New Approach Methods (NAMs) entlang der Schlüsselereignisse des AOP für Hautsensibilisierung nach OECD-Richtlinie 168 (OECD 2012) mit Dibenzoylperoxid ($\log K_{ow} = 3,43$ (ber.), Löslichkeit: 9,1 mg/l Wasser, MW: 242,22 g/mol) Aufgeführt sind Testsysteme mit Durchführung und Ergebnissen, sowie die Bewertung nach OECD im „2 of 3“-Ansatz (1: positiv/0: negativ), sowie für die Integrated Testing Strategies (ITS) (quantitative Bewertung in Scores)

KE im AOP (OECD 2012)	Test-System	Durchführung	Ergebnis	Literatur	Bewertung nach OECD für „2 of 3“-Ansatz ^{a)}	Bewertung nach OECD für ITS
1	DPRA	gleichwertig zu OECD-Prüfrichtlinie 442C	Depletion Cys: 100 %, Lys: 81,3 %	Natsch et al. 2013	1	Score 3/3
		nach OECD 442C	Cys: 100 %, Lys: 5,6 %	Takenouchi et al. 2015	1 bzw. 0 (nur Lys)	Score 3/3
	kDPRA	analog OECD-Prüfrichtlinie 442C (Kinetic DPRA Validation Study Report)	$\log K_{max} = 0,74$	OECD 2020	(1)	nicht Teil der ITS
	ADRA	nach OECD-Prüfrichtlinie 442C	Cys: 100 %, Lys: 50,6 %	Fujita et al. 2019	(1)	nicht Teil der ITS
2	KeratinoSens TM	gleichwertig zu OECD-Prüfrichtlinie 442D	negativ	Natsch et al. 2013; Urbisch et al. 2015	0	nicht Teil der ITS
	LuSens	nach OECD-Prüfrichtlinie 442D Getestet: 20–50 μM	negativ / borderline	sekundär zitiert in Urbisch et al. (2015, unveröffentlichte Daten; Auswertung nach Kolle et al. (2021))	(0)	nicht Teil der ITS
	SENS-IS [®]	nach Cottrez et al. 2016, Verfahren in Peer-Review-Phase	positiv	Cottrez et al. 2016	(1)	nicht Teil der ITS
			positiv	Mehling et al. 2019	(1)	nicht Teil der ITS
	RHE-IL18 epiCS TM	Corsini et al. 2013; Gibbs et al. 2013	negativ	Mehling et al. 2019	(1)	nicht Teil der ITS
	RHE-IL18 EpiDerm TM	Corsini et al. 2009; Gibbs et al. 2013	negativ unter Standardbedingungen, individuelle differenzierte Nachtestung positiv	Mehling et al. 2019	(1)	nicht Teil der ITS
3	h-CLAT	gleichwertig zu OECD-Prüfrichtlinie 442E, CV75 = 41 $\mu g/ml$	RFI CD86 negativ MIT: n. b.	Ashikaga et al. 2010; Nukada et al. 2012	0	Score 0/3
		CV75 = 34,9 $\mu g/ml$	RFI CD86 negativ MIT: n. b.	Takenouchi et al. 2015	0	Score 0/3
	U-Sens TM	gleichwertig zu OECD-Prüfrichtlinie 442E	EC ₁₅₀ (MIT) = 15,7 μM (k. w. A.)	Natsch et al. 2013	(1)	nicht Teil der ITS
		gleichwertig zu OECD-Prüfrichtlinie 442E in DMSO, CV70 = 64 $\mu g/ml$	EC ₁₅₀ (MIT) = 28 $\mu g/ml$ (k. w. A.)	Piroird et al. 2015	(1)	nicht Teil der ITS
		gleichwertig zu OECD-Prüfrichtlinie 442E in DMSO, CV70 = 33 $\mu g/ml$	EC ₁₅₀ (MIT) = 27 $\mu g/ml$ (k. w. A.)	EURL ECVAM 2016	(1)	nicht Teil der ITS

Tab. 4 (Fortsetzung)

KE im AOP (OECD 2012)	Test-System	Durchführung	Ergebnis	Literatur	Bewertung nach OECD für „2 of 3“-Ansatz ^{a)}	Bewertung nach OECD für ITS
	IL-8 Luc	gleichwertig zu OECD-Prüfrichtlinie 442 E	positiv (k. w. A.)	Kimura et al. 2015	(1)	nicht Teil der ITS

ADRA: Amino acid Derivative Reactivity Assay; CD54/CD86: Zelloberflächenproteine; CV70: 70 % Zellviabilität; Cys: Cysteinpeptid; DMSO: Dimethylsulfoxid; DPRA: Standard Direct Peptide Reactivity Assay; h-CLAT: Human Cell Line Activation Test; IL-8 Luc: Interleukin-8-Reporter-Gen-Assay; ITS: integrierte Teststrategie; kDPRA: kinetischer DPRA; Lys: Lysinpeptid; MIT: minimum induction threshold; RFI: relative Fluoreszenzintensität; RHE-IL18 epiCSTM/RHE-IL18 EpiDermTM: IL-18 Assay mit rekonstruierter humaner Epidermis; U-SensTM: U937 Cell Line Activation Assay

^{a)} Angaben in Klammern: formal nicht in der Richtlinie vorgesehen, jedoch wissenschaftlich vergleichbare Methoden

Dibenzoylperoxid wurde ebenfalls in einer Reihe von weiteren wissenschaftlich validierten, jedoch bisher nicht in die OECD-Prüfrichtlinien aufgenommen definierten Ansätzen untersucht (Kleinstreuer et al. 2018). Dabei wurde Dibenzoylperoxid sowohl in Verfahren, die Substanzen qualitativ beurteilen (sensibilisierend/nicht sensibilisierend) (Asturiol et al. 2016; Natsch et al. 2015), als auch in Verfahren, die eine Einstufung der Wirkstärke in bis zu fünf Untergruppen anstreben (Hirota et al. 2015; Jaworska et al. 2015; Otsubo et al. 2020; Strickland et al. 2016), als positiv bewertet.

In einem weiteren, wissenschaftlich validierten 3D-Epidermismodell SensCeeTox[®], welches KE1 und KE2 getestet, werden umfangreichere Genexpressionsprofile (omics) in menschlichen epidermalen Hautpräparationen analysiert. Die Einzelergebnisse der betrachteten Schlüsselereignisse werden hierbei durch einen Algorithmus zu einem Gesamtergebnis integriert (McKim et al. 2012). Auch dieses Verfahren kommt für Dibenzoylperoxid zu einem Gesamturteil als positiv (Mehling et al. 2019) und unterstützt ebenfalls das positive Ergebnis der Auswertung nach OECD-Richtlinie 497.

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In der bereits in [Abschnitt 5.2.2](#) beschriebenen kombinierten Studie mit wiederholter oraler Gabe und Screening auf Reproduktions-/Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 422 an Sprague-Dawley-Ratten erhielten jeweils zehn männliche Tiere 29 Tage lang und jeweils zehn weibliche Tiere 41 bis 51 Tage lang, ab 14 Tage vor der Verpaarung, während der Paarungs- und Trächtigkeitszeit und bis zum 3. Postnataltag Dibenzoylperoxid (71,8%ig) in Dosierungen von 0, 250, 500 oder 1000 mg/kg KG und Tag mit der Schlundsonde in Maiskeimöl verabreicht. Die Ergebnisse zur Entwicklungstoxizität sind in [Abschnitt 5.5.2](#) berichtet. Der NOAEL für männliche Elterntiere liegt aufgrund der Degenerationen von Hoden und Nebenhoden und der erniedrigten Spermienzahl in der höchsten Dosisgruppe bei 500 mg/kg KG und Tag. Die Befunde am Uterus der weiblichen Tiere wurden als nicht behandlungsbedingt gewertet, so dass der NOAEL für Effekte auf die weiblichen Reproduktionsorgane 1000 mg/kg KG und Tag beträgt. In keiner der Gruppen wurden behandlungsbedingte Veränderungen der Präkoital-Zeit (Anzahl der Tage bis zu Paarung), Kopulations- oder Trächtigkeits-Indices festgestellt. Der Fertilitätsindex lag in der hohen Dosisgruppe bei männlichen und weiblichen Tieren bei 90 % des Kontrollwertes (nicht statistisch signifikant), was oberhalb der durchschnittlichen Empfängnisrate von 88,6 % für Sprague-Dawley-Ratten liegt und daher nicht als substanzbedingt gewertet wurde (Song et al. 2003). Da die Fertilität der männlichen Tiere trotz Degenerationen in Hoden und Nebenhoden nicht eingeschränkt war, wird der NOAEL für die Fertilität beider Geschlechter bei 1000 mg/kg KG und Tag gesehen.

Die in [Abschnitt 5.7.2.1](#) genannte limitierte Studie von Sharratt et al. (1964) weist ebenfalls auf eine Hodenatrophie bei Ratten nach oraler Gabe von Dibenzoylperoxid hin (OECD 2002).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In einer Vorstudie mit Dibenzoylperoxid (74,8%ig) zur nachfolgenden Entwicklungstoxizitätsstudie wurden jeweils acht weibliche Sprague-Dawley-Ratten vom 6. bis zum 20. Trächtigkeitstag mit 0, 100, 300 oder 1000 mg Dibenzoylperoxid/kg KG und Tag per Schlundsonde behandelt. Es traten bis zur höchsten Dosis keine Todesfälle und keine klinischen Symptome auf. Die Körpergewichtszunahme war vom 6. bis zum 9. Trächtigkeitstag bei 1000 mg/kg KG und Tag verglichen mit den Kontrolltieren um 31 % reduziert, was mit einer um 12 % verminderten Futteraufnahme einherging. Die Nekropsie ergab keine auffälligen Befunde. Die Körpergewichte der Feten waren bei der höchsten Dosis um 10 % vermindert. Externe Auffälligkeiten wurden nicht festgestellt (CiToxLab 2014 a).

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 an Sprague-Dawley-Ratten (Crl CD® (SD) IGS BR) erhielten jeweils 24 weibliche Tiere pro Dosisgruppe vom 6. bis zum 20. Trächtigkeitstag Dibenzoylperoxid (Vehikel: 0,5 % Methylcellulose) in Dosierungen von 0, 100, 300 oder 1000 mg/kg KG und Tag mit der Schlundsonde verabreicht. Zwei Muttertiere in der hohen Dosisgruppe wurden am 21. Trächtigkeitstag vorzeitig getötet, da sie bereits alle Nachkommen tot geboren hatten. Da die Muttertiere vorher keine Symptome gezeigt hatten, wurden diese Totgeburten als zufällig gewertet. Am Ende der Studie hatten bei 0, 100, 300 bzw. 1000 mg/kg KG und Tag 22, 20, 22 und 19 weibliche Tiere lebende Feten. Die geringere Wurfzahl in der höchsten Dosisgruppe hatte angesichts der Gesamtzahl der pro Gruppe bewerteten Feten keinen Einfluss auf die Bewertung und Interpretation der Studie. Die einzigen klinischen Anzeichen bestanden in einem rötlichen Vaginalausfluss bei 1, 0, 1 und 3 von jeweils 24 Muttertieren bei 0, 100, 300 bzw. 1000 mg/kg KG und Tag am 13. oder 15. Trächtigkeitstag, was nicht im Zusammenhang mit den erhöhten späten Postimplantationsverlusten oder einer erhöhten Zahl an späten Resorptionen stand. Bei 1000 mg/kg KG und Tag war bei den Muttertieren die mittlere Körpergewichtszunahme vom 6. bis zum 21. Trächtigkeitstag abzüglich des graviden Uterusgewichts geringer als bei den Kontrollen (-17 %). Dieser Unterschied war auf die, verglichen mit den Kontrolltieren, geringere Körpergewichtszunahme (-33 %, $p < 0,05$) vom 18. bis 21. Trächtigkeitstag zurückzuführen und korrelierte mit einer statistisch signifikant verminderten Futteraufnahme (-15 %; $p < 0,001$) während dieses Zeitraumes. Bei 1000 mg/kg KG und Tag war bei den Muttertieren im Vergleich zu den Kontrollen auch das mittlere gravide Uterusgewicht (-10 %) erniedrigt. Der NOAEL für die Maternaltoxizität liegt daher bei 300 mg/kg KG und Tag.

Der höhere Postimplantationsverlust bei 300 und 1000 mg/kg KG und Tag wurde als physiologische Variation angesehen (0, 100, 300, 1000 mg/kg KG und Tag: $2,6 \pm 4,7$; $5,0 \pm 5,9$; $6,7 \pm 12,5$; $6,3 \pm 7,2$ %), da die Mittelwerte innerhalb der historischen Kontrolldaten (Februar 2008 bis März 2012, 7 Studien, 162 Muttertiere) bei 6,5 % (Bereich: 2,0–8,7 %) lagen. Bei 1000 mg/kg KG und Tag wiesen die Feten Wachstumsverzögerungen, wie ein erniedrigtes mittleres Körpergewicht (-16 %), und eine statistisch signifikant erhöhte Inzidenz unvollständiger Ossifikation von Schädel, Wirbelsäule, Brustbein und Gliedmaßen auf. Bei 300 mg/kg KG und Tag war die Inzidenz der nicht vollständigen Ossifikation der kaudalen Wirbelkörperbögen auf Fetenbasis statistisch signifikant erhöht, auf Wurfbasis jedoch nicht (Kontrolle, 100, 300, 1000 mg/kg KG und Tag; Wurfbasis: 0; 10,0; 18,2; 42,1; Fetenbasis: 0; 1,4; 4,1; 9,4 %). Teratogenität wurde bis 1000 mg/kg KG und Tag nicht beobachtet. Die Autoren legten den NOAEL für Entwicklungstoxizität auf 300 mg/kg KG und Tag fest (CiToxLab 2014 b). Nach Ansicht der Kommission liegt der NOAEL für Entwicklungstoxizität bei 100 mg/kg KG und Tag, da die Wirkungen bereits bei 300 mg/kg KG und Tag beginnen. Hier treten nicht statistisch signifikant erhöhte Inzidenzen von unvollständigen Ossifikationen auf.

In der kombinierten Studie mit wiederholter Gabe und Screening auf Reproduktions-/Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 422 an Sprague-Dawley-Ratten (Expositionsbedingungen und Befunde der Elterntiere sowie Reproduktionstoxizität siehe [Abschnitt 5.2.2](#) und [5.5.1](#)) beträgt der NOAEL für die Elterntiere 500 mg/kg KG und Tag. Bei den Nachkommen wurde bei der höchsten Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag am 3. Postnataltag ein statistisch signifikant ($p < 0,01$) vermindertes Körpergewicht (männliche -9 %, weibliche -12,9 % des Kontrollgewichts) beobachtet. Nur in der 250-mg/kg-Gruppe trat ein Fall von Spina bifida auf, was als zufällig gewertet wurde. Geringfügige, nicht näher beschriebene Entwicklungsverzögerungen traten bei 14,2; 12,4; 11,5 und 41,4 % der Nachkommen bei 0,

250, 500 bzw. 1000 mg/kg KG und Tag und bei 100 % der Positivkontrolle auf (Song et al. 2003). Der NOAEL für perinatale Entwicklungstoxizität beträgt daher 500 mg/kg KG und Tag. Da die Postimplantationsverluste nicht erhöht waren, wird die Interpretation der Postimplantationsverluste als physiologische Variation in der Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 (CiToxLab 2014 b) unterstützt.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Wirkungsmechanistische Untersuchungen zeigen, dass Dibenzoylperoxid nicht an die DNA bindet (siehe Abschnitt 2.1).

Die Studien zur Genotoxizität in vitro sind in Tabelle 5 dargestellt.

In einer Vielzahl von Studien wurde gezeigt, dass Dibenzoylperoxid in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems nicht mutagen an den Salmonella-Stämmen TA97, TA97a, TA98, TA100, TA102, TA104, TA1535, TA1537 sowie Escherichia coli WP2 uvrA und Saccharomyces cerevisiae wirkt (ECHA 2020; HCN 2012; IARC 1999; Kraus et al. 1995; OECD 2002).

Dibenzoylperoxid induzierte in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems einen leichten Anstieg an Schwesterchromatidaustauschen (SCE) bei zytotoxischen Konzentrationen in humanen peripheren Lymphozyten. Ein weiteres positives Ergebnis im SCE-Test in V79-Zellen wurde in einer Zusammenfassung berichtet. Es fehlen jedoch die Angaben zu Testkonzentrationen und Zytotoxizität (ECHA 2020).

In epidermalen Keratinozyten der Maus induzierte Dibenzoylperoxid DNA-Strangbrüche. Hingegen waren Zelllinien aus chemisch induzierten Maushaut-Papillomen relativ resistent gegenüber Dibenzoylperoxid (ECHA 2020). Ähnlich wird in einer Zusammenfassung beschrieben, dass Dibenzoylperoxid Strangbrüche in kultivierten humanen bronchialen Epithelzellen erzeugt, aber nicht in zwei Lungenkarzinom-Zelllinien (HCN 2012). Viele weitere Untersuchungen zeigen die Induktion von DNA-Strangbrüchen durch Dibenzoylperoxid, meist wurde jedoch nur eine Konzentration getestet (siehe Tabelle 5).

Dibenzoylperoxid führte in einer Konzentration von 100 µM bei 50%iger Wachstumshemmung zu DNA-Protein-Crosslinks in primären humanen Bronchialepithel-Zellen (Saladino et al. 1985) und einem Anstieg von 8-OxodG in der DNA kultivierter Maus-Keratinozyten und humanen Leukämie-Zellen (HL 60) (ECHA 2020).

In Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems induzierte Dibenzoylperoxid einen leichten Anstieg an Chromosomenaberrationen bei zytotoxischen Konzentrationen in humanen peripheren Lymphozyten. In einem weiteren Chromosomenaberrationstest mit 24- und 48-stündiger Inkubation von CHL-Zellen (Lungenfibroblasten des Chinesischen Hamsters) mit 200 µg Dibenzoylperoxid/ml, die höchste nicht zytotoxische Konzentration, war der Stoff ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems negativ. In Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems induzierte Dibenzoylperoxid einen leichten Anstieg an Mikronuklei bei zytotoxischen Konzentrationen in humanen peripheren Lymphozyten (ECHA 2020).

In einem TK^{+/-}-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen aus dem Jahr 2010 nach OECD-Prüfrichtlinie 476 war Dibenzoylperoxid (74,6%ig) mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems nicht genotoxisch (ECHA 2020).

Tab. 5 Genotoxizität von Dibenzoylperoxid in vitro

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [µg/Platte] ^{a)}	wirksame Konzentration ^{a)}	Zytotox. ^{a)}	Ergebnis		Literatur
					-m. A.	+m. A.	
SOS-Chromotest	E. coli PQ37	k. A.	k. A.	k. A.	+	n. u.	ECHA 2020
	E. coli PM21	k. A.	k. A.	k. A.	-	n. u.	
	E. coli GC4798	k. A.	k. A.	k. A.	-	n. u.	
Genmutation	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	+m. A.: 0; 0,8-100; -m. A.: 0; 0,8-500 (75%ig)	-	100-500	-	-	
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 (OECD TG 471)	0; 0,247-60 (71,8%ig)	-	> 60	-	-	
	E. coli WP2 uvr A (OECD TG 472)	0; 1-60 (71,8%ig)	-	> 60	-	-	
	S. typhimurium TA97, TA98, TA100, TA102, TA104, TA1535	bis zur Zytotox. getestet, k. w. A, +m. A.: Ratte 10 % und 30 % S9-Mix, Hamster 10 % S9-Mix	-	bis zur Zytotox. getestet, k. w. A.	-	-	
	S. typhimurium TA97a, TA100, TA102, TA104	0; 1-100 (Reinheit k. A.)	-	100	-	-	
	S. typhimurium TA97, TA98, TA100, TA1535	0; 0,03-200 (Reinheit k. A.), +m. A.: Ratte 10 % und 30 % S9-Mix	-	-m. A.: bis zur Zytotox. getestet +m. A.: k. A.	-	-	
	S. typhimurium TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537	0 bis 2500 (Reinheit k. A.)	-	k. A.	-	-	
	S. typhimurium TA1535, TA1537, TA1538	0; 0,1875 % (78%ig); m. A.: Gewebehomogenate von Leber, Lunge, Hoden; S9-Mix von Mäusen, Ratten und Affen	-	k. A.	-	-	
	S. typhimurium TA97, TA102	0; 0,001-0,1 (Reinheit k. A.)	-	-m. A.: leichte Zytotox. ab 0,05 +m. A.: > 0,1	-	-	
	S. typhimurium TA97, TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537, TA1538	k. A.	-	k. A.	-	-	De Flora et al. 1984
SCE	humane periphere Lymphozyten	0; 25-100 µg/ml, (Reinheit k. A.), 24 und 48 h	100	100 µg/ml	+/-	n. u.	Yavuz et al. 2010
	CHO-Zellen	k. A. (Abstract)	k. A.	bis zur Zytotox. getestet	-	+	ECHA 2020
DNA-Strangbrüche (Alkalische Elution)	primäre epidermale Zellen von neugeborenen BALB/c Mäusen	0; 0,1 mM (Reinheit k. A.), 3 oder 24 h	k. A.	k. A.	+	n. u.	
	10 Zelllinien aus chemisch induzierten Maushaut-Papillomen	0; 0,1 mM (Reinheit k. A.), 3 oder 24 h	k. A.	k. A.	1 × + 3 × +/- 6 × -	n. u.	

Tab. 5 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [µg/Platte] ^{a)}	wirksame Konzentration ^{a)}	Zytotox. ^{a)}	Ergebnis		Literatur
					-m. A.	+m. A.	
DNA- Einzelstrangbrüche (k. A. zur Methode)	primäre humane Bronchialepithel-Zellen	k. A.	k. A.	k. A.	+	n. u.	HCN 2012
	2 humane Lungenkarzinom- Zelllinien	k. A.	k. A.	k. A.	-	n. u.	
	JB6 epidermale Maus-Zellen	50 µM	50 µM	> 50 µM	+	n. u.	
	humane Leukozyten	20–80 µM	k. A.	k. A.	+	n. u.	
	Mauskeratinozyten Zelllinie 308	30–300 µM	k. A.	k. A.	+	n. u.	
	Mauskeratinozyten	100 nM	k. A.	k. A.	+	n. u.	
	primäre humane Bronchialepithel-Zellen	100 µM	100 µM	50 % Wachstums- hemmung	+	n. u.	
DNA-Protein- Crosslinks	primäre humane Bronchialepithel-Zellen	100 µM	k. A.	50 % Wachstums- hemmung	+	n. u.	
oxidative DNA- Schäden (8-OxodG)	Keratinozyten-Zelllinie 308	0; 1–50 µM (Reinheit k. A.), 6, 12 oder 24 h	k. A.	ab 30 µM	+	n. u.	ECHA 2020
	humane Leukämie HL-60-Zellen	0; 0,05–0,2 µM (Reinheit k. A.), 2,5 h	konzentrations- abhängig	k. A.	+	n. u.	
	H ₂ O ₂ -resistente humane Leukämie HL-100-Zellen (Katalase-Aktivität 18 × höher als in HL-60-Zellen)	0; 0,05–0,2 µM (Reinheit k. A.), 2,5 h	konzentrations- abhängig	k. A.	+	n. u.	
CA	CHL-Zellen	0 bis 200 µg/ml, (Reinheit k. A.), 48 h	-	200 µg/ml	-	n. u.	
	humane periphere Lymphozyten	0; 25–100 µg/ml, (Reinheit k. A.), 24 und 48 h	75 µg/ml	100 µg/ml	+/-	n. u.	Yavuz et al. 2010
MN	humane periphere Lymphozyten	0; 25–100 µg/ml, (Reinheit k. A.), 24 und 48 h	100 µg/ml	100 µg/ml	+/-	n. u.	
TK ^{+/-} - Mutationstest	L5178Y- Mauslymphomzellen (OECD 476)	+m. A., 3 h 1. Test: 0; 0,78–100; 2. Test 0; 3,13–100 -m. A., 3 h: 0; 0,39–50; 24 h 0; 1,56–50 (74,6%ig)	-	-m. A.: > 12,5 +m. A.: 25 bzw. 50	-	-	ECHA 2020

^{a)} wenn nicht anders angegeben bezieht sich die Angabe auf µg/Platte

8-OxodG: 8-Hydroxydesoxyguanosin; CA: Chromosomenaberrationen; m. A.: metabolische Aktivierung; MN: Mikronuklei, n. u.: nicht untersucht; SCE: Schwesterchromatidaustausche; TG: Prüfrichtlinie; Zytotox.: Zytotoxizität; +/-: Ergebnis nicht eindeutig

5.6.2 In vivo

In einem Mikronukleustest aus dem Jahr 2001 nach OECD-Prüfrichtlinie 474 wurde Dibenzoylperoxid (71,8%ig) an zwei Tagen intraperitoneal in Dosierungen von 0, 50, 100 oder 200 mg/kg KG und Tag an jeweils sechs männliche ICR-Mäuse verabreicht. Die höchste Dosis bewirkte eine verminderte Aktivität der Tiere und Abnahme des Körpergewichtes. Das PCE/(PCE + NCE)-Verhältnis war bei dieser Dosis leicht vermindert. Es wurde durch Dibenzoylperoxid keine erhöhte Anzahl an Mikronuklei im Knochenmark induziert (ECHA 2020; OECD 2002).

Nach dermalen Exposition von jeweils zehn weiblichen Sencar-Mäusen pro Dosisgruppe gegen Dibenzoylperoxid (75%ig) wurde die Bildung von 8-OxodG, epidermalen Hyperplasien und Mutationen in Codons 12, 13 und 61 von c-Ha-ras in den behandelten Hautarealen untersucht. Die Testsubstanz wurde in einer Dosis von 0; 6,25; 62,5 oder 125 µmol/Maus zweimal wöchentlich, vier Wochen lang auf die Haut aufgetragen und die Tiere anschließend zwei weitere Tage nachbeobachtet. Es wurden weder klinische Symptome noch Effekte auf Körpergewicht, Körpergewichtszunahme oder Futteraufnahme beobachtet. Die Induktion epidermaler Hyperplasien war bei allen Dosierungen leicht über den Kontrollwerten, aber nicht statistisch signifikant erhöht. Die dermale Zellularität erbrachte keinen Hinweis auf eine Entzündung durch die Behandlung mit Dibenzoylperoxid. Dibenzoylperoxid induzierte in diesem Testsystem verglichen mit den Kontrolltieren keine c-Ha-ras-Mutationen und einen statistisch signifikanten 2,4-fachen Anstieg an 8-OxodG nur bei der höchsten Dosis (ECHA 2020).

Keimzellen

Ein Dominant-Letaltest an CR/Ha Swiss-Mäusen zeigte nach intraperitonealer Verabreichung von 0, 54 oder 62 mg Dibenzoylperoxid/kg KG verglichen mit den Kontrolltieren keinen Anstieg an dominanten Letalmutationen. Es wurden sieben bis neun männliche Tiere pro Dosisgruppe eingesetzt, sowie zehn Kontrolltiere. Jedes männliche Tier wurde insgesamt acht Wochen lang, jeweils für eine Woche mit drei unbehandelten weiblichen Tieren verpaart. Zehn Tage danach wurden die Feten untersucht. Es traten weder behandlungsbedingte Effekte, frühe fetale Mortalität noch Präimplantationsverluste auf. Die Positivkontrolle zeigte ein funktionierendes Testsystem an (ECHA 2020).

5.6.3 Fazit

In vitro und in vivo werden durch Exposition gegen Dibenzoylperoxid höhere Spiegel an 8-OxodG verursacht, sowie in vitro eine erhöhte Häufigkeit an DNA-Strangbrüchen.

Hingegen wirkt Dibenzoylperoxid nicht mutagen in Bakterien. Ein TK^{+/-}-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen verlief negativ. SCE werden bei zytotoxischen Konzentrationen beobachtet. Auch Standard-Tests auf klastogene Wirkung in vitro werden insgesamt als negativ bewertet. Hierzu zählen zwei Chromosomenaberrationstests und ein Mikronukleustest, wovon die zwei Untersuchungen an humanen Lymphozyten nur bei zytotoxischen Konzentrationen einen leichten Anstieg an Aberrationen bzw. Mikronuklei aufwiesen. Die negativen Ergebnisse bestätigen sich in den In-vivo-Untersuchungen. Ein Mikronukleustest an Mäusen nach OECD-Prüfrichtlinie sowie ein älterer Dominant-Letaltest an Mäusen verliefen negativ. An der Haut von Sencar-Mäusen trat keine erhöhte Induktion von Ha-ras-Mutationen auf.

Zusammengefasst besitzt Dibenzoylperoxid allenfalls ein schwaches genotoxisches Potenzial bei hohen Konzentrationen.

5.7 Kanzerogenität

5.7.1 Kurzzeitstudien

5.7.1.1 Dermale Applikation

Gruppen von jeweils 30 weiblichen Sencar-Mäusen, im Alter von sieben bis neun Wochen, erhielten 52 Wochen lang, zweimal wöchentlich dermale Applikationen von Dibenzoylperoxid (k. A. zur Reinheit) in Dosierungen von 0, 1, 10, 20 oder 40 mg/Tier in 0,2 ml Aceton. Es traten weder erhöhte Mortalität noch Karzinome an der Haut auf. Bei der Inzidenz der Hautpapillome wurde bei den behandelten Tieren kein statistisch signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe beobachtet (Slaga et al. 1981).

Im Rahmen des NTP (National Toxicology Program) wurde Dibenzoylperoxid auf seine kanzerogene Wirkung an B6C3F1-, Swiss(CD-1)- und Sencar-Mäusen getestet. Gruppen mit jeweils 30 Tieren pro Geschlecht und Stamm wurden 52 Wochen lang, einmal pro Woche mit 20 mg Dibenzoylperoxid/Tier, gelöst in Aceton, dermal behandelt. Die

Kontrolltiere erhielten 0,1 ml Aceton. Nekropsien wurden nach 52 Wochen durchgeführt. Bei keinem der verwendeten Stämme wurden durch Dibenzoylperoxid induzierte Hauttumoren beobachtet (NTP 1996).

Eine Gruppe von 20 weiblichen Sencar-Mäusen, vier Wochen alt, wurde 51 Wochen lang, zweimal wöchentlich dermal mit 0,2 ml einer 100-mg/ml-Dibenzoylperoxid-Lösung in Aceton behandelt. Die Haut wurde 48 Stunden zuvor rasiert und dann einmal wöchentlich. Als Kontrollgruppe dienten 15 Mäuse, die mit 0,2 ml Aceton behandelt wurden. Bei den Kontrollmäusen wurden keine Hauttumoren beobachtet. Bei den mit Dibenzoylperoxid behandelten Mäusen traten bei acht Tieren Hauttumoren auf ($p < 0,05$), von denen fünf Plattenepithelkarzinome waren. Der erste Tumor entwickelte sich in der 24. Woche. Sechs von 20 Mäusen zeigten eine epidermale Hyperplasie (Kurokawa et al. 1984). Unterschiede zwischen dieser Studie und der von anderen Autoren durchgeführten Studien sind die Verwendung unterschiedlicher Einstreu und die hier durchgeführte wöchentliche Rasur der Applikationsstelle der Mäuse, im Gegensatz zur Rasur nur zu Beginn der Studie in anderen Studien. Zudem werden mögliche Unterschiede in den Kriterien, die von Studienpathologen zur Beurteilung von Tumoren verwendet wurden, diskutiert. Dies könnte zu den hohen Tumorzahlen beigetragen haben. Die Inzidenzen von Papillomen und Karzinomen, die dieses Labor im Standard-Initiations-Promotionsprotokoll (siehe unten) beobachtete, waren ebenfalls außergewöhnlich hoch im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Autoren. Möglicherweise hatten die Sencar-Mäuse in dieser Untersuchung einen ungewöhnlich hohen Hintergrund von initiierten Zellen (ECHA 2020; Kraus et al. 1995).

Gruppen von fünf männlichen heterozygoten TG:AC-Mäusen (instabiles v-Ha-ras-Gen), die aus dem Wildtyp-FVB/N-Stamm gezüchtet worden waren, erhielten 20 Wochen lang, zweimal pro Woche 0, 1, 5 oder 10 mg Dibenzoylperoxid/Tier in 0,2 ml Aceton auf die rasierte Rückenhaut. Jeweils fünf männliche Wildtyp-FVB/N-Mäuse wurden ebenso behandelt. Bei den TG:AC-Mäusen trat in den beiden hohen Dosisgruppen eine erhöhte Inzidenz an Papillomen auf (0/5, 0/5, 3/5 bzw. 3/4 bei 0, 1, 5 und 10 mg Dibenzoylperoxid). Eine Papillom-tragende Maus in der 10-mg-Gruppe starb vor dem Ende des Experiments. Bei den Wildtyp-Mäusen entwickelten sich keine Papillome (Spalding et al. 1993). Dibenzoylperoxid induziert sehr wahrscheinlich aufgrund seiner promovierenden Eigenschaften bei den suszeptiblen TG:AC-Mäusen Hauttumoren.

5.7.1.2 Subkutane Applikation

Jeweils 25 männliche und 25 weibliche Albino-Mäuse (k. A. zu Alter und Stamm) erhielten eine einzelne subkutane Injektion von 50 mg oder 120 mg Dibenzoylperoxid (k. A. zur Reinheit) in Form einer 20%igen Suspension in einer Stärkelösung und wurden 80 Wochen lang beobachtet. Die Dosierungen entsprachen auf das angegebene Körpergewicht bezogen etwa 250 bzw. 600 mg/kg KG für die männlichen Mäuse und 500 bzw. 1200 mg/kg KG für die weiblichen Tiere. Je Dosisgruppe wurden einer gleichen Anzahl Kontrolltiere nur Stärkelösung injiziert. Im Versuch mit 50 mg Dibenzoylperoxid überlebten neun exponierte männliche Tiere, sieben exponierte weibliche Tiere, keines der männlichen und sechs weibliche Kontrolltiere. Im Versuch mit der hohen Dosierung überlebten zehn exponierte männliche Tiere, neun exponierte weibliche Tiere, 16 männliche und 17 weibliche Kontrolltiere. Es wurden weder Tumoren an der Injektionsstelle noch an anderen Stellen beobachtet (Sharratt et al. 1964). Die Dauer des Experiments ist zu kurz, die Mortalität vor allem in der niedrigen Dosisgruppe sehr hoch und die Exposition sehr gering, so dass die Studie nicht zur Bewertung verwendet werden kann.

In einer weiteren Untersuchung aus den 1960er Jahren erhielten Gruppen von 20 männlichen Charles-River-CD-Ratten (k. A. zum Alter) zweimal wöchentlich, zwölf Wochen lang, subkutane Injektionen von 2,9 mg Dibenzoylperoxid (k. A. zur Reinheit) in 0,2 ml Trioctanoin (Tricaprylin) oder nur Trioctanoin (Kontrollgruppe) in das rechte Hinterbein und wurden 14 Monate lang bezüglich einer Tumorbildung beobachtet. Kein Tier starb vorzeitig und weder an der Injektionsstelle noch in inneren Organen wurden Karzinome beobachtet (Poirier et al. 1967). Die Expositionszeit ist zu kurz, um eine kanzerogene Wirkung bewerten zu können.

In einer Studie ebenfalls aus den 1960er Jahren wurde jeweils 20 männlichen und 15 weiblichen Bethesda-Black-Ratten (NIH-Black-Ratten) eine Gelatine kapsel mit 50 mg Dibenzoylperoxid (k. A. zur Reinheit) subkutan in den Nacken implantiert und die Tiere 24 Monate beobachtet. Die Mortalität betrug 9/35 (k. A. zum Geschlecht) in der 52. Woche und 22/35 in der 78. Woche. Keines der Tiere entwickelte einen Tumor am Ort der Implantation (Hueper 1964).

5.7.1.3 Zelltransmutations-Tests

In einem Zelltransmutationstest mit SHE-Zellen wurde durch Behandlung mit 5–150 μM Dibenzoylperoxid keine erhöhte Anzahl transformierter Kolonien beobachtet. Die Zellen wurden sieben Tage lang exponiert und danach zwei weitere Tage ohne Dibenzoylperoxid kultiviert, bevor sie fixiert und ausgezählt wurden (Rivedal et al. 2000).

5.7.1.4 Initiationsstudien

An Gruppen von 30 Sencar-Mäusen im Alter von sieben bis neun Wochen wurde Dibenzoylperoxid (k. A. zur Reinheit) auf eine initiierende Wirkung an der Haut untersucht. Den Mäusen wurde hierzu einmalig 0,2 ml Aceton allein oder 1, 10, 20 oder 40 mg Dibenzoylperoxid in Aceton auf die Haut aufgetragen. Nach einer Woche wurde zweimal wöchentlich, 52 Wochen lang, 2 μg 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat (TPA) in Aceton auf die Stelle appliziert. Es traten verglichen mit den Kontrolltieren keine erhöhten Inzidenzen an Papillomen und Karzinomen auf. Nach 30 Wochen überlebten in allen Gruppen 24–29 Mäuse (Slaga et al. 1981).

In einer älteren Untersuchung erhielt eine Gruppe von 21 weiblichen Swiss-Mäusen (k. A. zum Alter) 80 Wochen lang, zweimal wöchentliche dermale Applikationen von 0,5 % Dibenzoylperoxid (k. A. zur Reinheit) in Aceton. Es wurde kein Hauttumor beobachtet. Eine andere Gruppe von 20 weiblichen Tieren erhielt 0,5 % Dibenzoylperoxid in Aceton zweimal wöchentlich, drei Wochen lang und wurde anschließend zweimal wöchentlich 80 Wochen lang mit 5 % Crotonöl in Mineralöl behandelt. Auch hier wurde kein Hauttumor beobachtet (Saffiotti und Shubik 1963). Es fehlen Daten zu den Überlebenszeiten der Tiere.

5.7.1.5 Promotionsstudien

Maus

Im Rahmen des NTP (National Toxicology Program) wurde eine vergleichende Studie an B6C3F1-, CD-1- und SEN-Mäusen durchgeführt. Gruppen von 30 männlichen und 30 weiblichen Mäusen jedes Stammes wurden auf der rasierten Haut wie folgt behandelt (Tabelle 6):

Tab. 6 Expositionsguppen der Promotionsstudie an Mäusen (NTP 1996)

Gruppe	Behandlung
A	0,1 ml Aceton als Kontrolle (0,1 ml) einmal pro Woche
B	einmal 2,5 μg 7,12-Dimethylbenz[a]anthracen (DMBA), Promotion nach einer Woche: 0,1 ml Aceton einmal pro Woche, 51 Wochen
C	wie B, aber Promotion mit 25 μg DMBA
D	einmal 20 mg Dibenzoylperoxid, Promotion: 20 mg Dibenzoylperoxid in 0,2 ml Aceton einmal pro Woche, 51 Wochen
E	wie B, aber Promotion: 20 mg Dibenzoylperoxid in 0,2 ml Aceton einmal pro Woche, 51 Wochen
F	wie C, aber Promotion: 20 mg Dibenzoylperoxid in 0,2 ml Aceton einmal pro Woche, 51 Wochen
G	100 μg N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin (MNNG), Promotion: 0,1 ml Aceton einmal pro Woche, 51 Wochen
H	wie G, aber 500 μg MNNG
I	wie D, aber 1000 μg MNNG
J	wie G, aber Promotion: 20 mg Dibenzoylperoxid in 0,2 ml Aceton einmal pro Woche, 51 Wochen
K	wie H, aber Promotion: 20 mg Dibenzoylperoxid in 0,2 ml Aceton einmal pro Woche, 51 Wochen

Eine statistisch signifikante ($p < 0,01$) Abnahme der Zahl der Überlebenden trat bei den männlichen CD-1- und SEN-Mäusen der Gruppe H auf. Die Körpergewichtszunahme war bei den weiblichen B6C3F1-Mäusen der Gruppe K statistisch signifikant ($p < 0,01$) reduziert. Dibenzoylperoxid wirkte in keinem Stamm als komplettes Hautkanzerogen (Gruppe D), war aber ein Tumorpromotor bei beiden Geschlechtern der SEN-Mäuse, nach Initiation

mit 7,12-Dimethylbenz[a]anthracen (DMBA) oder N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin (MNNG), jeweils mit beiden Dosierungen. Der CD-1-Stamm und insbesondere der B6C3F1-Stamm waren deutlich weniger empfindlich als der SEN-Stamm (NTP 1996).

In einer weiteren Untersuchung zeigte sich Dibenzoylperoxid als tumorpromovierend an der Haut von Car-S-Mäusen. Die Tiere, die zunächst mit DMBA behandelt wurden und anschließend zweimal wöchentlich mit 7,5 mg Dibenzoylperoxid/Maus, wiesen 11 (\pm 1,3) Papillome pro Maus auf. Die Tumorzinzidenz betrug 86 %, wohingegen die Kontrolle nach Gabe von ausschließlich DMBA keine Papillome entwickelte (Mancuso et al. 2004).

Dibenzoylperoxid (k. A. zur Reinheit) wurde an Gruppen von 30 Sencar-Mäusen in einem Alter von sieben bis neun Wochen auf promovierende Wirkung an der Haut untersucht. Dazu wurde den Mäusen einmal 10 nmol DMBA in 0,2 ml Aceton auf die Haut aufgetragen, mit einer Woche Abstand gefolgt von der zweimal wöchentlichen, 52 Wochen langen Gabe von 1, 10, 20 oder 40 mg Dibenzoylperoxid in 0,2 ml Aceton. Eine Kontrollgruppe erhielt nur Aceton. Nach 30 Wochen betrug die Anzahl der Mäuse mit Papillomen 1/28 (Kontrolle), 9/29 (1 mg), 20/28 (10 mg), 21/27 (20 mg) und 20/24 (40 mg). Nach 52 Wochen lag die Anzahl der Mäuse mit Karzinomen in den entsprechenden Dosisgruppen bei 0/28, 1/29, 6/28, 12/27 bzw. 10/24. Nach 30 Wochen überlebten in allen Gruppen 24–29 Mäuse (Slaga et al. 1981). Obgleich eine Kontrollgruppe fehlt, die ausschließlich mit DMBA behandelt wurde, zeigt Dibenzoylperoxid eine deutliche tumorpromovierende Wirkung an der Mäusehaut nach dermalen Vorbehandlung mit DMBA.

Gruppen von 30 bis 40 weiblichen Sencar-Mäusen im Alter von sieben bis acht Wochen erhielten eine einmalige Gabe von 10 nmol DMBA in 0,2 ml Aceton auf die Haut und wurden eine Woche später zweimal wöchentlich, 48 Wochen lang, entweder mit 2 μ g TPA in 0,2 ml Aceton oder 20 mg Dibenzoylperoxid (k. A. zur Reinheit) in 0,2 ml Aceton behandelt. Die Inzidenz der Hautpapillome betrug in der TPA-Gruppe nach 20 Wochen 100 % und in der Dibenzoylperoxid-Gruppe nach 48 Wochen etwa 80 %. Die Inzidenz der Plattenepithelkarzinome war in der TPA-Gruppe 0 % und etwa 50 % bei den mit Dibenzoylperoxid behandelten Tieren. Zusätzliche Gruppen von 30–40 weiblichen C57BL/6-Mäusen erhielten einmal 400 oder 800 nmol DMBA oder 1600 bzw. 3200 nmol Benzo[a]pyren (BP) in 0,2 ml Aceton und wurden eine Woche später zweimal wöchentlich, 48 Wochen lang mit 4 μ g TPA in 0,2 ml Aceton oder 20 mg Dibenzoylperoxid in 0,2 ml Aceton behandelt. Die Inzidenz der Plattenepithelkarzinome betrug bei den mit DMBA und Dibenzoylperoxid behandelten Tieren etwa 60 %, bei den mit DMBA und TPA behandelten weniger als 50 %, in der BP-Dibenzoylperoxid-Gruppe mehr als 50 % und in der BP-TPA-Gruppe weniger als 50 % (Reiners et al. 1984). Die Werte wurden aus Diagrammen abgelesen, da keine Zahlen angegeben wurden. Obgleich Daten zu Überlebensraten und zu Kontrollen mit DMBA oder BP fehlen, zeigt Dibenzoylperoxid eine deutliche tumorpromovierende Wirkung an der Mäusehaut nach dermalen Vorbehandlung mit DMBA oder BP.

Die tumorpromovierende Wirkung von Dibenzoylperoxid an der Haut wurde in Gruppen von 20 weiblichen SEN-Mäusen getestet, die eine einmalige topische Applikation von 20 nmol DMBA gefolgt von 51-wöchiger Gabe zweimal wöchentlich von entweder 0,2 ml einer Dibenzoylperoxid-Lösung (100 mg/ml in Aceton) oder Aceton allein erhielten. Bei den Mäusen wurde eine wöchentliche Rasur der Applikationsstelle vorgenommen. Die 15 Kontrolltiere wiesen am Ende der Studie keine Hauttumoren auf. Bei allen mit Dibenzoylperoxid behandelten Mäusen wurden Hauttumoren beobachtet ($p < 0,01$), von denen 18 Plattenepithelkarzinome waren. Der erste Tumor entwickelte sich in der 8. Woche. Alle 20 behandelten Mäuse zeigten zudem eine epidermale Hyperplasie (Kurokawa et al. 1984). Die Inzidenz von Papillomen und Karzinomen, die dieses Labor im Standard-Initiations-Promotionsprotokoll mit DMBA-TPA beobachtete, ist außergewöhnlich hoch im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Autoren, die dieses Protokoll verwendeten. Unterschiede zwischen dieser Studie und der von anderen Autoren durchgeführten Studien sind die Verwendung unterschiedlicher Einstreu und die hier durchgeführte wöchentliche Rasur der Applikationsstelle der Mäuse, im Gegensatz zur Rasur nur zu Beginn der Studie in anderen Studien. Zudem werden mögliche Unterschiede in den Kriterien, die von Studienpathologen zur Beurteilung von Tumoren verwendet wurden, diskutiert. Es wird auch vermutet, dass die Tiere in der hier beschriebenen Studie einen ungewöhnlich hohen Hintergrund initiiertter Zellen hatten. Da eine Kontrollgruppe, die nur mit dem Hauttumorpromotor TPA behandelt wurde, nicht in diese Studie einbezogen wurde, ist es nicht möglich, die Ursache für die in der mit DMBA-TPA behandelten Gruppe beobachtete hohe Reaktion zu bewerten. Die Ergebnisse werden daher angesichts des Fehlens einer TPA-Kontrolle und

der gegensätzlichen Ergebnisse anderer Publikationen, die ebenfalls das Standard-DMBA-TPA-Protokoll verwendeten, als nicht interpretierbar angesehen (ECHA 2020; Kraus et al. 1995).

Gruppen weiblicher SEN-Mäuse im Alter von fünf bis sieben Wochen erhielten einmal 10 nmol DMBA auf die rasierte Rückenhaut. Eine zweimal wöchentlich durchgeführte Applikation von 1 µg TPA wurde zwei Wochen später begonnen und 20 Wochen lang fortgesetzt. Ab der 21. Woche erhielt eine Gruppe von 21 Mäusen mit Papillomen weiterhin 1 µg TPA, während eine andere Gruppe von 20 Mäusen mit Papillomen zweimal wöchentlich mit 20 mg Dibenzoylperoxid behandelt wurde. Alle Lösungen wurden in 0,2 ml Aceton aufgetragen und die Expositionen wurden nach der 40. Woche beendet. In der 21. bis 40. Woche traten bei den mit Dibenzoylperoxid behandelten Tieren keine neuen Tumoren auf. Am Ende des Versuchs betrug der Anteil der Mäuse mit Hautkarzinomen in der mit Dibenzoylperoxid behandelten Gruppe 70 %, verglichen mit 38 % in der mit TPA behandelten Gruppe. Die kumulative Anzahl der Karzinome war mit Dibenzoylperoxid 3,25-fach so hoch. Alle am Ende des Versuchs vorhandenen Hauttumoren wurden histologisch untersucht. Während in der TPA-Gruppe keine Keratoakanthome identifiziert wurden, wurden in der Dibenzoylperoxid-Gruppe 17 Keratoakanthome gefunden. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Dibenzoylperoxid die Entwicklung von gutartigen zu bösartigen Tumoren verstärkt (O'Connell et al. 1986).

In einer ähnlich konzipierten Studie wurde jedoch festgestellt, dass Dibenzoylperoxid die Progression von Papillomen zu Plattenepithelkarzinomen bei SEN-Mäusen nicht verstärkte. In dieser Untersuchung wurde ein dreiphasiges Behandlungsprotokoll verwendet, um zu prüfen, ob Dibenzoylperoxid die Entwicklung bereits bestehender Papillome zu Plattenepithelkarzinomen induziert. In Phase I wurden Mäuse mit 0,5 µg DMBA initiiert. In Phase II wurde eine 15-wöchige Promotion durch zweimal wöchentliche Auftragung von 1 oder 2 µg TPA angeschlossen. In Phase III wurden die Mäuse für weitere 45 Wochen mit Aceton, TPA (1 oder 2 µg) oder Dibenzoylperoxid (20 mg) behandelt. Die mittlere Anzahl von Papillomen pro Maus war für alle Gruppen sehr ähnlich, ebenso die Inzidenz von Karzinomen und die mittlere Anzahl von Karzinomen pro Maus. Dibenzoylperoxid führte demnach bei diesen Versuchsbedingungen nicht zu einer verstärkten Bildung von Plattenepithelkarzinomen aus Papillomen (Battalora et al. 1996).

Drei Gruppen von 16 männlichen und 16 weiblichen hr/hr-Oslo-Mäusen erhielten in einer Untersuchung aus den 1980er Jahren eine einzelne topische Gabe von 51,2 µg DMBA in 100 µl Aceton. Eine der Gruppen erhielt danach zweimal wöchentlich bis zu 60 oder 61 Wochen lang Panoxyl, ein Gel, das in die Haut eingerieben wurde (k. A. zur Menge) und 5 % Dibenzoylperoxid zur Behandlung von Akne enthielt. Eine zweite Gruppe wurde ähnlich exponiert, jedoch mit Gel, das kein Dibenzoylperoxid enthielt, die dritte Gruppe erhielt nur DMBA und die vierte Gruppe nur Panoxyl. Die Gesamtzahl der Hauttumoren in jeder Gruppe von Mäusen betrug: DMBA allein 22/32 (18 Papillome, 4 Plattenepithelkarzinome); Panoxyl-Gel allein 2/32 (2 Plattenepithelkarzinome); DMBA und Panoxyl-Gel 51/30 (48 Papillome, 3 Plattenepithelkarzinome); DMBA und Dibenzoylperoxid-freies Gel 31/32 (31 Papillome). Gel mit sowie ohne Dibenzoylperoxid erhöhte in beiden Fällen die Inzidenz der durch DMBA induzierten Papillome (Iversen 1986).

Hamster

Männliche Syrische Hamster (k. A. zum Alter) wurden in fünf Gruppen mit jeweils 20 Tieren aufgeteilt und in einer Untersuchung aus den 1980er Jahren wie folgt behandelt (Tabelle 7):

Tab. 7 Expositionsguppen der Promotionsstudie an Hamstern (Schweizer et al. 1987)

Gruppe	Behandlung
1	1 ml Aceton, dreimal pro Woche auf den rasierten Rückenbereich
2	10 mg DMBA/kg KG, einmal in Sesamöl mittels Schlundsonde
3	160 mg Dibenzoylperoxid in 1 ml Aceton, dreimal pro Woche auf die rasierte Rückenhaut
4	wie Gruppe 2, nach einer Woche 80 mg Dibenzoylperoxid in 1 ml Aceton, dreimal pro Woche auf die rasierte Rückenhaut
5	wie Gruppe 2, aber 160 mg Dibenzoylperoxid

Nach 16 Monaten wurden alle überlebenden Hamster getötet. Eine 25%ige Überlebensrate war in Gruppe 1 nach 442 Tagen erreicht, in Gruppe 2 nach 376 Tagen, Gruppe 3 nach 427 Tagen, Gruppe 4 nach 342 Tagen und Gruppe 5 nach 407 Tagen. Die Anzahl der melanotischen Foci pro Hamster (arithmetische Mittel und 95%-KI) betrug: Gruppe 2: 6,3 (3,6–9,0); Gruppe 4: 17,4 (13,2–21,6); Gruppe 5: 26,9 (22,5–31,2). Die entsprechende Anzahl melanotischer Tumoren pro Hamster waren: Gruppe 2: 0,6 (0,2–1,0); Gruppe 4: 2,2 (1,3–3,1); Gruppe 5: 2,9 (2,0–3,7). Dibenzoylperoxid hatte demnach eine dosisabhängige tumorpromovierende Wirkung für melanotische Hauttumoren beim Syrischen Hamster nach oraler DMBA-Vorbehandlung (Schweizer et al. 1987).

In einer Studie aus den 1980er Jahren wurde eine Dosis von 0,1% DMBA in Öl dreimal wöchentlich, zehn Wochen lang Hamstern in die Backentaschen eingebracht und führte dort bis zu 25 Wochen nach Beginn des Experiments nicht zu Karzinomen. Wenn jedoch nach der DMBA-Gabe und sechs Wochen Behandlungspause weitere sechs Wochen lang eine Behandlung der Backentaschen mit 40%igem Dibenzoylperoxid folgte, entwickelten sich schnell Karzinome, was auf eine tumorpromovierende Wirkung von Dibenzoylperoxid hinweist. Sowohl Dibenzoylperoxid alleine als auch das Lösungsmittel Aceton waren nicht kanzerogen (Odukoya und Shklar 1984).

5.7.1.6 Fazit

Dibenzoylperoxid weist in zahlreichen Kurzzeitstudien mit dermalen und subkutaner Gabe keine kanzerogene Wirkung auf. Die einzigen positiven Ergebnisse einer Studie von Kurokawa et al. (1984) sind als fraglich zu bewerten.

In einem Zelltransformationstest mit SHE-Zellen wurde durch Behandlung mit Dibenzoylperoxid keine erhöhte Anzahl transformierter Kolonien beobachtet.

Dibenzoylperoxid zeigt in zwei dermalen Mausstudien keine initiiierende Wirkung, aber tumorpromovierende Eigenschaften in verschiedenen dermalen Maus- und Hamstermodellen.

5.7.2 Langzeitstudien

5.7.2.1 Oral

In einer Studie aus dem Jahr 1964 wurde Ratten und Mäusen (k. A. zum Stamm) 120 bzw. 80 Wochen lang ein Pulver mit 18% Dibenzoylperoxid (k. A. zur weiteren Zusammensetzung), welches kommerziell zur Bleichung von Mehl eingesetzt wurde, mit dem Futter verabreicht. Es wurden jeweils 25 Tiere pro Geschlecht und Dosisgruppe eingesetzt. Die Gruppen erhielten 0 bzw. das 10-, 100- oder 1000-Fache der durchschnittlichen täglichen Aufnahme für den Menschen, was nach Kraus et al. (1995) 0, 28, 280 und 2800 mg Dibenzoylperoxid/kg Futter entsprach. Nach dem Vorgehen der Kommission errechnen sich Dosen von ca. 1,4; 14 und 140 mg/kg KG und Tag für Ratten und 4,2; 42 und 420 mg/kg KG und Tag für Mäuse (Umrechnungsfaktor 0,05 bzw. 0,15 (chronisch) für Ratten bzw. Mäuse nach EFSA (2012)). Die Körpergewichte der männlichen und weiblichen Tiere, die 280 oder 2800 mg Dibenzoylperoxid/kg Futter erhielten, waren reduziert. Nach Angaben der Autoren verminderte die Zugabe der Testsubstanz bei den höchsten Dosierungen die Nährstoffe im Futter. Die Mortalität bei den Ratten (k. A. zur Dosisgruppe) war statistisch signifikant erhöht, verglichen mit der Kontrolle. Es traten in keiner der Gruppen erhöhte Tumorzinzenzen auf (Sharratt et al. 1964). Die Studie ist limitiert in ihrer Ausführung und Beschreibung. Sie kann aufgrund der Abweichungen von den Vorgaben derzeitiger Prüfrichtlinien und der speziellen Fütterung (Nährstoffmangel durch Verfütterung eines Pulvers, welches zur Mehlebleiche verwendet wurde) nur eingeschränkt in die Bewertung einfließen.

5.7.2.2 Dermal

Das kanzerogene Potenzial von Dibenzoylperoxid-Gel wurde nach täglicher, 104 Wochen langer topischer Anwendung auf die rasierte Rückenhaul von Ratten in einer nach GLP-Richtlinien durchgeführten Studie untersucht. Jeweils zehn männliche und weibliche CDF® (F-344) CR1BR-Ratten erhielten Dibenzoylperoxid in Carbopol®-Gel in Konzentrationen von 1,67; 5,0 oder 15% (5, 15 bzw. 45 mg/Ratte/Tag) einmal täglich auf eine Fläche von ca. 3,5 × 5 cm² aufgetragen. Die Kontrolltiere erhielten 0,3 ml des Carbopol®-Gels. Die Behandlung hatte keine Auswirkungen auf Überleben,

Körpergewichte, Futtermittelverbrauch, klinische Beobachtungen, Befunde an der Applikationsstelle, makroskopische Befunde und Organgewichtsänderungen in der Zwischenuntersuchung sowie makroskopische Befunde am Ende der Studie. Die histopathologische Untersuchung ergab behandlungsbedingte Befunde sowohl bei der Zwischen-, als auch der abschließenden Untersuchung und an der Applikationsstelle. Diese waren Hyperkeratose, Akanthose, Talgdrüsen-Hyperplasie und chronische subepidermale Entzündungen bei allen mit Dibenzoylperoxid behandelten Tieren und waren meist von einem minimalen bis leichten Schweregrad. Die Effekte nahmen zwischen der 52. und 104. Woche nur geringfügig zu. In der Nachbeobachtungsgruppe (52 Wochen 15 % Dibenzoylperoxid, gefolgt von 52 Wochen Vehikel) trat eine Hyperkeratose verglichen mit der Vehikel- oder vollständig unbehandelten Kontrollgruppe ungefähr doppelt so häufig auf, jedoch weniger als halb so oft verglichen mit den 104 Wochen lang mit Dibenzoylperoxid behandelten Tieren. Die Akanthose war in der Nachbeobachtungsgruppe im Vergleich zu den Kontrollen nicht merklich erhöht und die Talgdrüsen-Hyperplasie nur fraglich vorhanden. Unter den Studienbedingungen traten keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Dibenzoylperoxid auf (CHPA 2001). Die Akanthose ist eine Reaktion auf die chronische Entzündung.

Es liegt eine nach gleichem Studiendesign und ebenfalls nach GLP-Richtlinien durchgeführte Untersuchung an männlichen und weiblichen B6C3F1/CR1BR-Mäusen vor, denen 104 Wochen lang Dibenzoylperoxid in 0,1 ml Carbopol®-Gel topisch auf die rasierte Rückenhaut aufgebracht wurde. Die eingesetzten Konzentrationen betragen 1, 5 und 25/15 % Dibenzoylperoxid (1, 5 und 25/15 mg/Tier und Tag). Aufgrund der Bildung von Ulcera an der Applikationsstelle nach Behandlung mit 25 % Dibenzoylperoxid wurde die Konzentration zu Beginn der 57. Woche auf 15 % gesenkt. Da keine Besserung eintrat, wurden die Tiere dieser Gruppe die letzten 13 Wochen nur noch mit dem Vehikel (Gel) behandelt. Mit Ausnahme der Ulcera an der Applikationsstelle traten keine weiteren behandlungsbedingten Befunde bei den klinischen Beobachtungen, Überlebensraten, Körpergewichten oder dem Futterverbrauch auf. In der Zwischenuntersuchung (53. Woche) traten Hyperkeratose (1, 5 und 25 % Dibenzoylperoxid), subepidermale subakute Entzündungen (5 und 25 %) und Talgdrüsen-Hyperplasie (männliche Tiere bei 5 und 25 %; weibliche Tiere ab 1 %) an der Applikationsstelle auf. Diese Wirkungen waren konzentrationsabhängig bezüglich Inzidenz und Schweregrad. Ähnliche Befunde traten am Ende der Studie nach 105–106 Wochen auf, jedoch gibt es keine Daten für die höchste Behandlungsgruppe. Unter diesen Studienbedingungen gab es keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung durch Dibenzoylperoxid (CHPA 2001).

Eine Gruppe von 30 männlichen, acht Wochen alten ICR/Ha-Mäusen erhielt lebenslang dreimal wöchentlich dermale Applikationen von ungefähr 100 mg Dibenzoylperoxid (k. A. zur Reinheit) gelöst in 5 % Benzol auf die rasierte Rückenhaut. Die mittlere Überlebenszeit betrug 292 Tage und eine Maus entwickelte ein Hautpapillom. Insgesamt wurden 150 Mäuse (von vier verschiedenen Kontrollgruppen) mit Benzol allein behandelt. Hier betrug die mittlere Überlebenszeit 262–412 Tage und es wurden elf Hauttumoren einschließlich eines Karzinoms beobachtet (van Duuren et al. 1963).

In zwei weiteren älteren Studien an Swiss-Mäusen, die 80 Wochen lang, zweimal wöchentlich dermale Applikationen von 0,5 % Dibenzoylperoxid (k. A. zur Reinheit) in Aceton oder ca. 50 mg einer 50%igen Dibenzoylperoxid-Suspension (k. A. zur Reinheit) in Mehlpaste erhielten, wurden keine Hauttumoren beobachtet (Saffiotti und Shubik 1963; Sharratt et al. 1964). Es fehlen in beiden Studien Daten zu den Überlebenszeiten der Tiere.

5.7.2.3 Fazit

Eine 120- bzw. 80-wöchige Studie an Ratten und Mäusen aus dem Jahr 1964 mit Dosierungen von bis zu etwa 2800 mg Dibenzoylperoxid/kg Futter ergab keinen Hinweis auf eine erhöhte Tumorzinzidenz (Sharratt et al. 1964). Die Studie ist limitiert in ihrer Ausführung und Beschreibung. Sie kann aufgrund der Abweichungen von den Vorgaben derzeitiger Prüfrichtlinien und der speziellen Fütterung (Nährstoffmangel durch Verfütterung eines Pulvers, welches zur Mehlebleiche verwendet wurde) nur eingeschränkt in die Bewertung einfließen.

Zwei dermale Kanzerogenitätsstudien nach GLP-Richtlinien an der Ratte bzw. der Maus sowie die weiteren älteren, unzureichend berichteten dermalen Kanzerogenitätsstudien an Mäusen geben keinen Hinweis auf ein kanzerogenes Potenzial von Dibenzoylperoxid (CHPA 2001).

6 Bewertung

Kritischer Effekt ist die Reizwirkung am Auge. An der Haut von Mäusen und Hamstern wirkt Dibenzoylperoxid tumorpromovierend.

MAK-Wert. Dibenzoylperoxid wirkt an der Haut von Kaninchen nach vierstündiger Exposition nicht reizend und nach 24-stündiger Exposition leicht reizend. Am Kaninchenauge zeigt sich eine deutliche Reizwirkung.

Studien zur wiederholten inhalativen Aufnahme liegen nicht vor. In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 408 (90-Tage-Studie) an Han-Wistar-Ratten treten ab 300 mg/kg KG und Tag hämatologische und klinisch-chemische Effekte auf. Der NOAEL wird daher bei 100 mg/kg KG und Tag gesehen.

Der NOAEL für die Effekte auf den antioxidativen Status der Leber von Mäusen nach 42-tägiger Gabe mit der Schlundsonde beträgt 100 mg/kg KG und Tag. Weitere Organe wurden in dieser Studie nicht untersucht.

Zur toxikokinetischen Übertragung der NOAEL von 100 und 100 mg/kg KG und Tag bei der Ratte bzw. der Maus in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), die dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte bzw. der Maus und dem Menschen entsprechenden speziesspezifischen Korrekturwerte (1:4; 1:7), die angenommene orale Resorption (100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnen sich entsprechende Konzentrationen von 245 bzw. 140 mg/m³. Ausgehend von 140 mg/m³ resultiert mit Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1:2) und der Berücksichtigung einer möglichen Wirkungsverstärkung nach chronischer Exposition (1:4, weil Studiendauer zwischen subakut und subchronisch) eine Konzentration von 17,5 mg/m³ E für den Schutz vor systemischen Effekten.

Dibenzoylperoxid ist jedoch am Auge deutlich reizend, so dass zur Ableitung eines MAK-Werts eine Inhalationsstudie erforderlich wäre. Da diese fehlt, werden Daten der Benzoesäure, dem Hydrolyseprodukt von Dibenzoylperoxid, herangezogen.

Aus einem Molekül Dibenzoylperoxid entstehen bei Hydrolyse zwei Moleküle Benzoesäure. Benzoesäure ist aber mit irreversiblen Corneaschäden am Kaninchenauge (BUA 1995; ECHA 2011; Hartwig und MAK Commission 2017; Monsanto Company 1992 a, b) deutlich reizender als Dibenzoylperoxid (siehe Abschnitt 5.3.2), zudem beträgt die Hydrolyse-Halbwertszeit von Dibenzoylperoxid 5,2 Stunden bei pH-Wert 7 (OECD 2002). Auch dermale Studien (Wepierre et al. 1986; siehe Abschnitt 3.2) zeigen, dass Dibenzoylperoxid nur langsam zu Benzoesäure umgewandelt wird. Die geringere Reizwirkung von Dibenzoylperoxid wird nachfolgend rechnerisch durch die Annahme berücksichtigt, dass nur die Hälfte des Dibenzoylperoxids zu Benzoesäure hydrolysiert.

MAK-Wert für die E-Fraktion

Daher wird in Analogie zum MAK-Wert der Benzoesäure (Hartwig und MAK Commission 2023) von 2 mg/m³ E für Dibenzoylperoxid ein MAK-Wert von 4 mg/m³ E festgelegt.

MAK-Wert für die A-Fraktion

Zielorgan der Benzoesäure ist die Lunge, daher wird für Dibenzoylperoxid auch ein MAK-Wert für die A-Fraktion festgelegt. Auf Basis der zuvor genannten Annahmen wird aus dem MAK-Wert für die A-Fraktion der Benzoesäure von 0,5 mg/m³ A (Hartwig und MAK Commission 2017) ein MAK-Wert für die A-Fraktion von Dibenzoylperoxid von 1 mg/m³ A festgesetzt.

Spitzenbegrenzung.

E-Fraktion

Wegen der unmittelbar einsetzenden Reizwirkung am Auge und dem oberen Atemtrakt wird für die E-Fraktion die Kurzzeitwert-Kategorie I festgesetzt. Die Spitzenbegrenzung erfolgt in Analogie zu Benzoesäure (Hartwig und MAK Commission 2023) mit Überschreitungsfaktor 2.

A-Fraktion

Die Spitzenbegrenzung erfolgt in Analogie zu Benzoesäure (Hartwig und MAK Commission 2017) mit Einstufung in Kurzzeitwert-Kategorie II mit Überschreitungsfaktor 4.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 an Sprague-Dawley-Ratten kam es bei der höchsten Dosis von 1000 mg Dibenzoylperoxid/kg KG und Tag, verabreicht per Schlundsonde, zu Wachstumsverzögerungen der Feten in Form von erniedrigtem Körpergewicht und unvollständigen Ossifikationen. Teratogenität trat nicht auf. Die Muttertiere wiesen bei dieser Dosis eine geringere Körpergewichtszunahme und eine verringerte Futteraufnahme auf. Der NOAEL für Maternaltoxizität liegt bei 300 mg/kg KG und Tag und der NOAEL für Entwicklungstoxizität bei 100 mg/kg KG und Tag (CiToxLab 2014 a), da unvollständige Ossifikationen ab 300 mg/kg KG und Tag auftreten. In der Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 mit Screening auf Reproduktions-/Entwicklungstoxizität an Sprague-Dawley-Ratten wurden bei der höchsten Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag, verabreicht per Schlundsonde, erniedrigte Körpergewichte der Nachkommen am 3. Postnataltag bei gleichzeitiger Maternaltoxizität (erhöhtes Nierengewicht, geringfügige histologische Effekte am Uterus) festgestellt. Der NOAEL für perinatale Entwicklungstoxizität und Maternaltoxizität lag bei 500 mg/kg KG und Tag (Song et al. 2003).

Zur toxikokinetischen Übertragung der NOAEL für pränatale und perinatale Entwicklungstoxizität von 100 mg/kg KG und Tag bzw. 500 mg/kg KG und Tag in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5) (bei der Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422), 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 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnen sich Konzentrationen von 175 bzw. 1225 mg/m³, was einem 44- bzw. 306-fachen Abstand zum MAK-Wert von 4 mg/m³ E entspricht. Da der Abstand zum MAK-Wert ausreichend groß ist, keine Teratogenität beobachtet wurde und die induzierten Effekte qualitativ und quantitativ gut zu den durch den Metaboliten Benzoesäure (siehe Hartwig und MAK Commission 2017) ausgelösten Effekten passen, wird Dibenzoylperoxid der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Krebserzeugende Wirkung. Dibenzoylperoxid wirkt tumorpromovierend an der Haut von Mäusen und Hamstern. Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung nach oraler oder dermalen Gabe bei Ratten und Mäusen liegen nicht vor. Auch ist trotz der weitreichenden klinischen, dermalen Verwendung von Dibenzoylperoxid in der Akne-Behandlung kein Fall von substanzbedingtem Hautkrebs beim Menschen beobachtet worden.

Substanzen, die eine tumorpromovierende Wirkung in hohen Konzentrationen bzw. durch eine unspezifische Wirkung auslösen, stuft die Kommission nicht in eine Kategorie für Kanzerogene ein (Schwarz et al. 2015). Für die Nicht-Einstufung spricht zudem das Vorliegen von negativen dermalen Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen sowie die beim Menschen fehlende Assoziation zwischen dem Gebrauch von Dibenzoylperoxid in der Akne-Behandlung über mehrere Jahrzehnte und der Entstehung von Hautkrebs.

Keimzellmutagene Wirkung. In vivo und in vitro verursacht Dibenzoylperoxid erhöhte Spiegel an 8-OxodG, sowie in vitro eine erhöhte Inzidenz an DNA-Strangbrüchen. SCE werden bei zytotoxischen Konzentrationen beobachtet.

Hingegen wirkt Dibenzoylperoxid nicht mutagen in zahlreichen Tests an Bakterien. Ein TK⁺-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen verlief negativ und auch zwei Chromosomenaberrationstests und ein Mikronukleustest wurden insgesamt als negativ bewertet, da die zwei Tests an humanen Lymphozyten einen leichten Anstieg an Aberrationen bzw. Mikronuklei nur bei zytotoxischen Konzentrationen ergaben. Die negativen In-vitro-Ergebnisse bestätigten sich in den In-vivo-Untersuchungen. Ein Mikronukleustest an Mäusen nach OECD-Prüfrichtlinie sowie ein Dominant-Letaltest an Mäusen verliefen negativ. An der Haut von Sencar-Mäusen trat keine erhöhte Induktion von Ha-ras-Mutationen auf. Dibenzoylperoxid wird daher nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Aus einer 2-Jahre-Studie mit Ratten und Mäusen ergeben sich keine Hinweise auf systemisch toxische Effekte als Folge einer täglichen dermalen Applikation von Dibenzoylperoxid-Gelen in Dosierungen von 100 bzw. 833 mg/kg KG und Tag.

Zur Aufnahme von Dibenzoylperoxid über die Haut liegen darüber hinaus Daten aus In-vitro- und In-vivo-Studien vor. Demnach erfolgt beim Übergang der Verbindung von der Hautoberfläche in die systemische Zirkulation eine quantitative Umwandlung in Benzoesäure, die nach Hautresorption unkonjugiert renal ausgeschieden wird. Im Vergleich zu einer direkten Auftragung der mit „H“ markierten Benzoesäure auf die Haut, ergeben sich in den Experimenten mit Dibenzoylperoxid deutlich niedrigere Fluxe (z. B. Humanhaut in vitro: Benzoesäure 13 bis 166 µg/cm² und Stunde, Dibenzoylperoxid 5 µg/cm² und Stunde; Rhesusaffe in vivo: Dibenzoylperoxid 0,075 µg/cm² und Stunde, siehe auch (Hartwig und MAK Commission 2017). Unter Zugrundelegung eines Fluxes von 5 µg/cm² und Stunde errechnet sich unter Standardbedingungen (2000 cm², eine Stunde Exposition) eine Aufnahme von 10 mg Dibenzoylperoxid. Aus der oben abgeleiteten NAEC von 17,5 mg/m³ für die systemische Toxizität lässt sich unter Annahme eines Atemvolumens von 10 m³ in 8 Stunden und 100%iger inhalativer Resorption eine systemisch tolerable Aufnahmemenge von 175 mg ableiten. Durch eine Aufnahme von Dibenzoylperoxid über die Haut ist demnach nur ein vernachlässigbarer Beitrag zur systemischen Toxizität zu erwarten. Die Verbindung wird daher nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Experimentelle Untersuchungen am Tier und mit NAMs liefern Hinweise auf ein sensibilisierendes Potenzial von Dibenzoylperoxid. Beim Menschen hingegen werden allergische Reaktionen auf Dibenzoylperoxid vor allem infolge einer intensiven Exposition bei therapeutischer Anwendung beschrieben. Selbst die mehrmonatige, tägliche und hochdosierte Anwendung im Rahmen einer Akne-Behandlung an der Haut führt nur in Einzelfällen zum Auftreten kontaktallergischer Reaktionen. Die darüber hinaus zahlreichen in der Literatur beschriebenen positiven Epikutantestbefunde sind hinsichtlich der Relevanz und der Genese zumeist nicht näher spezifiziert und zu einem überwiegenden Teil auf eine irritative Wirkung von Dibenzoylperoxid zurückzuführen. Gesicherte Hinweise auf ein erhöhtes Risiko bei einer möglichen beruflichen Exposition liegen nach wie vor nicht vor, daher wird Dibenzoylperoxid weiterhin nicht mit „Sh“ markiert. Es gibt keine Daten zur sensibilisierenden Wirkung an den Atemwegen, daher wird Dibenzoylperoxid weiterhin nicht mit „Sa“ markiert.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (www.dfg.de/mak/interessenkonflikte) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Adelman M, Mohammad TF, Kerr H (2019) Allergic contact dermatitis due to benzyl peroxide from an unlikely source. *J Am Acad Dermatol* 81(4 Suppl 1): AB18. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.105>
- Ashikaga T, Sakaguchi H, Sono S, Kosaka N, Ishikawa M, Nukada Y, Miyazawa M, Ito Y, Nishiyama N, Itagaki H (2010) A comparative evaluation of in vitro skin sensitisation tests: the human cell-line activation test (h-CLAT) versus the local lymph node assay (LLNA). *Altern Lab Anim* 38(4): 275–284. <https://doi.org/10.1177/026119291003800403>
- Asturiol D, Casati S, Worth A (2016) Consensus of classification trees for skin sensitisation hazard prediction. *Toxicol In Vitro* 36: 197–209. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2016.07.014>
- AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.) (2019) AWMF-S3-Leitlinie. Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen und Arzneimitteln. AWMF-Register-Nr.: 013-018. https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-018l_S3_Durchfuehrung-Epikutantest-Kontaktallergene-Arzneimittel_2019-05-abgelaufen.pdf, abgerufen am 23 Jan 2024
- Basketter D, Kimber I (2006) Predictive test for irritants and allergens and their use in quantitative risk assessment. In: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin J-P, Hrsg. *Contact Dermatitis*, 4. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer. S. 179–188. https://doi.org/10.1007/3-540-31301-X_12

- Battalora MSJ, Conti CJ, Aldaz CM, Slaga TJ, Johnston DA, DiGiovanni J (1996) Regression and progression characteristics of papillomas induced by chrysarobin in Sencar mice. *Carcinogenesis* 17(5): 955–960. <https://doi.org/10.1093/carcin/17.5.955>
- Bauer A, Geier J, Elsner P (2002) Type IV allergy in the food processing industry: sensitization profiles in bakers, cooks and butchers. *Contact Dermatitis* 46(4): 228–235. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2002.460408.x>
- Binder RL, Aardema MJ, Thompson ED (1995) Benzoyl peroxide: review of experimental carcinogenesis and human safety data. *Prog Clin Biol Res* 391: 245–294
- Bircher A, Friederich NF, Seelig W, Scherer K (2012) Allergic complications from orthopaedic joint implants: the role of delayed hypersensitivity to benzoyl peroxide in bone cement. *Contact Dermatitis* 66(1): 20–26. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2011.01996.x>
- BUA (Beratergremium für Umweltrelevante Altstoffe der Gesellschaft Deutscher Chemiker), Hrsg (1995) Benzoessäure. BUA-Stoffbericht Nr. 145. Stuttgart: Hirzel
- Bulinckx A, Dachelet C, Leroy A, Goossens A, Tennstedt D, Baeck M (2012) Contact dermatitis to the combination gel of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide (PBO) 2.5%. *Eur J Dermatol* 22(1): 139–140. <https://doi.org/10.1684/ejd.2011.1578>
- Cartwright RA, Hughes BR, Cunliffe WJ (1988) Malignant melanoma, benzoyl peroxide and acne: a pilot epidemiological case-control investigation. *Br J Dermatol* 118(2): 239–242. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1988.tb01780.x>
- Charles River Laboratories (2023) A 90-day study of dibenzoyl peroxide by oral gavage in Wistar Han rats. Test Facility Study No. 20356879, 10 Mrz 2023, 's-Hertogenbosch: Charles River Laboratories, unveröffentlicht
- CHPA (Consumer Healthcare Products Association) (2001) Dermal oncogenicity studies of benzoyl peroxide gels in rats and mice. Final report. Covance Study Number: 6711-100. Rockville, MD: CHPA. <https://www.chpa.org/sites/default/files/media/docs/2020-10/Research-Reports-on-2-Year-Carcinogenicity-Studies-with-Topically-Applied-Benzoyl-Peroxide-Gels-12272001.pdf>, abgerufen am 03 Jan 2022
- CiToxLab (2014 a) Preliminary study of prenatal developmental toxicity by oral route (gavage) in rats. Laboratory report No. 40461 RSR, 10 Apr 2014, Evreux: CiToxLab, unveröffentlicht
- CiToxLab (2014 b) Prenatal developmental toxicity by oral route (gavage) in rats. Laboratory report No. 40462 RSR, 24 Jul 2014, Evreux: CiToxLab, unveröffentlicht
- Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J (2003) Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J* 17(10): 1195–1214. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0752rev>
- Corazza M, Amendolagine G, Musmeci D, Forconi R, Borghi A (2018) Sometimes even Dr Google is wrong: An unusual contact dermatitis caused by benzoyl peroxide. *Contact Dermatitis* 79(6): 380–381. <https://doi.org/10.1111/cod.13086>
- Corsini E, Mitjans M, Galbiati V, Lucchi L, Galli CL, Marinovich M (2009) Use of IL-18 production in a human keratinocyte cell line to discriminate contact sensitizers from irritants and low molecular weight respiratory allergens. *Toxicol In Vitro* 23(5): 789–796. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.04.005>
- Corsini E, Galbiati V, Nikitovic D, Tsatsakis AM (2013) Role of oxidative stress in chemical allergens induced skin cells activation. *Food Chem Toxicol* 61: 74–81. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.02.038>
- Cottrez F, Boitel E, Ourlin J-C, Peiffer J-L, Fabre I, Henaoui I-S, Mari B, Vallauri A, Paquet A, Barbry P, Auriault C, Aeby P, Groux H (2016) SENS-IS, a 3D reconstituted epidermis based model for quantifying chemical sensitization potency: reproducibility and predictivity results from an inter-laboratory study. *Toxicol In Vitro* 32: 248–260. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2016.01.007>
- De Flora S, Camoirano A, Znacchi P, Bennicelli C (1984) Mutagenicity testing with TA97 and TA102 of 30 DNA-damaging compounds, negative with other Salmonella strains. *Mutat Res* 134(2–3): 159–165. [https://doi.org/10.1016/0165-1110\(84\)90009-5](https://doi.org/10.1016/0165-1110(84)90009-5)
- Dejobert Y, Piette F, Thomas P (2002) Contact dermatitis from benzoyl peroxide in dental prostheses. *Contact Dermatitis* 46(3): 177–178. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2002.460312.x>
- Donovan JCH, Kudla I, Holness LD (2007) Hand dermatitis in auto mechanics and machinists. *Dermatitis* 18(3): 143–149
- van Duuren BL, Nelson N, Orris L, Palmes ED, Schmitt FL (1963) Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. *J Natl Cancer Inst* 31(1): 41–55. <https://doi.org/10.1093/jnci/31.1.41>
- Eben R, Dietrich K-A, Nerz C, Schneider S, Schuh A, Banke IJ, Mazoochian F, Thomas P (2010) Kontaktallergieraten gegen Metalle und Knochenzementbestandteile bei Patienten mit Endoprothesenunverträglichkeit. *Dtsch Med Wochenschr* 135(28–29): 1418–1422. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1262426>
- ECHA (European Chemicals Agency) (2011) Benzoic acid (CAS Number 65-85-0) Annex VI report. Proposal for Harmonised Classification and Labelling. Helsinki: ECHA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/a697604e-8b66-4af5-b101-a84530d6b675>, abgerufen am 16 Sep 2014
- ECHA (European Chemicals Agency) (2020) Dibenzoyl peroxide (CAS Number 94-36-0). Registration dossier. Joint submission, first publication 28 Dec 2010, last modification 21 Aug 2020. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15164>, abgerufen am 18 Mrz 2021
- Edwards SA, Gardiner J (2007) Hypersensitivity to benzoyl peroxide in a cemented total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 22(8): 1226–1228. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2006.10.019>

- EFSA Scientific Committee (2012) Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. *EFSA J* 10(3): 2579. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2579>
- Elangasinghe V, Johnston G (2012) Occupational hand dermatitis caused by benzoyl peroxide in transformer coil binding tape. *Contact Dermatitis* 66(5): 293. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2012.02007.x>
- EURL ECVAM (European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing) (2016) U-SENS Test submission template (TST). Brussels: European Commission. Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection. https://web.archive.oecd.org/2016-12-16/423694-Validation-report_USENS.pdf, abgerufen am 13 Jul 2021
- Felton SJ, Orton D, Williams JDL (2013) Benzoyl peroxide in topical acne preparations: an underreported contact allergen? *Dermatitis* 24(3): 146–147. <https://doi.org/10.1097/DER.0b013e31828d02e2>
- Forschner K, Zuberbier T, Worm M (2002) Benzoyl peroxide as a cause of airborne contact dermatitis in an orthopaedic technician. *Contact Dermatitis* 47(4): 241. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2002.470415.x>
- Fröschen FS, Gravius N, Lau J-F, Randau TM, Kaup E, Friedrich MJ, Gravius S (2019) A case series of cementless revision total knee arthroplasty in patients with benzoyl peroxide allergy. *Int Orthop* 43(10): 2323–2331. <https://doi.org/10.1007/s00264-018-4273-4>
- Fujita M, Yamamoto Y, Watanabe S, Sugawara T, Wakabayashi K, Yu T, Horie N, Fujimoto K, Kusakari K, Kurokawa Y, Kawakami T, Kojima K, Kojima H, Ono A, Katsuoka Y, Tanabe H, Yokoyama H, Kasahara T (2019) Cause of and countermeasures for oxidation of the cysteine-derived reagent used in the amino acid derivative reactivity assay. *J Appl Toxicol* 39(2): 191–208. <https://doi.org/10.1002/jat.3707>
- Furrer S, Scherer Hofmeier K, Grize L, Bircher AJ (2018) Metal hypersensitivity in patients with orthopaedic implant complications – A retrospective clinical study. *Contact Dermatitis* 79(2): 91–98. <https://doi.org/10.1111/cod.13032>
- Gebhardt M, Geier J (1996) Evaluation of patch test results with denture material series. *Contact Dermatitis* 34(3): 191–195. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1996.tb02172.x>
- Geier J, Schnuch A (1994) Nachrichten aus dem IVDK. Kontaktallergene bei Dentalberufen. *Derm Beruf Umwelt* 42(6): 253–255
- Geier J, Schubert S (2021) Frequency of skin sensitization to specific substances and in specific occupational groups. *baua:bericht20210122*. Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. <https://doi.org/10.21934/baua:bericht20210122>
- Gibbs S, Corsini E, Spiekstra SW, Galbiati V, Fuchs HW, DeGeorge G, Troese M, Hayden P, Deng W, Roggen E (2013) An epidermal equivalent assay for identification and ranking potency of contact sensitizers. *Toxicol Appl Pharmacol* 272(2): 529–541. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.07.003>
- Gilissen L, Goossens A (2016) Frequency and trends of contact allergy to and iatrogenic contact dermatitis caused by topical drugs over a 25-year period. *Contact Dermatitis* 75(5): 290–302. <https://doi.org/10.1111/cod.12621>
- Gothner M, Özokuyal L, Godau P, Kälicke T, Muhr G, Schildhauer TA, Dudda M (2011) Assoziation zwischen Benzoylperoxidallergie, Vitiligo und Implantation einer zementierten Knieprothese: Ein Zusammenhang? *Orthopade* 40(9): 802–806. <https://doi.org/10.1007/s00132-011-1793-7>
- Greim H, Hrsg (1999) Dibenzoylperoxid. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 28. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb9436d0028>
- Greiner D, Weber J, Kaufmann R, Boehncke W-H (1999) Benzoyl peroxide as a contact allergen in adhesive tape. *Contact Dermatitis* 41(4): 233. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1999.tb06146.x>
- Günther J, Fricke U (2020) Dermatika. In: Schwabe U, Ludwig W-D, Hrsg. *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Berlin, Heidelberg: Springer. S. 487–535. https://doi.org/10.1007/978-3-662-62168-4_23
- Hanausek M, Walaszek Z, Viaje A, LaBate M, Spears E, Farrell D, Henrich R, Tveit A, Walborg EF Jr, Slaga TJ (2004) Exposure of mouse skin to organic peroxides: subchronic effects related to carcinogenic potential. *Carcinogenesis* 25(3): 431–437. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgh022>
- Hartwig A, MAK Commission (2017) Benzoessäure und Alkalibenzoate. MAK Value Documentation in German language. *MAK Collect Occup Health Saf* 2(3): 1268–1334. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6585d0063>
- Hartwig A, MAK Commission (2023) Benzoessäure (einatembare Fraktion). MAK-Begründung, Nachtrag. *MAK Collect Occup Health Saf* 8(2): Doc031. https://doi.org/10.34865/mb6585d8_2ad
- Hasegawa S, Nishimura N (1960) Studies on organic peroxides. V. Decomposition of benzoyl peroxide by iron(II). *Bull Chem Soc Jpn* 33(6): 775–779. <https://doi.org/10.1246/bcsj.33.775>
- HCN (Health Council of the Netherlands) (2012) (Di)benzoyl peroxide – Evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity. No. 2012/24. The Hague: HCN. <https://www.healthcouncil.nl/binaries/healthcouncil/documenten/advisory-reports/2012/11/23/dibenzoyl-peroxide-evaluation-of-the-carcinogenicity-and-genotoxicity/advisory-report-di-benzoyl-peroxide-evaluation-of-the-carcinogenicity-and-genotoxicity.pdf>, abgerufen am 10 Mrz 2021
- Heine G, Schnuch A, Uter W, Worm M (2004) Frequency of contact allergy in German children and adolescents patch tested between 1995 and 2002: results from the Information Network of Departments of Dermatology and the German Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis* 51(3): 111–117. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2004.00411.x>

- Heratizadeh A, Werfel T, Schubert S, Geier J, for the IVDK (2018) Contact sensitization in dental technicians with occupational contact dermatitis. Data of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) 2001–2015. *Contact Dermatitis* 78(4): 266–273. <https://doi.org/10.1111/cod.12943>
- Hernández-Núñez A, Sánchez-Pérez J, Pascual-López M, Aragüés M, García-Díez A (2002) Allergic contact dermatitis from benzoyl peroxide transferred by a loving son. *Contact Dermatitis* 46(5): 302–302. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2002.460512.x>
- Hillen U, Lessmann H, Grabbe S, Geier J (2007) Kontaktsensibilisierungen gegen Bestandteile von Klebstoffen unter Berücksichtigung beruflicher Kontaktsensibilisierungen. *Derm Beruf Umwelt* 55(1): 10–19. <https://doi.org/10.5414/DBP55010>
- Hirota M, Fukui S, Okamoto K, Kurotani S, Imai N, Fujishiro M, Kyotani D, Kato Y, Kasahara T, Fujita M, Toyoda A, Sekiya D, Watanabe S, Seto H, Takenouchi O, Ashikaga T, Miyazawa M (2015) Evaluation of combinations of in vitro sensitization test descriptors for the artificial neural network-based risk assessment model of skin sensitization. *J Appl Toxicol* 35(11): 1333–1347. <https://doi.org/10.1002/jat.3105>
- Hoffmann S, Kleinstreuer N, Alépée N, Allen D, Api AM, Ashikaga T, Clouet E, Cluzel M, Desprez B, Gellatly N, Goebel C, Kern PS, Klaric M, Kühnl J, Lalko JF, Martinozzi-Teissier S, Mewes K, Miyazawa M, Parakhia R, van Vliet E, Zang Q, Petersohn D (2018) Non-animal methods to predict skin sensitization (I): the Cosmetics Europe database. *Crit Rev Toxicol* 48(5): 344–358. <https://doi.org/10.1080/10408444.2018.1429385>
- Hogan DJ, To T, Wilson ER, Miller AB, Robson D, Holfeld K, Lane P (1991) A study of acne treatments as risk factors for skin cancer of the head and neck. *Br J Dermatol* 125(4): 343–348. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1991.tb14169.x>
- Holden C (2014) Allergic contact dermatitis from both benzoyl peroxide and clindamycin. *Contact Dermatitis* 70(Suppl 1): 49. <https://doi.org/10.1111/cod.12261>
- Hueper WC (1964) Cancer induction by polyurethan and polysilicone plastics. *J Natl Cancer Inst* 33(6): 1005–1027. <https://doi.org/10.1093/jnci/33.6.1005>
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1999) Benzoyl peroxide. In: Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Band 71. Lyon: IARC Press. S. 345–358. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/2279/d7e4bccc9e42cec078b965c33b0298cf0a3aff3d.pdf, abgerufen am 08 Mai 2020
- Iijima S, Tsunoda T (2019) Twenty cases of allergic contact dermatitis due to benzoyl peroxide in acne patients in Japan. *J Cutan Immunol Allergy* 2(4): 108–112. <https://doi.org/10.1002/cia2.12069>
- Iversen OH (1986) Carcinogenesis studies with benzoyl peroxide (Panoxyl gel 5%). *J Invest Dermatol* 86(4): 442–448
- Jaworska JS, Natsch A, Ryan C, Strickland J, Ashikaga T, Miyazawa M (2015) Bayesian integrated testing strategy (ITS) for skin sensitization potency assessment: a decision support system for quantitative weight of evidence and adaptive testing strategy. *Arch Toxicol* 89(12): 2355–2383. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1634-2>
- Jia X, Wu Y, Liu P (2011) Effects of flour bleaching agent on mice liver antioxidant status and ATPases. *Environ Toxicol Pharmacol* 31(3): 479–484. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2011.03.009>
- Kiec-Swierczyńska M, Krecisz B (2002) Allergic contact dermatitis in dentists and dental nurses. *Exog Dermatol* 1(1): 27–31. <https://doi.org/10.1159/000047988>
- Kim C, Craiglow BG, Watsky KL, Antaya RJ (2015) Allergic contact dermatitis to benzoyl peroxide resembling impetigo. *Pediatr Dermatol* 32(4): e161–e162. <https://doi.org/10.1111/pde.12585>
- Kimura Y, Fujimura C, Ito Y, Takahashi T, Nakajima Y, Ohmiya Y, Aiba S (2015) Optimization of the IL-8 Luc assay as an in vitro test for skin sensitization. *Toxicol In Vitro* 29(7): 1816–1830. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.07.006>
- Kleinstreuer NC, Hoffmann S, Alépée N, Allen D, Ashikaga T, Casey W, Clouet E, Cluzel M, Desprez B, Gellatly N, Göbel C, Kern PS, Klaric M, Kühnl J, Martinozzi-Teissier S, Mewes K, Miyazawa M, Strickland J, van Vliet E, Zang Q, Petersohn D (2018) Non-animal methods to predict skin sensitization (II): an assessment of defined approaches. *Crit Rev Toxicol* 48(5): 359–374. <https://doi.org/10.1080/10408444.2018.1429386>
- Kolle SN, Mathea M, Natsch A, Landsiedel R (2021) Assessing experimental uncertainty in defined approaches: borderline ranges for in chemico and in vitro skin sensitization methods determined from ring trial data. *Appl In Vitro Toxicol* 7(3): 102–111. <https://doi.org/10.1089/aivt.2021.0003>
- Kraus AL, Munro IC, Orr JC, Binder RL, LeBoeuf RA, Williams GM (1995) Benzoyl peroxide: an integrated human safety assessment for carcinogenicity. *Regul Toxicol Pharmacol* 21(1): 87–107. <https://doi.org/10.1006/rtph.1995.1014>
- Kurokawa Y, Takamura N, Matsushima Y, Imazawa T, Hayashi Y (1984) Studies on the promoting and complete carcinogenic activities of some oxidizing chemicals in skin carcinogenesis. *Cancer Lett* 24(3): 299–304. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(84\)90026-0](https://doi.org/10.1016/0304-3835(84)90026-0)
- Li Y, Pan D, Liu J, Kern PS, Gerberick GF, Hopfinger AJ, Tseng YJ (2007) Categorical QSAR models for skin sensitization based upon local lymph node assay classification measures Part 2: 4D-fingerprint three-state and two-2-state logistic regression models. *Toxicol Sci* 99(2): 532–544. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm185>
- Liu J, Kern PS, Gerberick GF, Santos-Filho OA, Esposito EX, Hopfinger AJ, Tseng YJ (2008) Categorical QSAR models for skin sensitization based on local lymph node assay measures and both ground and excited state 4D-fingerprint descriptors. *J Comput Aided Mol Des* 22(6–7): 345–366. <https://doi.org/10.1007/s10822-008-9190-y>

- Löffler H, Becker D, Brasch J, Geier J, For The German Contact Dermatitis Research Group (DKG) (2005) Simultaneous sodium lauryl sulphate testing improves the diagnostic validity of allergic patch tests. Results from a prospective multicentre study of the German Contact Dermatitis Research Group (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe, DKG). *Br J Dermatol* 152(4): 709–719. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06465.x>
- Lyapina MG, Krasteva A, Dencheva M, Tzekova M, Nikolov G, Yaneva-Deliverska M, Kisselova-Yaneva A (2017) Pilot study of contact sensitization to rubber allergens and bisphenol A amongst dental students. *Int J Occup Med Environ Health* 30(3): 397–405. <https://doi.org/10.13075/ijomh.1896.00949>
- Mancuso M, Pazzaglia S, Tanori M, Rebessi S, Di Majo V, Covelli V, Saran A (2004) Only a subset of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-promoted mouse skin papillomas are promotable by benzoyl peroxide. *Mutat Res* 548(1–2): 35–45. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2003.12.017>
- McKim JM Jr, Keller DJ 3rd, Gorski JR (2012) An in vitro method for detecting chemical sensitization using human reconstructed skin models and its applicability to cosmetic, pharmaceutical, and medical device safety testing. *Cutan Ocul Toxicol* 31(4): 292–305. <https://doi.org/10.3109/15569527.2012.667031>
- Meding B, Wrangsjö K, Brisman J, Järvholm B (2003) Hand eczema in 45 bakers – a clinical study. *Contact Dermatitis* 48(1): 7–11. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2003.480102.x>
- Mehling A, Adriaens E, Casati S, Hubsch B, Irizar A, Klaric M, Letasiova S, Manou I, Müller BP, Roggen E, van Vliet E, Basketter D (2019) In vitro RHE skin sensitisation assays: applicability to challenging substances. *Regul Toxicol Pharmacol* 108: 104473. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104473>
- Minamoto K, Nagano M, Inaoka T, Futatsuka M (2002) Occupational dermatoses among fibreglass-reinforced plastics factory workers. *Contact Dermatitis* 46(6): 339–347. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2002.460604.x>
- Minciullo PL, Patafi M, Giannetto L, Ferlazzo B, Trombetta D, Saija A, Gangemi S (2006) Allergic contact angioedema to benzoyl peroxide. *J Clin Pharm Ther* 31(4): 385–387. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2006.00738.x>
- Monsanto Company (1992 a) Initial submission: letter from Monsanto Co to USEPA regarding benzoic acid with attachments and cover letter dated 072392. NTIS/OTS0538627. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0538627.xhtml>, abgerufen am 13 Dez 2021
- Monsanto Company (1992 b) Initial submission: primary eye irritation of benzoic acid to rabbits with cover letter dated 082892. NTIS/OTS0546102. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0546102.xhtml>, abgerufen am 13 Dez 2021
- Morsches B, Holzmann H (1982) Untersuchungen zur perkutanen Resorption von Benzoylperoxid. *Arzneimittelforschung* 32(3): 298–300
- Na M, O'Brien D, Gerberick GF, Kern PS, Lavelle M, Lee I, Parakhia R, Ryan C, Api AM (2022) Benchmarking performance of SENS-IS assay against weight of evidence skin sensitization potency categories. *Regul Toxicol Pharmacol* 130: 105128. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2022.105128>
- Nacht S, Yeung D, Beasley JN Jr, Anjo MD, Maibach HI (1981) Benzoyl peroxide: percutaneous penetration and metabolic disposition. *J Am Acad Dermatol* 4(1): 31–37. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(81\)70004-5](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(81)70004-5)
- Nardelli A, Taveirne M, Drieghe J, Carbonez A, Degreef H, Goossens A (2005) The relation between the localization of foot dermatitis and the causative allergens in shoes: a 13-year retrospective study. *Contact Dermatitis* 53(4): 201–206. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2005.00692.x>
- Natsch A, Ryan CA, Foertsch L, Emter R, Jaworska J, Gerberick F, Kern P (2013) A dataset on 145 chemicals tested in alternative assays for skin sensitization undergoing prevalidation. *J Appl Toxicol* 33(11): 1337–1352. <https://doi.org/10.1002/jat.2868>
- Natsch A, Emter R, Gfeller H, Haupt T, Ellis G (2015) Predicting skin sensitizer potency based on in vitro data from KeratinoSens and kinetic peptide binding: global versus domain-based assessment. *Toxicol Sci* 143(2): 319–332. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu229>
- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (1977) Criteria for a recommended standard: occupational exposure to benzoyl peroxide. DHEW (NIOSH) Publication No. 77-166. Washington, DC: NIOSH. https://stacks.cdc.gov/view/cdc/19390/cdc_19390_DS1.pdf, abgerufen am 17 Jun 2021
- NTP (National Toxicology Program) (1996) Comparative initiation/promotion skin paint studies of B6C3F1 mice, Swiss (CD-1) mice, and Sencar mice. TR No. 441. Research Triangle Park, NC: NTP. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr441.pdf, abgerufen am 10 Mrz 2021
- Nukada Y, Ashikaga T, Miyazawa M, Hirota M, Sakaguchi H, Sasa H, Nishiyama N (2012) Prediction of skin sensitization potency of chemicals by human Cell Line Activation Test (h-CLAT) and an attempt at classifying skin sensitization potency. *Toxicol In Vitro* 26(7): 1150–1160. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2012.07.001>
- Ockenfels H-M, Uter W, Lessmann H, Schnuch A, Geier J (2009) Patch testing with benzoyl peroxide: reaction profile and interpretation of positive patch test reactions. *Contact Dermatitis* 61: 209–216. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2009.01603.x>
- O'Connell JF, Klein-Szanto AJ, DiGiovanni DM, Fries JW, Slaga TJ (1986) Enhanced malignant progression of mouse skin tumors by the free-radical generator benzoyl peroxide. *Cancer Res* 46(6): 2863–2865
- Odukoya O, Shklar G (1984) Initiation and promotion in experimental oral carcinogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 58(3): 315–320. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(84\)90060-4](https://doi.org/10.1016/0030-4220(84)90060-4)
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2002) Benzoyl peroxide (CAS No. 94-36-0). OECD SIDS Initial Assessment Report. Paris: OECD. <https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=a4d59d82-ac1c-4b5c-8633-a2730b9ef951>, abgerufen am 15 Mrz 2021

- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2012) The adverse outcome pathway for skin sensitisation initiated by covalent binding to proteins. Paris: OECD. <https://doi.org/10.1787/9789264221444-en>
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2020) Validation study report of the kinetic direct peptide reactivity assay (kDPRA) in Test Guideline 442C. Series on testing and assessment, No. 337. ENV/CBC/MONO(2021)12. Paris: OECD. [https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO\(2021\)12/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO(2021)12/en/pdf), abgerufen am 06 Sep 2021
- Otsubo Y, Nishijo T, Mizumachi H, Saito K, Miyazawa M, Sakaguchi H (2020) Adjustment of a no expected sensitization induction level derived from Bayesian network integrated testing strategy for skin sensitization risk assessment. *J Toxicol Sci* 45(1): 57–67. <https://doi.org/10.2131/jts.45.57>
- Patel D, Belsito DV (2012) The detection of clinically relevant contact allergens with a standard screening tray of 28 allergens. *Contact Dermatitis* 66(3): 154–158. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2011.02022.x>
- Peiler D, Pflug B, Frosch PJ (2000) Deutsche Kontaktallergie-Gruppe. Empfehlungen für die Epikutantestung von Zahntechnikern. *Derm Beruf Umwelt* 48(1): 19–20
- Piroird C, Ovigne J-M, Rousset F, Martinozzi-Teissier S, Gomes C, Cotovio J, Alépée N (2015) The myeloid U937 skin sensitization test (U-SENS) addresses the activation of dendritic cell event in the adverse outcome pathway for skin sensitization. *Toxicol In Vitro* 29(5): 901–916. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.03.009>
- Poirier LA, Miller JA, Miller EC, Sato K (1967) N-Benzoyloxy-N-methyl-4-aminoazobenzene: its carcinogenic activity in the rat and its reactions with proteins and nucleic acids and their constituents in vitro. *Cancer Res* 27(9): 1600–1613
- Powell D, Ahmed S (2010) Soccer shin guard reactions: allergic and irritant reactions. *Dermatitis* 21(3): 162–166
- Reiners JJ Jr, Nesnow S, Slaga TJ (1984) Murine susceptibility to two-stage skin carcinogenesis is influenced by the agent used for promotion. *Carcinogenesis* 5(3): 301–307. <https://doi.org/10.1093/carcin/5.3.301>
- Rivedal E, Mikalsen S-O, Sanner T (2000) Morphological transformation and effect on gap junction intercellular communication in Syrian hamster embryo cells as screening tests for carcinogens devoid of mutagenic activity. *Toxicol In Vitro* 14(2): 185–192. [https://doi.org/10.1016/S0887-2333\(00\)00006-0](https://doi.org/10.1016/S0887-2333(00)00006-0)
- Rojas-Alcayaga G, Carrasco-Labra A, Danús P, Guzmán M-A, Morales-Bozo I, Urzúa B, Ortega-Pinto A (2012) Determination of susceptibility to sensitization to dental materials in atopic and non-atopic patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*: e320–e324. <https://doi.org/10.4317/medoral.17424>
- Saffiotti U, Shubik P (1963) Studies on promoting action in skin carcinogenesis. *Natl Cancer Inst Monogr* 10: 489–507
- Sahut A, Aiache S, Andermann G, Burlet GD, Aiache J-M (1985) Topical and bioavailability of benzoyl peroxide. *Int J Cosmet Sci* 7(2): 61–69. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2494.1985.tb00397.x>
- Saiz AI, Manrique GD, Fritz R (2001) Determination of benzoyl peroxide and benzoic acid levels by HPLC during wheat flour bleaching process. *J Agric Food Chem* 49(1): 98–102. <https://doi.org/10.1021/jf9912304>
- Sakabe H, Fukuda K (1977) An updating report on cancer among benzoyl chloride manufacturing workers. *Ind Health* 15(3–4): 173–174. <https://doi.org/10.2486/indhealth.15.173>
- Saladino AJ, Willey JC, Lechner JF, Grafstrom RC, LaVeck M, Harris CC (1985) Effects of formaldehyde, acetaldehyde, benzoyl peroxide, and hydrogen peroxide on cultured normal human bronchial epithelial cells. *Cancer Res* 45(6): 2522–2526
- Sandre M, Skotnicki-Grant S (2018) A case of a paediatric patient with allergic contact dermatitis to benzoyl peroxide. *J Cutan Med Surg* 22(2): 226–228. <https://doi.org/10.1177/1203475417733462>
- Schäfer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C, Hrsg (2011) *Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit*, 8. Aufl. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH
- Schubert S, Brans R, Reich A, Buhl T, Skudlik C, Schröder-Kraft C, Gina M, Weisshaar E, Mahler V, Dickel H, Schön MP, John SM, Geier J, for the IVDK (2020) Contact sensitization in metalworkers: data from the information network of departments of dermatology (IVDK), 2010–2018. *Contact Dermatitis* 83(6): 487–496. <https://doi.org/10.1111/cod.13686>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.03.014>
- Schweizer J, Loehrke H, Edler L, Goerttler K (1987) Benzoyl peroxide promotes the formation of melanotic tumors in the skin of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-initiated Syrian golden hamsters. *Carcinogenesis* 8(3): 479–482. <https://doi.org/10.1093/carcin/8.3.479>
- Seubert S, Seubert A, Ippen H (1984) Untersuchung zur Penetration von Benzoylperoxid in die Haut. *Hautarzt* 35(9): 455–458
- Sharratt M, Frazer AC, Forbes OC (1964) Study of the biological effects of benzoyl peroxide. *Food Cosmet Toxicol* 2: 527–538. [https://doi.org/10.1016/s0015-6264\(64\)80351-5](https://doi.org/10.1016/s0015-6264(64)80351-5)
- Shmidt E, Farmer SA, Davis MDP (2010) Patch-testing with plastics and glues series allergens. *Dermatitis* 21(5): 269–274.
- Silverson Machines (2023) Dispersion und Hydratation von Carbopol®. <https://www.silverson.de/de/mediathek/applikationsberichte/dispersion-und-hydratation-von-carbopol>, abgerufen am 01 Jun 2023

- Slaga TJ, Klein-Szanto AJP, Triplett LL, Yotti LP, Trosko JE (1981) Skin tumor-promoting activity of benzoyl peroxide, a widely used free radical-generating compound. *Science* 213(4511): 1023–1025. <https://doi.org/10.1126/science.6791284>
- Song S, Kim S-H, Bae H, Kim M, Koo H. J, Park K, Lee S, Park J, Choi E-S, Lee M-S (2003) [Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicities of benzoyl peroxide]. *J Toxicol Public Health* 19(2): 121–131
- Spalding JW, Momma J, Elwell MR, Tennant RW (1993) Chemically induced skin carcinogenesis in a transgenic mouse line (TG-AC) carrying a v-Ha-ras gene. *Carcinogenesis* 14(7): 1335–1341. <https://doi.org/10.1093/carcin/14.7.1335>
- Strickland J, Zang Q, Kleinstreuer N, Paris M, Lehmann DM, Choksi N, Matheson J, Jacobs A, Lowit A, Allen D, Casey W (2016) Integrated decision strategies for skin sensitization hazard. *J Appl Toxicol* 36(9): 1150–1162. <https://doi.org/10.1002/jat.3281>
- Takenouchi O, Fukui S, Okamoto K, Kurotani S, Imai N, Fujishiro M, Kyotani D, Kato Y, Kasahara T, Fujita M, Toyoda A, Sekiya D, Watanabe S, Seto H, Hirota M, Ashikaga T, Miyazawa M (2015) Test battery with the human cell line activation test, direct peptide reactivity assay and DEREK based on a 139 chemical data set for predicting skin sensitizing potential and potency of chemicals. *J Appl Toxicol* 35(11): 1318–1332. <https://doi.org/10.1002/jat.3127>
- Thomas P, Stauner K, Schraml A, Mahler V, Banke JJ, Gollwitzer H, Burgkart R, Prodinge PM, Schneider S, Pritschet M, Mazoochian F, Schopf C, Steinmann A, Summer B (2013) Charakteristika von 200 Patienten mit Verdacht auf Implantatallergie im Vergleich zu 100 beschwerdefreien Endoprothesenträgern. *Orthopäde* 42(8): 607–613. <https://doi.org/10.1007/s00132-012-2038-0>
- Thomas B, Kulichova D, Wolf R, Summer B, Mahler V, Thomas P (2015) High frequency of contact allergy to implant and bone cement components, in particular gentamicin, in cemented arthroplasty with complications: usefulness of late patch test reading. *Contact Dermatitis* 73(6): 343–349. <https://doi.org/10.1111/cod.12465>
- Torgerson RR, Davis MDP, Bruce AJ, Farmer SA, Rogers RS 3rd (2007) Contact allergy in oral disease. *J Am Acad Dermatol* 57(2): 315–321. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.04.017>
- Treudler R, Simon JC (2007) Benzoyl peroxide: is it a relevant bone cement allergen in patients with orthopaedic implants? *Contact Dermatitis* 57(3): 177–180. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2007.01195.x>
- Tsovilis E, Crépey M-N, Jonathan A-M, Ameille J (2005) Occupational contact dermatitis due to a marbler's exposure to benzoyl peroxide. *Contact Dermatitis* 52(2): 117–118. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2005.004981.x>
- Tung RC, Taylor JS (1998) Contact dermatitis from polyvinyl chloride identification bands. *Am J Contact Dermat* 9(4): 234–236. [https://doi.org/10.1016/S1046-199X\(98\)90035-5](https://doi.org/10.1016/S1046-199X(98)90035-5)
- Urbisch D, Mehling A, Guth K, Ramirez T, Honarvar N, Kolle S, Landsiedel R, Jaworska J, Kern PS, Gerberick F, Natsch A, Emter R, Ashikaga T, Miyazawa M, Sakaguchi H (2015) Assessing skin sensitization hazard in mice and men using non-animal test methods. *Regul Toxicol Pharmacol* 71(2): 337–351. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.12.008>
- Wepierre J, Corroller M, Didry JR (1986) Distribution and dissociation of benzoyl peroxide in cutaneous tissue after application on skin in the hairless rat. *Int J Cosmet Sci* 8(3): 97–104. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2494.1986.tb00437.x>
- Widman TJ, Oostman H, Storrs FJ (2008) Allergic contact dermatitis from medical adhesive bandages in patients who report having a reaction to medical bandages. *Dermatitis* 19(1): 32–37
- Yamaguchi T, Yamashita Y (1980) Mutagenicity of hydroperoxides of fatty acids and some hydrocarbons. *Agric Biol Chem* 44(7): 1675–1678. <https://doi.org/10.1080/00021369.1980.10864193>
- Yavuz A, Topaktaş M, İstifli ES (2010) In vitro genotoxic effects of benzoyl peroxide in human peripheral lymphocytes. *Turk J Biol* 34(1): 15–24. <https://doi.org/10.3906/biy-0808-13>
- Yeung D, Nacht S, Bucks D, Maibach HI (1983) Benzoyl peroxide: percutaneous penetration and metabolic disposition. II. Effect of concentration. *J Am Acad Dermatol* 9(6): 920–924. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(83\)70209-4](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(83)70209-4)
- Yoshimura FC, Cunha VES, Hahnstadt RL, Pires MC (2016) Evaluation of dental material series from patients with dental prostheses and suspicion of delayed hypersensitivity. *An Bras Dermatol* 91(2): 141–148. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164116>
- Zaman F, Beezer AE, Mitchell JC, Clarkson Q, Elliot J, Nisbet M, Davis AF (2001) The stability of benzoyl peroxide formulations determined from isothermal microcalorimetric studies. *Int J Pharm* 225(1–2): 135–143. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(01\)00772-4](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(01)00772-4)