

2-Phenoxyethanol¹⁾

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb12299kskd0063

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated 2-phenoxyethanol [122-99-6], considering all toxicity endpoints. Available publications and study reports are described in detail.

In a 14-day inhalation study with rats, critical effects of 2-phenoxyethanol were hyperplasia, degeneration and metaplasia of the respiratory epithelium in the nasal cavity beginning at 246 mg/m³. The NOAEC was 48.2 mg/m³ (8.4 ml/m³). Since 2014, the Commission uses an empirical approach to set maximum concentrations at the workplace (MAK values) for substances with critical effects on the upper respiratory tract or the eyes. Based on this approach, a MAK value of 1 ml/m³ has been derived. The assignment to Peak Limitation Category I, because local effects are critical, and the excursion factor of 2 have been confirmed.

No developmental toxicity was detected in rats (oral) or rabbits (dermal) up to doses of 1000 or 600 mg/kg body weight and day, resp. In an oral two-generation study in mice, the NOAEL for foetotoxicity was about 400 mg/kg body weight and day. The differences between the NOAEL for rats, mice and rabbits scaled to an inhalation concentration at the workplace and the MAK value are considered so large that damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is observed. Therefore, classification in Pregnancy Risk Group C is confirmed.

2-Phenoxyethanol is not regarded to be genotoxic or carcinogenic. Sensitization is not expected based on results of animal studies and experience in humans. Skin contact is not expected to contribute significantly to the systemic toxicity.

Keywords

2-Phenoxyethanol; Ethylenglykolmonophenylether; Glykolmonophenylether; Hydroxybenzolethoxylat; 2-Hydroxyethylphenylether; 1-Hydroxy-2-phenoxyethan; Monophenylglykol; Phenylmonoglykoether; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff; Kühlschmierstoff

Author Information

¹ Vorsitzende 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

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

1) The substance can occur simultaneously as vapour and aerosol.

2-Phenoxyethanol¹⁾

[122-99-6]

Nachtrag 2017

MAK-Wert (2016) **1 ml/m³ (ppm) \triangleq 5,7 mg/m³**
Spitzenbegrenzung (2016) **Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1**

Hautresorption –
Sensibilisierende Wirkung –
Krebserzeugende Wirkung –
Fruchtschädigende Wirkung (1998) **Gruppe C**
Keimzellmutagene Wirkung –

BAT-Wert –

Schmelzpunkt 14°C (NLM 2015 a)
 Siedepunkt bei 1013 hPa 245°C (NLM 2015 a)
 Dichte bei 20°C 1,11 g/cm³ (IFA 2015)
 Dampfdruck 0,01 hPa (bei 25°C NLM 2015 a; bei 20°C ECHA 2015)
 log K_{ow} 1,16 (NLM 2015 a)
 Löslichkeit (20,7°C) 24,2 g/l Wasser (pH 5,5)
 28,6 g/l Wasser (pH 7,0)
 30,1 g/l Wasser (pH 9,0) (ECHA 2015)
1 ml/m³ (ppm) \triangleq 5,733 mg/m³ **1 mg/m³ \triangleq 0,174 ml/m³ (ppm)**

Die Dampfsättigungskonzentration von 2-Phenoxyethanol wird mit 40 mg/m³ (k. A. zur Temperatur) angegeben (BASF AG und The Dow Chemical Company 2007 c).

2-Phenoxyethanol wird als Fixativ für Parfüms und Seifen, zur Konservierung kosmetischer Mittel und als Bestandteil hydraulischer Flüssigkeiten verwendet.

1) Der Stoff kann gleichzeitig als Dampf und Aerosol vorliegen.

Zu 2-Phenoxyethanol liegen eine Begründung aus dem Jahr 1998 und ein Nachtrag zur Spitzenbegrenzung aus dem Jahr 2000 vor.

Da neue Studien vorliegen, darunter auch eine Inhalationsstudie, wird dieser Nachtrag verfasst.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

2-Phenoxyethanol wird durch die Haut und aus dem Magen-Darm-Trakt von Mensch und Tier schnell resorbiert. Die Ausscheidung erfolgt rasch und nahezu quantitativ mit dem Urin in Form des Hauptmetaboliten Phenoxyessigsäure oder seiner Konjugate.

Nach zweiwöchiger inhalativer Exposition von Ratten gegen ein Aerosol von 2-Phenoxyethanol werden ab 246 mg/m³ im Larynx Plattenepithelmetaplasien vom Schweregrad minimal bis leicht, in der Lunge Hypertrophie des respiratorischen Epithels und Hyperplasie der Becherzellen mit minimalem bis leichtem Schweregrad und im respiratorischen Epithel der Nasenhöhle Hyperplasie, Degeneration und Metaplasie sowie Infiltrate inflammatorischer Zellen mit minimalem bis mäßigem Schweregrad beobachtet. In oralen 13-Wochen-Studien treten bei Ratten ab ca. 400 mg/kg KG und Tag verminderte Futtermittelverwertung und Wasseraufnahme, reduzierte Körpergewichtszunahme, erhöhte alkalische Phosphatase, reduzierte Thrombozytenzahl und verlängerte aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit sowie in den Nieren Gruppen erweiterter Tubuli mit basophiler Anfärbbarkeit und chronischer entzündlicher Zellinfiltration auf. Diese Befunde sind in einer neueren Studie bis zur höchsten eingesetzten Dosierung von 697 für männliche bzw. 938 mg/kg KG für weibliche Tiere nicht reproduzierbar. Bei Mäusen sind in einer 13-Wochen-Trinkwasserstudie ab ca. 1178 mg/kg KG und Tag verminderte Wasser- und Futteraufnahme sowie erhöhtes relatives Nierengewicht zu verzeichnen. In 2-Jahre-Trinkwasserstudien an Ratten und Mäusen werden Effekte an den Nieren ab ca. 550 bzw. 1000 mg/kg KG und Tag beobachtet.

In einer 2-Generationenstudie an Mäusen zeigt sich bei 1,25 und 2,5% 2-Phenoxyethanol im Futter (ca. 2000 oder 4000 mg/kg KG) ein fetotoxischer Effekt, der jedoch auf die Maternaltoxizität in Form eines verringerten Körpergewichts bzw. eines deutlich erhöhten Lebergewichts zurückzuführen sein könnte. In Studien an Ratten und Kaninchen mit oraler bzw. dermalen Applikation werden bis zur höchsten eingesetzten Dosis von 1000 bzw. 600 mg/kg KG und Tag keine entwicklungstoxischen Effekte beobachtet.

Es liegen nur vereinzelte Fallberichte über eine vermutete kontaktallergische Reaktion auf 2-Phenoxyethanol vor. In klinisch-epidemiologischen Untersuchungen führt 2-Phenoxyethanol nur sehr selten zu positiven Epikutantest-Befunden. In experimentellen Untersuchungen am Meerschweinchen zeigt 2-Phenoxyethanol keine hautsensibilisierende Wirkung.

Die Reizwirkung von 2-Phenoxyethanol auf die intakte Haut von Kaninchen und Meerschweinchen ist gering, unverdünnt wirkt es am Kaninchenauge stark reizend.

2-Phenoxyethanol ist in den vorliegenden Studien nicht genotoxisch. In 2-Jahre-Trinkwasserstudien an Ratten und Mäusen sind keine signifikant erhöhten Inzidenzen neoplastischer Läsionen aufgetreten.

2 Wirkungsmechanismus

Hierzu liegen weiterhin keine Daten vor.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Angaben zur Resorption nach inhalativer Aufnahme liegen nicht vor.

Nach oraler Aufnahme wird 2-Phenoxyethanol bei Mensch und Ratte schnell und vollständig resorbiert (Begründung 1998).

Es liegt eine neue Untersuchung zur Toxikokinetik von oral verabreichtem 2-Phenoxyethanol an Wistar-Ratten nach OECD-Prüfrichtlinie 417 vor (BASF AG und The Dow Chemical Company 2007 a):

In einem Studienabschnitt erhielten Gruppen von je vier männlichen und weiblichen Ratten mit der Schlundsonde einmalig 30, 100, 300 oder 1000 mg/kg KG für die Untersuchung der Kinetik im Blutplasma. Die Testsubstanz war am Phenylring ^{14}C -markiert. Die Bestimmung der Radioaktivität im Blut und im Plasma erfolgte nach einer Stunde, 2, 4, 8, 24, 48, 72 und 96 Stunden. Maximale Plasmakonzentrationen der Radioaktivität wurden nach ein bis zwei Stunden erreicht. Die initialen Halbwertszeiten wurden mit 1,9 bis 2,9 Stunden bei den männlichen und mit 1,8 bis 4,6 Stunden bei den weiblichen Tieren angegeben. Die terminalen Halbwertszeiten lagen bei 33 bis 54 Stunden für männliche bzw. 28 bis 60 Stunden für weibliche Ratten. Ein ähnlicher zeitlicher Verlauf der Radioaktivität wurde bei beiden Geschlechtern sowohl im Blut als auch im Plasma festgestellt. In den ersten 24 Stunden nach der Dosierung waren die Konzentrationen der Radioaktivität im Blut geringer als im Plasma. Blut/Plasma-Verhältnisse >1 wurden ab 48 Stunden nach der Verabreichung detektiert. Die Erhöhung der Dosis um das 33-Fache auf 1000 mg/kg KG führte zu einer Zunahme der AUC-Werte (Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve) um das 61- bzw. 88-Fache bei männlichen und weiblichen Tieren. Die Autoren sehen dies als Hinweis auf eine Sättigung der Ausscheidung mit zunehmender Dosis, ein Effekt, der von Phenoxyessigsäuren durch Hemmung eines Transporters in der Niere bekannt ist.

In einem weiteren Studienabschnitt zur Untersuchung von Mengenbilanz und Ausscheidung erhielten Gruppen von je vier männlichen und weiblichen Ratten mit der Schlundsonde einmalig 40 oder 400 mg ^{14}C -markiertes 2-Phenoxyethanol/kg KG bzw. 15 Tage lang einmal täglich 400 mg 2-Phenoxyethanol/kg KG (nur letzte Dosis mit ^{14}C -markierter Substanz). Nach der einmaligen Verabreichung wurden bei beiden Dosierungen und allen Tieren im Mittel $>96\%$ der verabreichten Radioaktivität wiedergefunden. In der Ausatemluft fanden sich keine relevanten Anteile

an $^{14}\text{CO}_2$. Bei der hohen Dosierung waren bei männlichen und weiblichen Tieren nach 24 Stunden 90,8 bzw. 86,4%, nach 72 Stunden 93,1 bzw. 90,6% und innerhalb von 168 Stunden 94,1 bzw. 93,4% der Radioaktivität mit dem Urin ausgeschieden. In den Fäzes fanden sich bei männlichen und weiblichen Ratten in der Summe nach 48 Stunden 2,6 bzw. 1,3% und nach 168 Stunden 2,9 bzw. 2,0% der verabreichten Radioaktivität wieder. Nach einmaliger Verabreichung von 40 mg/kg KG waren bei männlichen und weiblichen Tieren nach 24 Stunden 90,5 bzw. 83,3%, nach 72 Stunden 93,0 bzw. 89,3% und innerhalb von 168 Stunden 94,0 bzw. 92,9% der Radioaktivität mit dem Urin ausgeschieden, während mit den Fäzes in Summe nach 48 Stunden 1,9 bzw. 1,3% und nach 168 Stunden 2,2 bzw. 1,9% der verabreichten Radioaktivität ausgeschieden wurden.

Nach wiederholter Gabe von 400 mg/kg KG betrug die Wiederfindung der verabreichten Radioaktivität bei männlichen und weiblichen Ratten 98,6 bzw. 92,3%. Mit dem Urin waren bei männlichen und weiblichen Tieren nach 24 Stunden 92,4 bzw. 82,5%, nach 72 Stunden 95,2 bzw. 86,3% und nach 168 Stunden 96,7 bzw. 88,5% der Radioaktivität ausgeschieden. In den Fäzes fanden sich in Summe nach 48 Stunden 1,23 bzw. 1,19% sowie nach 186 Stunden 1,4 bzw. 1,7% bei männlichen und weiblichen Tieren. Die Ausscheidungscharakteristik war nach wiederholter Gabe im Vergleich zu einmaliger Verabreichung nicht verändert. Insgesamt zeigt der Zeitverlauf der Radioaktivität in Urin und Fäzes eine schnelle Ausscheidung. Der Anteil der Radioaktivität im Urin war nicht dosisabhängig; zudem war die Ausscheidung nicht geschlechtsabhängig. Aus den Ausscheidungsdaten in Urin und Fäzes ergibt sich eine Bioverfügbarkeit von 90 bis 95% bei beiden Dosierungen, d. h. die Substanz wird praktisch vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert.

In einem weiteren Studienabschnitt zur Untersuchung der Verteilung im Gewebe erhielten Gruppen von je drei weiblichen Ratten pro Dosis und Zeitpunkt ^{14}C -markiertes 2-Phenoxyethanol einmalig mit der Schlundsonde in Dosierungen von 40 oder 400 mg/kg KG. Bei der niedrigen Dosis wurden die Tiere nach einer Stunde und nach 2; 3,5 oder 8 Stunden untersucht, bei der hohen Dosis erfolgte dies nach 2; 4,5; 7 oder 14 Stunden. Im Allgemeinen nahm die Konzentration der Radioaktivität im Gewebe parallel zu den Plasmakonzentrationen ab. Die höchsten Konzentrationen fanden sich im Verlauf der Studie bei der hohen Dosierung im Gastrointestinal-Trakt, in den Nieren, im Pankreas, in der Haut und dem Knochenmark. Bei der niedrigen Dosis traten die höchsten Konzentrationen im Gastrointestinal-Trakt, den Nieren, der Leber und der Haut auf. Die geringsten Spiegel fanden sich bei der hohen Dosis in Gehirn, Muskeln und Herz und bei der niedrigen Dosis in Gehirn, Uterus, Muskeln und Knochen.

In einem weiteren Studienabschnitt zur Untersuchung der Ausscheidung mit der Galle erhielten Gruppen von vier männlichen und vier weiblichen Ratten einmalig mit der Schlundsonde 400 mg ^{14}C -markiertes 2-Phenoxyethanol/kg KG. Eine weitere Gruppe von vier weiblichen Tieren erhielt einmalig 40 mg/kg KG mit der Schlundsonde. Die Tiere in diesem Teil der Studie waren Gallengangs-kanüliert. Die Galle sowie Urin und Fäzes wurden in Intervallen von 3 bzw. 24 Stunden gesammelt und die Tiere nach 72 Stunden untersucht. Die Wiederfindung der Radioaktivität lag im Bereich von 81 bis 91%. Nach 72 Stunden fanden sich nur geringe Mengen der Radioaktivität (0–1,1%) im Inhalt von Magen und Darm. Innerhalb von 72 Stunden

betrug die Ausscheidung der verabreichten Radioaktivität mit der Galle 5,6 bzw. 4,6% bei männlichen und weiblichen Tieren der hohen Dosisgruppen. In der niedrigen Dosisgruppe fanden sich 3,4% der verabreichten Radioaktivität innerhalb von 72 Stunden in der Galle wieder. Die Ausscheidung mit der Galle war bei beiden Dosierungen innerhalb der ersten sechs Stunden am höchsten und nahm dann bis zum Versuchsende ab. Aus der Menge der in Galle, Urin und Fäzes ausgeschiedenen Radioaktivität wurde eine Bioverfügbarkeit von 75 bis 98% für beide Dosierungen berechnet (BASF AG und The Dow Chemical Company 2007 a).

Zur dermalen Resorption liegen einige Studien vor, die in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt sind.

Bei den In-vivo-Studien erfolgte nur in einer Studie die Untersuchung an intakter Haut und mit hoher Wiederfindung. Dabei lag bei Ratten die dermale Resorption von 2-Phenoxyethanol in vivo nach 48 Stunden okklusiver Applikation in einer Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Creme bei >85% (Howes 1988). Bei den In-vitro-Studien wurde nur in einer Studie eine hohe Wiederfindung erreicht. Hierbei wurde bei okklusiver Applikation an Rattenhaut nach 4 Stunden eine Resorption von 94% ermittelt (Roper et al. 1997).

In einer Studie zur Wirkung eines epikutan angewendeten Desinfektionsmittels, welches 2% 2-Phenoxyethanol enthält, auf die Wundheilung in vivo wurde auch die dermale Penetration des Wirkstoffes durch die Schweinehaut in vitro untersucht. Dabei wurde für die intakte Schweinehaut ein Permeabilitätskoeffizient von $1,82 \times 10^{-6} \pm 4,70 \times 10^{-7}$ cm/s ermittelt. Nach Schädigung der Schweinehaut durch Tape-Stripping stieg die Permeabilität auf $1,86 \times 10^{-5} \pm 1,86 \times 10^{-6}$ cm/s (Stahl et al. 2010).

3.2 Metabolismus

Hauptmetaboliten bei Mensch und Tier sind Phenoxyessigsäure bzw. deren Konjugate, die fast quantitativ gebildet werden (Begründung 1998).

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 417 wurde der Metabolismus von 2-Phenoxyethanol bei weiblichen Wistar-Ratten nach oraler Verabreichung untersucht. Dazu wurden Urin, Galle und Plasma aus den in Abschnitt 3.1 beschriebenen Teilstudien (BASF AG und The Dow Chemical Company 2007 a) analysiert.

Zur Bestimmung der Metaboliten wurde der gesammelte Urin weiblicher Ratten, die mit der Schlundsonde einmalig 40 oder 400 mg ^{14}C -markiertes 2-Phenoxyethanol/kg KG bzw. 15 Tage lang einmal täglich mit der Schlundsonde 400 mg 2-Phenoxyethanol/kg KG (nur letzte Dosis mit ^{14}C -markierter Substanz) erhalten hatten, untersucht. Dabei wurde 2-Phenoxyessigsäure (M01 in Abbildung 1) als Hauptmetabolit im Urin mit 57 bis 74% der verabreichten Dosis innerhalb von 24 Stunden in allen Dosisgruppen identifiziert. Der glucuronidierte Metabolit (M05 in Abbildung 1) wurde mit 4,8 bis 6,0% der Dosis innerhalb von 24 Stunden bestimmt. Die Summe der Metaboliten M02, M03 und M07 (in Abbildung 1) ergab 8,0 bis 10,3% der Dosis, dabei war M02 mit 85%, bezogen auf die Summe von M02, M03 und M07, der vorherrschende Metabolit. Die Summe der Metaboliten M04 und M08 im Urin (in Abbildung 1) wurde mit 4,7 bis 5,9% der Dosis innerhalb von 24 Stunden

Tab. 1 Studien zur dermalen Resorption von 2-Phenoxyethanol

Spezies, Stamm, Geschlecht, Anzahl pro Gruppe	Dosierung, Fläche, Expositionsdauer	Ergebnis	Anmerkungen	Literatur
in vivo				
Patienten mit Hautproblemen (k. w. A.), 1 ♂, 3 ♀	1,2% in Ö/W-Creme, bis zu 40 g Creme/Tag, 25–90% der Körperoberfläche, 2×täglich, 2 Tage lang, nicht-okklusiv	Resorption 8,5–48% innerhalb 3 Tagen (Bestimmung: Phenoxyessigsäure im Urin)		Howes 1988
Ratte, Colworth Wistar, 4 ♀	100 mg/10 cm ² , in Ö/W- od. W/Ö-Creme, 48 h, okklusiv	Resorption >85%, Wiederfindung gesamt (Urin, Fäzes, Atemluft, Tierkörper, Gewebe und Patches): >90%	¹⁴ C-markiert	Howes 1988
Ratte, Colworth Wistar, 4 ♂, 4 ♀	bis zu 3,66 mg/10 cm ² , 48 h, okklusiv	Resorption bis zu 60%, Wiederfindung gesamt (Urin, Fäzes, Atemluft, Tierkörper, Gewebe und Patches): 65–75%	¹⁴ C-markiert in Ethanol, Verluste durch Verdampfen beim Trocknen der Applikationsstelle	Howes 1988
in vitro				
Humanhaut, k. w. A.	2560 nmol/10 µl, 0,64 cm ² (Durchflusszelle), bis zu 6 h, nicht-okklusiv	nach 6 h 59,3% Resorption, Permeabilitätskoeffizient 13,37×10 ⁻⁴ cm/h	¹⁴ C-markiert in Methanol, Verluste durch Verdampfen, k. A. zur Wiederfindung, Messung Radioaktivität	Roper et al. 1997

Tab. 1 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Geschlecht, Anzahl pro Gruppe	Dosierung, Fläche, Expositionsdauer	Ergebnis	Anmerkungen	Literatur
Rattenhaut, Wistar, ♂	1556 nmol/10 µl, 0,79 cm ² (statische Zelle), 5290 nmol/10 µl, 0,64 cm ² (Durchflusszelle), bis zu 24 h, okklusiv u. nicht-okklusiv	okklusiv: nach 4 h 94% Resorption, Wiederfindung: 102,6%, Flux: 1070 nmol/cm ² /h, Permeabilitätskoeffizient 73,5×10 ⁻⁴ cm/h (statische Zelle); nicht-okklusiv: nach 24 h bis zu 64% Resorption, Wiederfindung: 67,6%, Permeabilitätskoeffizient: 27,2×10 ⁻⁴ cm/h (statische Zelle); nicht-okklusiv: nach 24 h 43% Resorption, Wiederfindung: 51%, Permeabilitätskoeffizient: 17,64×10 ⁻⁴ cm/h (Durchflusszelle)	¹⁴ C-markiert in Methanol, Verluste durch Verdampfen bei nicht-okklusiver Applikation, Messung Radioaktivität	Roper et al. 1997, 1998
Schweinehaut, k. w. A., ♂	0,1% Octenidin u. 2% 2-Phenoxyethanol, 1,13 ml/cm ² , 1,77 cm ² (Franz-Zelle), 28 h, okklusiv	Permeation: 11,3% (intakte Haut) bzw. 43,9% (Stratum corneum durch tape stripping entfernt); max. Flux: 131 µg/cm ² /h (intakte Haut) bzw. 1340 µg/cm ² /h (tape stripping)	k. A. zur Wiederfindung, Messung Substanz per HPLC	Stahl et al. 2010
Rinderhaut, k. w. A.	0,1% Octenidin u. 2% 2-Phenoxyethanol, 1,14 ml/cm ² , 1,77 cm ² (Franz-Zelle), 28 h, okklusiv	max. Flux: 1231 µg/cm ² /h (intakte Haut) bzw. 2211 µg/cm ² /h (tape stripping); Wiederfindung in Rezeptorflüssigkeit: 37 bzw. 43%	Messung Substanz per HPLC	Stahl et al. 2011

Tab. 1 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Geschlecht, Anzahl pro Gruppe	Dosierung, Fläche, Expositionsdauer	Ergebnis	Anmerkungen	Literatur
Hundehaut, k. w. A.	0,1% Octenidin u. 2% 2-Phenoxylethanol, 1,14 ml/cm ² , 1,77 cm ² (Franz-Zelle), 28 h, okklusiv	max. Flux: 392 µg/cm ² /h (intakte Haut); Wiederfindung in Rezeptorflüssigkeit: 39%	Messung Substanz per HPLC	Stahl et al. 2011
Katzenhaut, k. w. A.	0,1% Octenidin u. 2% 2-Phenoxylethanol, 1,14 ml/cm ² , 1,77 cm ² (Franz-Zelle), 28 h, okklusiv	max. Flux: 580 µg/cm ² /h (intakte Haut); Wiederfindung in Rezeptorflüssigkeit: 35%	Messung Substanz per HPLC	Stahl et al. 2011
Pferdehaut, k. w. A.	0,1% Octenidin u. 2% 2-Phenoxylethanol, 1,14 ml/cm ² , 1,77 cm ² (Franz-Zelle), 28 h, okklusiv	max. Flux: 1298 µg/cm ² /h (intakte Haut); Wiederfindung in Rezeptorflüssigkeit: 61%	Messung Substanz per HPLC	Stahl et al. 2011

Octenidin: kationisches wasserunlösliches Desinfektionsmittel; Ö/W: Öl-in-Wasser; W/Ö: Wasser-in-Öl

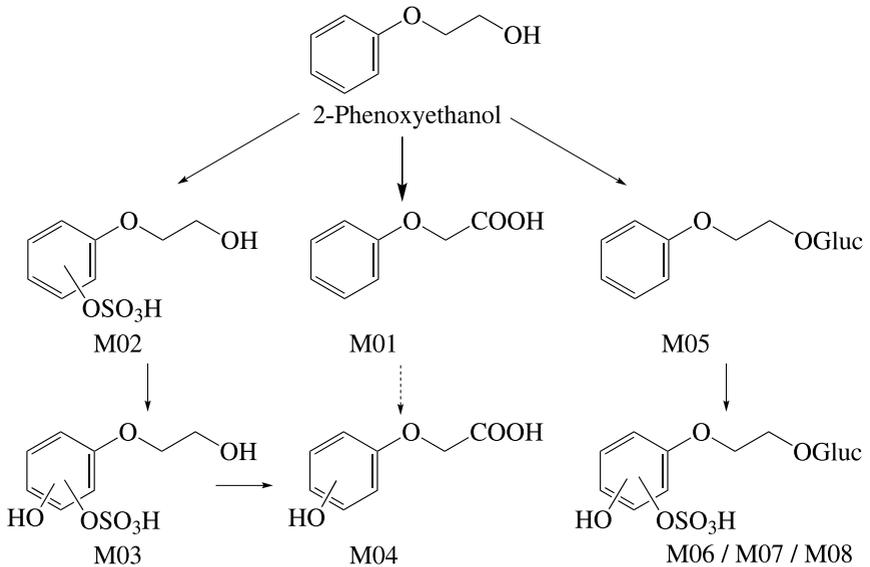
quantifiziert, wobei M04 und M08 in etwa gleichen Mengen auftraten. 2-Phenoxyethanol wurde im 24-Stunden-Sammelurin in Mengen <0,7% der Dosis nachgewiesen. Die Gesamtmenge der im 24-Stunden-Sammelurin nachgewiesenen Metaboliten lag im Bereich von 78 bis 83% der verabreichten Dosis.

Innerhalb von 6 Stunden wurde nach der einmaligen Verabreichung von 40 oder 400 mg ^{14}C -markiertem 2-Phenoxyethanol/kg KG Galle gesammelt. Glucuronidiertes 2-Phenoxyethanol (M05 in Abbildung 1) mit bis zu 2,3% und 2-Phenoxyessigsäure (M01 in Abbildung 1) mit bis zu 0,4% der Dosis wurden als Metaboliten identifiziert. 2-Phenoxyethanol war mit 0,07% der Dosis in der Galle vorhanden.

In Plasmaproben, die 1 bis 2 Stunden nach der einmaligen Verabreichung von 40 oder 400 mg ^{14}C -markiertem 2-Phenoxyethanol/kg KG gesammelt wurden, war der Hauptmetabolit 2-Phenoxyessigsäure (M01 in Abbildung 1) mit einem Anteil an der gesamten Radioaktivität im Plasma von dosisabhängig 70 bis 90%. Die absolute Menge von 2-Phenoxyessigsäure im Plasma war mit einem Anteil von 0,1 bis 0,3% der verabreichten Dosis gering (BASF AG und The Dow Chemical Company 2007 b).

In einer In-vitro-Studie wurde der Metabolismus von 2-Phenoxyethanol (Reinheit 99,7%) in Anwesenheit von S9-Homogenat der Leber von CD-1-Mäusen (♀, n = 100), Sprague-Dawley-Ratten (♀, n = 100), Neuseeländer-Kaninchen (♀, n = 2) und menschlichen Spendern (♀, n = 7) verglichen. Der Hauptmetabolit bei allen vier Spezies war 2-Phenoxyessigsäure, welche bei Maus, Ratte und Mensch bevorzugt in Anwesenheit von NAD^+ und deutlich weniger in Anwesenheit von NADPH gebildet wurde. Bei Kaninchen war die Bildung von 2-Phenoxyessigsäure in Anwesenheit von NAD^+ oder NADPH gleich. Phenol wurde in geringen Mengen nur bei Inkubation mit Leberhomogenat weiblicher Mäuse in Anwesenheit von NADPH nachgewiesen. Die Bildung der Metaboliten war in einem Zeitraum von 120 Minuten linear. Eine Sättigung der Bildung von 2-Phenoxyessigsäure trat bei den vier Spezies im Bereich von 0,07 bis 2 mM auf. Die Bildungsrate von 2-Phenoxyessigsäure verminderte sich bei Ratte, Kaninchen und Mensch oberhalb von V_{\max} , was möglicherweise auf eine Substrat-abhängige Hemmung der Enzymaktivität bei hohen Konzentrationen hinweist. Die Metabolismusrate bei einer Substratkonzentration von 1 mM nahm in der Reihenfolge Mensch > Ratte > Maus > Kaninchen ab. Die Aktivität als Verhältnis von V_{\max}/K_m nahm in der Reihenfolge Mensch > Ratte > Maus ab (0,01225, 0,00199 und 0,00129 ml/min/mg Protein). Beim Kaninchen wurde bei der niedrigsten untersuchten Substratkonzentration von 0,07 mM bereits die maximale Geschwindigkeit der Bildung von 2-Phenoxyessigsäure gemessen ($V_{\max} = 0,00011 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg Protein}$) (The Dow Chemical Company und BASF AG 2006).

In einer anderen In-vitro-Studie wurde der Metabolismus von Glykolethern, darunter auch 2-Phenoxyethanol, in Cytosolfractionen aus der Rattenleber und der Rattenhaut verglichen. Als Maß für die Oxidation der Verbindungen durch die Alkohol (ADH)- bzw. Aldehyddehydrogenase (ALDH) wurde der Umsatz von NAD^+ zu NADH bestimmt. Die Umsatzrate durch Lebercytosol nahm in der Reihenfolge Ethanol > 2-Ethoxyethanol > Ethylenglykol > 2-Phenoxyethanol > 2-Butoxyethanol ab. In den Cytosol-Fractionen aus Rattenhaut veränderte sich die Reihenfolge zu 2-Butoxyethanol > 2-Phenoxyethanol > Ethylenglykol > 2-Ethoxyethanol > Ethanol, wobei die spezifische Aktivität im Cytosol aus dermatomierter Haut doppelt so hoch



Gluc: Glucuronat

Abb. 1 Metabolismusschema 2-Phenoxyethanol (BASF AG und The Dow Chemical Company 2007 b)

war wie in Vollhaut. Die Autoren schließen daraus, dass ADH und ALDH vor allem in der Epidermis lokalisiert sind (Lockley et al. 2005).

Fazit:

Angaben zur Resorption nach inhalativer Aufnahme liegen nicht vor. Nach oraler Gabe erfolgt eine schnelle und praktisch vollständige Resorption von 2-Phenoxyethanol aus dem Gastrointestinal-Trakt. Die Bioverfügbarkeit beträgt bei Ratten 75 bis 98%. Bei Ratten ist die dermale Resorption von 2-Phenoxyethanol in vivo nach 48 Stunden okklusiver Applikation in einer Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Creme größer als 85%. In vitro wird bei okklusiver Applikation an Rattenhaut eine Resorption von 94% nach 4 Stunden ermittelt. Nach der Resorption von 2-Phenoxyethanol wird die Radioaktivität in alle Organe und Gewebe verteilt. Hauptmetabolit von 2-Phenoxyethanol ist bei Mensch und Tier 2-Phenoxyessigsäure. Die Ausscheidung der Radioaktivität erfolgt schnell und überwiegend mit dem Urin innerhalb von 24 Stunden nach der oralen Verabreichung von ^{14}C -markiertem 2-Phenoxyethanol. Die Ausscheidung mit dem Urin liegt unabhängig von der Dosis bei >90%, wobei 57 bis 74% als 2-Phenoxyessigsäure ausgeschieden werden. Mit zunehmender Dosis kommt es zu einem überproportionalen Anstieg der AUC-Werte im Plasma. Dies deutet auf eine Hemmung der renalen Ausscheidung bei hohen Dosen hin. Dieser Effekt lässt sich auf eine Sättigung der Säuretransporter in der Niere durch den

Hauptmetabolit 2-Phenoxyessigsäure zurückführen. Die terminalen Halbwertszeiten liegen für Ratten zwischen 28 und 60 Stunden.

4 Erfahrungen beim Menschen

Angaben zur Genotoxizität und Kanzerogenität beim Menschen liegen nicht vor.

In der Begründung 1998 werden Erfahrungen beim Menschen nach einmaliger und wiederholter Exposition, zur Wirkung auf Haut und Schleimhäute und zur allergenen Wirkung berichtet.

Neue Daten zur einmaligen Exposition liegen nicht vor.

Wiederholte Exposition

In einer Studie wurden 31 Maler, die überwiegend mit Wasser-basierten Farben in Innenräumen arbeiteten, und 20 Hausmeister als Kontrollgruppe untersucht. Parameter waren die Zeit bis zum Abriss des Tränenfilms, die Nasendurchgängigkeit (Nasal Patency), Biomarker in der nasalen Lavage-Flüssigkeit sowie ein Fragebogen zu aufgetretenen Beschwerden. Personengetragene achtstündige Messungen auf Formaldehyd, VOC (flüchtige organische Verbindungen) und MVOC (mikrobielle flüchtige organische Verbindungen) wurden bei 17 Malern durchgeführt. Bei sieben Messungen wurde 2-Phenoxyethanol nachgewiesen (Mittelwert $51 \mu\text{g}/\text{m}^3$, Maximum $229 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Im Vergleich zur Kontrollgruppe traten bei den Malern vermehrt Symptome an den Augen, wie verminderte Break-Up-Time (BUT, Zeit bis zum Abriss des Tränenfilms, Marker für Augenreizungen) und erhöhte Lysozym-Gehalte in der nasalen Lavage-Flüssigkeit, auf. In Bezug auf 2-Phenoxyethanol wurde eine Assoziation zwischen der 8-Stunden-Exposition und verminderter BUT festgestellt (Wieslander und Norbäck 2010). Der Stichprobenumfang der Studie ist mit 31 Personen relativ klein, die beschriebene Korrelation zwischen 2-Phenoxyethanol und der BUT basiert offensichtlich nur auf sieben Expositionsmessungen in der ohnehin schon auf 17 Maler reduzierten Stichprobe. Neben diesen kleinen Fallzahlen sind die vielen statistischen Vergleiche und Korrelationen nicht für multiple Testung adjustiert. Die beschriebenen Gruppenunterschiede für die BUT sind wahrscheinlich durch die Mischexposition der Maler verursacht, aber nicht auf eine einzelne Substanz zurückzuführen. Die Studie kann somit nicht für die MAK-Wert-Ableitung herangezogen werden und ist als rein explorativ zu bewerten.

Wirkung auf Haut und Schleimhäute

In einer Studie an vor der 27. Schwangerschaftswoche neugeborenen Kindern ($n=24$) verursachte der Einsatz einer wässrigen Lösung von 2% 2-Phenoxyethanol mit 0,1% Octenidin zur Desinfektion der Haut eine vorübergehende erythematöse Reaktion. Die rasche Aufnahme und Metabolisierung von 2-Phenoxyethanol wurde über den Hauptmetaboliten, 2-Phenoxyessigsäure, im Urin der männlichen Säug-

linge (n = 13) vier Stunden nach Anwendung der Desinfektionslösung nachgewiesen (Bührer et al. 2002).

Allergene Wirkung

Für den Epikutantest mit 2-Phenoxyethanol steht eine kommerziell erhältliche 1%ige Testzubereitung in Vaseline zur Verfügung. Diese ist durch einen negativen Reaktionsindex (RI)²⁾ von -0,44 und eine hohe Positivity Ratio (PR)³⁾ von 85% gekennzeichnet (Schnuch et al. 2011 a). Daher sind Reaktionen im Epikutantest auf diese 2-Phenoxyethanol-Zubereitung oft nicht eindeutig zu bewerten. Bei Testpräparationen mit einer derartigen Konstellation können schwach positive Reaktionen zwar Ausdruck einer Kontaktsensibilisierung sein, häufig handelt es sich bei diesen jedoch um irritative, also falsch-positive Reaktionen. Möglicherweise ist aber auch die geringe Testkonzentration dafür verantwortlich, dass trotz bestehender Sensibilisierung nur schwach-positive oder fragliche Reaktionen im Test auftreten.

Seit der Begründung von 1998 sind nur wenige weitere Fallberichte über eine vermutete Kontaktsensibilisierung gegen 2-Phenoxyethanol publiziert worden. In einem Fall betraf dies eine Ulcus-cruis-Patientin mit Kontaktekzem nach topischer Behandlung mit einem 1% 2-Phenoxyethanol enthaltenden Präparat (Gallo et al. 2005), in einem weiteren Fall einen Patienten mit einer vermuteten Sensibilisierung durch ein Konservierungsmittelgemisch in einem Ultraschall-Gel (Chasset et al. 2016) und in einem dritten Fall einen 18-monatigen Jungen, bei dem sich ein generalisiertes Ekzem nach Impfung mit einem 2-Phenoxyethanol-haltigen Diphtherie/Pertussis/Tetanus-Vakzin einstellte (Vogt et al. 1998).

In retrospektiven Auswertungen von Epikutantest-Befunden wurden durchweg sehr geringe Quoten für eine positive Reaktion auf 2-Phenoxyethanol ermittelt. Diese liegen mit einem Bereich von weniger als 0,1% bis etwa 0,3% in einem ähnlichen Bereich wie die Reaktionsquoten in den in der Begründung von 1998 aufgeführten Untersuchungen (z. B. Cheng et al. 2014; Chow et al. 2013; Goossens et al. 1998; Marks et al. 1998; Pratt et al. 2004; Schnuch et al. 1998, 2011 b; Thompson und Belsito 2002; Warshaw et al. 2010). Auch im Rahmen der Testung mit einer Kühlschmierstoff-Testreihe wurden nur vereinzelte positive Reaktionen auf 2-Phenoxyethanol beobachtet (Geier et al. 2004, 2013).

Eine Stunde nach einer Sonographiekontrolle kam es bei einem 83-jährigen Patienten an den Kontaktstellen des Ultraschall-Gels, aber auch disseminiert stammbetont, zu urtikariellen Effloreszenzen. Die allergologische Diagnostik zeigte im Epikutantest mit 2-Phenoxyethanol eine positive Sofortreaktion, die mehr als 72 Stunden anhielt. Außerdem trat im Rahmen der Testung innerhalb von 6 Stunden eine Streureaktion im Sinne eines generalisierten stammbetonten Exanthems auf (Mock et al. 2002). Über weitere Einzelfälle von Kontakturtikaria durch die topische Anwendung

2) Der Reaktionsindex ist definiert als der Quotient: $(a - d - i)/(a + d + i)$; mit: a = Anzahl allergischer Reaktionen, d = Anzahl fraglicher Reaktionen, i = Anzahl irritativer Reaktionen (Brasch und Henseler 1992).

3) Die Positivity Ratio ist definiert als der Prozentsatz einfach positiver Reaktionen an der Gesamtheit der positiven Reaktionen (Geier et al. 2003).

2-Phenoxyethanol-haltiger Produkte wurde berichtet (Birnie und English 2006; Bohn und Bircher 2001; Hernández et al. 2002; Lujan et al. 2009; Núñez Orjales et al. 2010). In diesen ist die zugrundeliegende Genese aber nicht geklärt und auch der Nachweis von spezifischem IgE gegen 2-Phenoxyethanol wurde bisher nicht beschrieben.

Reproduktionstoxizität

Bei nordwestfranzösischen Frauen mit Kinderwunsch wurde der Zusammenhang zwischen einer Exposition gegen Glykolether und der Zeit bis zum Eintritt der Schwangerschaft untersucht. Von den 519 Frauen, die vor der 19. Schwangerschaftswoche eine Urinprobe abgegeben und einen Fragebogen beantwortet hatten, wurden bei 93% 2-Phenoxyessigsäure als Hauptmetabolit von 2-Phenoxyethanol im Urin nachgewiesen. Die Autoren berichten, dass 2-Phenoxyessigsäure der einzige Glykolether-Metabolit mit einer statistisch signifikanten Assoziation zu einer verlängerten Zeit bis zur Schwangerschaft war (OR = 0,82; 95% CI: 0,63–1,06 für das 2. und 3. Quartil kombiniert; OR = 0,70; 95% CI: 0,52–0,95 für das 4. Quartil ($\geq 1,38$ mg/l) im Vergleich zum 1. Quartil ($< 0,14$ mg/l)). Die Autoren folgern, dass 2-Phenoxyethanol oder 2-Phenoxyessigsäure mögliche Ursachen für die verminderte Empfängniswahrscheinlichkeit sind, aber auch Stellvertreter für eine mögliche Koexposition gegen andere häufig in Kosmetika vorhandene Stoffe sein könnten (Garlantézec et al. 2013). Bei dieser Studie wurde nur eine einmalige Spot-Urinprobe untersucht. Bei einem Stoff mit einer kurzen Halbwertszeit kann aber aus einer einmaligen Untersuchung des Urins keine Aussage über eine zu einem deutlich anderen Zeitpunkt auftretende Beobachtung getroffen werden, zumal bei der Anwendung in Kosmetika nicht von einer gleichmäßigen Exposition auszugehen ist. Neben einer wahrscheinlichen Koexposition gegen andere Stoffe und möglicher Confounder, z. B. der Fruchtbarkeit des Mannes, ist auch die Erfassung der Exposition eine methodische Limitierung, die die Aussagekraft der Studie in Frage stellt.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Bislang lagen keine Untersuchungen nach wiederholter inhalativer Verabreichung von 2-Phenoxyethanol vor (Begründung 1998).

In einer 14-Tage-Inhalationsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 412 wurden Gruppen von je fünf männlichen und weiblichen Wistar-Ratten an 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche, über einen Zeitraum von 14 Tagen (insgesamt 10 Expositionstage)

Kopf-Nase gegen ein Aerosol von 0; 48,2; 246 oder 1070 mg 2-Phenoxyethanol/m³ exponiert. In allen Expositionsgruppen lagen Mischungen von Aerosol und Dampf vor. Die theoretische Dampfsättigungskonzentration liegt bei ca. 40 mg/m³. In der unteren Konzentrationsgruppe lag der Aerosol-Anteil bei etwa 20%, in den höheren Konzentrationsgruppen bei 85 bis 90% bzw. 100%. Neben klinischen Beobachtungen wurden Körpergewichte und Futteraufnahme erfasst und am Studienende klinisch pathologische Untersuchungen des Blutes, Nekropsie, Bestimmung der Organgewichte und die histopathologische Untersuchung ausgewählter Organe (Nasenhöhle, Larynx, Trachea, Lunge, mediastinale Lymphknoten, Leber, Nieren, Milz, Nebennieren, Herz, Thymus, Magen, Ösophagus) durchgeführt. In der unteren und der mittleren Konzentrationsgruppe wurden nur Nasenhöhle, Larynx und Lunge histopathologisch untersucht. Klinische Anzeichen von Toxizität traten nicht auf. Im oberen Atemtrakt und in der Lunge wurden histopathologische Befunde erhoben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2, Inzidenzen und Schweregrade ausgewählter Befunde in Tabelle 3 dargestellt. Die im Larynx ab 246 mg/m³ detektierte Plattenepithelmetaplasie vom Schweregrad minimal bis leicht ist als nicht advers zu bewerten (Kaufmann et al. 2009). In der Lunge waren ab dieser Konzentration Hypertrophie des respiratorischen Epithels und Hyperplasie der Becherzellen mit minimalem bis leichtem Schweregrad zu verzeichnen. Als führende Effekte fanden sich im respiratorischen Epithel der Nasenhöhle ab 246 mg/m³ Hyperplasie, Degeneration und Metaplasie sowie Infiltrate inflammatorischer Zellen mit minimalem bis mäßigem Schweregrad. Somit wurde eine NOAEC von 48,2 mg/m³ erhalten (BASF AG und The Dow Chemical Company 2007 c).

5.2.2 Orale Aufnahme

Die bisher vorliegenden Studien zur wiederholten oralen Aufnahme sind in der Begründung 1998 dargestellt. In diesen Studien erwiesen sich Kaninchen, bei denen noch bei 100 mg/kg KG Hämolyse auftrat, als empfindlicher als Ratten oder Mäuse, bei denen keine Anzeichen einer hämolytischen Anämie aufgetreten waren. Neu vorliegende und die relevanten bisherigen Studien sind in Tabelle 4 zusammenfassend dargestellt.

In einer 13-Wochen-Studie lag der NOAEL für männliche und weibliche Ratten bei 80 mg/kg KG, ab 400 mg/kg KG traten in den Nieren Gruppen erweiterter Tubuli mit basophiler Anfärbbarkeit und chronisch entzündlicher Zellinfiltration auf (Nipa Laboratories 1977 in Begründung 1998).

Der NOAEL für Ratten lag in einer validen 13-Wochen-Studie bei 164 mg/kg KG, bei 500 mg/kg KG waren verminderte Futterverwertung, erhöhte alkalische Phosphatase, reduzierte Thrombozytenzahl und verlängerte aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit zu beobachten (Unilever 1991 b in Begründung 1998).

In einer 13-Wochen-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 408 erhielten männliche und weibliche Wistar-Ratten 0, 500, 2500 oder 10000 mg 2-Phenoxyethanol/kg Futter (siehe Tabelle 4). Der Untersuchungsumfang umfasste klinische Beobachtungen, Ophthalmologie, Futteraufnahme, Wasseraufnahme, Körpergewicht, Hämatologie, klinische Chemie, Urinanalyse, Pathologie, Organgewichte, Histopathologie, Verhaltensuntersuchungen („Functional Observational Battery“, motorische Aktivität,

Tab. 2 Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter inhalativer Verabreichung von 2-Phenoxyethanol (siehe auch Tabelle 3)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte , Wistar, 5 ♂, 5 ♀	14 Tage , nach OECD-Prüf- richtlinie 412, 0; 48,2; 246; 1070 mg/m ³ (analytisch), 6 h/Tag, 5 Tage/Wo., Kopf-Na- se-Exposi- tion, MMAD: 0,5–1,3 µm, 72–85% <3 µm, Reinheit: >99,9%	48,2 mg/m³: NOAEC ; nur Nasenhöhle, Larynx u. Lunge histopathologisch untersucht; 246 mg/m³ : nur Nasenhöhle, Larynx u. Lunge histopathologisch untersucht; Nasenhöhle, respir. Epithel: Degeneration/Platteneithelmetaplasie (1/5 ♂, 3/5 ♀), Hyperplasie (5/5 ♂, 5/5 ♀), Infiltrate inflammatorischer Zellen (5/5 ♂, 4/5 ♀); Larynx: Platteneithelmetaplasie (0/5 ♂, 1/5 ♀), nicht advars; Lunge: respir. Hypertrophie (5/5 ♂, 4/5 ♀), Hyperplasie Becherzellen (3/5 ♂, 3/5 ♀); ♂: Lunge: abs. Gew. ↑ (+11,8%); 1070 mg/m³ : Futteraufnahme ↓ (7. Tag. ♂: –5,8%, ♀: –10,6%); Nasenhöhle, respir. Epithel: Degeneration/Platteneithelmetaplasie (5/5 ♂, 5/5 ♀), Hyperplasie (5/5 ♂, 5/5 ♀), Infiltrate inflammatorischer Zellen (5/5 ♂, 3/5 ♀); Larynx: Platteneithelmetaplasie (4/5 ♂, 4/5 ♀), nicht advars; Lunge: respir. Hypertrophie (5/5 ♂, 4/5 ♀), Hyperplasie Becherzellen (5/5 ♂, 4/5 ♀); ♂: Lunge: abs. (+20,4%) u. rel. (+19,3%) Gew. ↑; ♀: KG-Zunahme ↓ (7. Tag, –48,2%); histopathologisch untersucht: Nasenhöhle, Larynx, Trachea, Lunge, mediastinale Lymphknoten, Leber, Nieren, Milz, Nebennieren, Herz, Thymus, Magen, Ösophagus	BASF AG und The Dow Chemical Company 2007 c

MMAD: massenmedianer aerodynamischer Durchmesser

852 MAK Value Documentations

Tab. 3 Inzidenzen und Schweregrade ausgewählter Befunde nach wiederholter inhalativer Verabreichung von 2-Phenoxyethanol an Ratten (BASF AG und The Dow Chemical Company 2007 c)

	♂				♀			
Konzentration (mg/m ³)	0	48,2	246	1070	0	48,2	246	1070
Anzahl untersuchter Tiere	5	5	5	5	5	5	5	5
Larynx (Schnittebene I)								
Plattenepithelmetaplasie	–	–	–	4	–	–	1	4
Grad 1 ^{a)}	–	–	–	4	–	–	1	3
Grad 2	–	–	–	–	–	–	–	1
Lunge								
resp. Hypertrophie	–	–	5	5	–	–	4	4
Grad 1	–	–	5	2	–	–	1	1
Grad 2	–	–	–	3	–	–	3	3
Hyperplasie Becherzellen	–	–	3	5	–	–	3	4
Grad 1	–	–	3	1	–	–	3	2
Grad 2	–	–	–	4	–	–	–	2
Nasenhöhle, resp. Epithel (Schnittebene I)								
Degeneration/Metaplasie	–	–	1	5	–	–	3	5
Grad 1	–	–	–	–	–	–	3	3
Grad 2	–	–	1	4	–	–	–	2
Grad 3	–	–	–	1	–	–	–	–
Infiltrate inflammatorischer Zellen	–	–	2	5	–	–	2	2
Grad 1	–	–	2	5	–	–	2	2
Nasenhöhle, resp. Epithel (Schnittebene II)								
Hyperplasie	–	–	5	4	–	–	5	5
Grad 1	–	–	3	2	–	–	3	4
Grad 2	–	–	2	2	–	–	2	1
Nasenhöhle, resp. Epithel (Schnittebene III)^{b)}								
Hyperplasie	–	–	5	5	–	–	5	4
Grad 1	–	–	2	–	–	–	3	2
Grad 2	–	–	3	5	–	–	2	1
Grad 3	–	–	–	–	–	–	–	1
Infiltrate inflammatorischer Zellen	–	–	5	3	1	–	4	2
Grad 1	–	–	3	3	1	–	3	2
Grad 2	–	–	2	–	–	–	1	–

^{a)} möglicher Grad: 1–5 (minimal bis schwer); ^{b)} Schnittebene IV ohne Befund (nur 0 u. 1070 mg/m³ untersucht)

Reflexe, Griffstärke) und Spermienparameter. Geplante neuropathologische Untersuchungen wurden wegen fehlender Anzeichen von Neurotoxizität nicht durchgeführt. Einzelne hämatologische oder klinisch-chemische Parameter waren z. T. signifikant verändert. Jedoch waren die Veränderungen nur geringfügig, lagen im Bereich der historischen Kontrollen, traten nur bei einem Geschlecht auf oder waren nicht dosisabhängig und werden daher nicht als behandlungsbedingt gewertet. Bis zur höchsten getesteten Konzentration von 10000 mg/kg Futter (entspricht 697 für männliche bzw. 938 mg/kg KG für weibliche Tiere) waren somit keine toxikologisch relevanten dosisabhängigen Wirkungen zu beobachten (Bayer AG 2002).

In einer Serie von Trinkwasserstudien wurden F344-Ratten bzw. B6D2F1-Mäuse über einen Zeitraum von 14 Tagen, 13 oder 104 Wochen gegen 2-Phenoxyethanol exponiert. Die Studien sind im Original in japanischer Sprache verfasst. Englische Übersetzungen liegen nur zum Teil und nur als Zusammenfassung vor. Der Untersuchungsumfang in den 13-Wochen-Studien umfasste klinische Beobachtungen, Körpergewichte, Wasser- u. Futteraufnahme, Urinanalyse, Hämatologie, klinische Chemie, Nekropsie, Organgewichte und Histopathologie. Bei den Ratten lag der NOEL in der 14-Tage-Studie bei ca. 182 (♂) bzw. 208 (♀) mg/kg KG und Tag, ab dem LOEL von ca. 445 mg/kg KG und Tag traten hämatologische Effekte auf, und die Futter- und Wasseraufnahme war ab ca. 909 (♂) bzw. 1023 (♀) mg/kg KG reduziert. Die verringerte Wasseraufnahme deutet auf eine verminderte Palatabilität hin. In der 13-Wochen-Studie lag der NOEL bei ca. 185 (♂) bzw. 307 (♀) mg/kg KG und Tag, beim LOEL von ca. 369 (♂) bzw. 649 (♀) mg/kg KG und Tag waren Thrombozytenzahl, Körpergewichtszunahme und Wasseraufnahme vermindert. Bei den Mäusen lag der NOEL in der 14-Tage-Studie bei ca. 733 (♂) bzw. 801 (♀) mg/kg KG und Tag, beim LOEL von ca. 1209 (♂) bzw. 1132 (♀) mg/kg KG und Tag war das relative Nierengewicht erhöht und bei den weiblichen Tieren die Wasseraufnahme vermindert. In der 13-Wochen-Studie lag der NOEL bei ca. 765 (♂) bzw. 948 (♀) mg/kg KG und Tag, beim LOEL von ca. 1178 (♂) bzw. 1514 (♀) mg/kg KG und Tag kam es zu verminderter Wasseraufnahme, erhöhtem relativen Nierengewicht und bei den weiblichen Tieren zu verminderter Futteraufnahme (JMHLW 2003 a, b, c, d). Bei den 2-Jahre-Trinkwasserstudien (siehe auch Abschnitt 5.7) wurde bei den weiblichen Ratten ab der niedrigsten Dosis von ca. 205 mg/kg KG und Tag verschmutztes Fell im Bereich der Genitalien sowie verminderte Körpergewichtszunahme und Wasseraufnahme beobachtet (JMHLW 2007 a). Die verringerte Wasseraufnahme deutet auf eine verminderte Palatabilität hin. Bis ca. 277 (♂) bzw. 406 (♀) mg/kg KG und Tag waren die Körpergewichte maximal nur um 7% vermindert, und weitere Effekte, vor allem an den Nieren, traten erst ab ca. 551 (♂) bzw. 811 (♀) mg/kg KG und Tag auf. Somit kann die Dosis von ca. 277 (♂) bzw. 406 (♀) mg/kg KG und Tag als NOEL angesehen werden. Bei den Mäusen war ab der niedrigsten Dosis von ca. 543 (♂) bzw. 650 (♀) mg/kg KG und Tag die Wasseraufnahme dosisabhängig vermindert (JMHLW 2007 b). Auch hier wird die verringerte Wasseraufnahme auf eine verminderte Palatabilität zurückgeführt. Die Autoren sehen die höchste Dosis von ca. 1815 (♂) bzw. 2142 (♀) mg/kg KG und Tag als NOEL an. Da jedoch ab ca. 1011 (♂) bzw. 1166 (♀) mg/kg KG und Tag bei den Mäusen von weiteren Effekten, wie erhöhtem Nierengewicht und verminderter Körpergewichtszunahme, berichtet

wurde, wird von der Kommission die niedrige Dosis von ca. 543 (♂) bzw. 650 (♀) mg/kg KG und Tag als NOAEL angesehen.

In mehreren Vorstudien erhielten Beagle-Hunde 20 000 oder 30 000 mg 2-Phenoxyethanol/kg Futter, 30 000 mg 2-Phenoxyethanol/l Trinkwasser bzw. 500 oder 1000 mg 2-Phenoxyethanol/kg KG und Tag in Form von Gelatinekapseln. Wegen stark verminderter Futteraufnahme wurden die Futter- und Trinkwasserstudien am 3. Tag abgebrochen. Außer Erbrechen bei jeweils einem Tier am 1. Tag wurden keine weiteren klinischen Auffälligkeiten berichtet. Die Hochdosisbehandlung mit Gelatinekapseln in der Vorstudie wurde am 2. Tag aufgrund der massiven Befunde (starkes Erbrechen, Salivation, unsteter Gang, Ataxie, Hinterleibs- bzw. Seitenlage) abgebrochen. Bei 500 mg/kg KG traten keine substanzspezifischen Befunde auf (NOAEL) (BASF AG 2006 a, b, c).

Fazit:

Die NOAEL aus den oralen 13-Wochen-Studien an Ratten liegen bei 80, 164, ca. 185 und 697 mg 2-Phenoxyethanol/kg KG und Tag. Da der höchste NOAEL aus einer validen Studie stammt und der Untersuchungsumfang dieser Studie die in den anderen Studien bei niedrigeren Dosierungen beobachteten Effekte abdeckt, wird dieser für die weitere Bewertung herangezogen. In der 2-Jahre-Trinkwasserstudie an Ratten ist der NOAEL bei ca. 277 mg/kg KG und Tag. Der NOAEL aus der 13-Wochen-Studie an der Maus liegt bei ca. 765 mg 2-Phenoxyethanol/kg KG und Tag. In der 2-Jahre-Trinkwasserstudie an der Maus war beim NOAEL von ca. 543 mg/kg KG und Tag nur die Wasseraufnahme vermindert.

5.2.3 Dermale Aufnahme

In der Begründung 1998 sind bereits vier Studien mit dermalen Aufnahme an Kaninchen beschrieben. Zielorgane waren Leber, Nieren und Blut. In der einzigen 13-Wochen-Studie lag der NOEL nach täglich sechsstündiger okklusiver Applikation an sechs Tagen pro Woche bei 500 mg/kg KG und Tag (Dow 1986 b in Begründung 1998).

In einer neu vorliegenden 14-Tage-Studie erhielten Gruppen von je acht männlichen und weiblichen Neuseeländer-Kaninchen täglich sechs Stunden lang okklusiv 0 oder 2000 mg/kg KG einer 4%igen wässrigen Lösung von 2-Phenoxyethanol auf die rasierte Rückenhaut (entspricht 80 mg 2-Phenoxyethanol/kg KG und Tag). Die Tiere der Kontrollgruppe wurden mit Wasser behandelt. Neben klinischen Beobachtungen wurden die Hautreizung an der Applikationsstelle, Körpergewichtsveränderungen, Hämatologie, Organengewichte sowie pathologische und histopathologische Veränderungen erfasst. Bei etwa der Hälfte der Tiere trat innerhalb des Versuchszeitraums eine sehr leichte Hautreizung, beschrieben als Erytheme, auf. Es gab keine weiteren makroskopischen Auffälligkeiten. Bei der histopathologischen Untersuchung wurden keine auffälligen Befunde erhoben. Die Ergebnisse der hämatologischen Untersuchungen lagen alle im Referenzbereich. Sowohl bei den Körper- als auch bei den Organengewichten wurden keine biologisch bedeutsamen Veränderungen festgestellt (Hoechst Celanese Corporation 1993). Somit liegt der systemische NOAEL dieser Studie bei der einzigen getesteten Dosis von 80 mg 2-Phenoxyethanol/kg KG und Tag.

Tab. 4 Untersuchungen zur Toxizität bei Ratten, Mäusen und Hunden nach wiederholter oraler Verabreichung von 2-Phenoxyethanol

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte , F344, 5 ♂, 5 ♀	14 Tage , 0, 1600, 4000, 10 000, 17 500, 25 000 mg/l Trinkwasser (♂: ca. 0, 182, 445, 909, 1708, 2491 mg/kg KG u. Tag; ♀: ca. 0, 208, 585, 1023, 1805, 2694 mg/kg KG u. Tag ^a), Reinheit: 99,8%	ca. 182/208 mg/kg KG : NOAEL ; ab ca. 445 mg/kg KG : ♂: Blut: MCH ↑; ab ca. 909/1023 mg/kg KG : Futter- u. Wasseraufnahme ↓; ♂: Blut: MCV ↓; ab ca. 1708/1805 mg/kg KG : KG-Zunahme ↓, Blut: Thrombozyten ↓; Urin: pH-Wert ↓; ♂: Serum: Harnstoff-Stickstoff ↑; ♀: Blut: MCHC ↓; rel. Gew. von Leber u. Nieren ↑; ca. 2491/2694 mg/kg KG : KG ↓, Serum: Harnstoff-Stickstoff ↑; rel. Gew. von Leber, Nieren u. Gehirn ↑; ♀: Serum: Glucose ↓, AST u. ALT ↑; rel. Gew. von Thymus u. Milz ↓; Studie in japanischer Sprache, Anhänge in englischer Sprache	JMHLW 2003 a
Ratte , CD, 15 ♂, 15 ♀	13 Wochen , 0, 80, 400, 2000 mg/kg KG u. Tag, in 0,5%iger Traganth- Gummilösung, Schlundsonde, 7 Tage/Woche, Reinheit: k. A.	80 mg/kg KG : ♂: Mortalität 2/15, wahrscheinlich nicht substanzbedingt, NOAEL ; 400 mg/kg KG : ♂: Serum: ALP ↑ (nach 4, nicht nach 13 Wo.); Nieren: auffällige Gruppen erweiterter Tubuli mit basophiler Anfärbbarkeit u. chronischer entzündlicher Zellinfiltration; ♀: Mortalität 1/15, fehlende Fellpflege 1.–6. Woche; 2000 mg/kg KG : vorübergehende Lethargie 10–30 min p. a., vor allem ♀, unsicherer Gang, Entkräftung 2 bis 18 h p. a., KG ↓, vor allem ♂, Futterverwertung ↓ bei allen Tieren, Wasseraufnahme ↑ in der 6. und 12. Wo, fehlende Fellpflege, Blut: Erythrozytenzahl ↓ (♂ 4. Wo, ♂ und ♀ 13. Wo), Hämoglobin-Konzentration und Hämatokrit ↓; Serum: ALT ↑, ALP ↑ (12. Wo, ♂); Urin (4. Wo.): Glucose, Harnstoff, Urinvolumen ↑ bei unvernünftiger spezifischer Dichte, große Mengen an Epithelzellen und polymorphkernigen Leukozyten im Harnsediment. Überlebende: abs. u. rel. Leber-, Nieren- u. Schilddrüsen-gew. ↑; Nieren: auffällige Gruppen erweiterter Tubuli mit basophiler Anfärbbarkeit u. chronisch entzündlicher Zellinfiltration; keine Anzeichen für hämolytische Anämie; ♂: 4/15 geringfügige tubuläre Atrophie der Nebenhoden mit fraglicher toxikologischer Relevanz; ♀: Mortalität 4/15, makro- und mikroskopisch o. B.	Nipa Laboratories 1977 in Begründung 1998

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Exposition Anzahl pro Gruppe	Befunde	Literatur
Ratte, Colworth Wistar, 15 ♂, 15 ♀, Nachbeobach- tung: 5 ♂, 5 ♀	13 Wochen, 0; 0,05; 0,10; 0,20; 0,50% im Futter (lt. Autoren 50, 100, 164, 500 mg/kg KG u. Tag); 5 Wochen Nachbeobach- tung: nur 0; 0,50% im Futter; Reinheit: k. A.	Unilever 1991 b in Begrün- dung 1998
Ratte, Wistar, 10 ♂, 10 ♀, Nachbeobach- tung: 10 ♂, 10 ♀, Satellitengrup- pen (mit u. ohne Nachbeobach- tung): 5 ♂, 5 ♀ (Neuropatho- logie)	13 Wochen, OECD-Prüfrichtlinie 408, 0, 500, 2500, 10000 mg/kg Futter (♂; 0; 34; 169; 697 mg/ kg KG u. Tag; ♀; 0; 50; 234; 939 mg/kg KG u. Tag), 4 Wochen Nachbeobach- tung: nur 0, 10000 mg/kg Futter, Reinheit: 99,9%	Bayer AG 2002

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Exposition Anzahl pro Gruppe	Befunde	Literatur
Ratte, F344, 10 ♂, 10 ♀	13 Wochen, 0, 1250, 2500, 5000, 10000, 20000 mg/l Trinkwasser (♂: ca. 0, 96, 185, 369, 687, 1515 mg/kg KG u. Tag; ♀: ca. 0, 163, 307, 649, 1007, 1728 mg/kg KG u. Tag ^a), Reinheit: 99,8%	JMHLW 2003 b; BASF SE 2015 a
	ca. 185/307 mg/kg KG : ♂: Wasseraufnahme ↓, NOAEL ; ca. 369/649 mg/kg KG : ♂: Wasseraufnahme ↓, Blut: Thrombozytenzahl ↓; ca. 687/1007 mg/kg KG : Niere: Urothelhyperplasie im Nierenbecken ↑ (♂: 2/10; ♀: 1/10; Kontrollen: je 0/10); Leber: rel. Gew. ↑; Blut: Erythrozyten- u. Thrombozyten- zahl ↓; ♂: Wasseraufnahme ↓, Serum: Natrium ↓, Kalium ↑; ♀: KG-Zunahme, Wasser- u. Futteraufnahme ↓, finales KG 91% d. Kontrolle, Nieren: rel. Gew. ↑; Harnblase: Hyperplasie Übergangsepithel (2/10, Kontrolle 0/10); Serum: Harnstoff-Stickstoff ↑; Blut: Hämoglobin ↓, MCH u. MCV ↑ (leichte Anämie); ca. 1515/1728 mg/kg KG : KG-Zunahme, Wasser- u. Futteraufnahme ↓, Serum: Harnstoff-Stickstoff ↑; Niere: rel. Gew. ↑, Urothelhyperplasie im Nierenbecken ↑ (♂: 6/10; ♀: 0/10; Kontrollen: je 0/10); Harnblase: Hyperplasie Übergangsepithel (♂: 1/10; ♀: 7/10; Kontrollen: je 0/10); Leber: rel. Gew. ↑; Blut: Erythrozytenzahl, Hämoglobin u. Thrombozytenzahl ↓, MCH u. MCV ↑; Urin: pH-Wert ↓; ♂: Mortalität 1/10, Serum: Natrium ↓, Kalium ↑, Cholesterin u.- Phospholipide ↑; finales KG 80% d. Kontrolle; ♀: Retikulozyten ↑ (leichte Anämie), Serum: ALP ↑; finales KG 82% d. Kontrolle; nur eine Zusammenfassung steht als englische Übersetzung zur Verfügung	

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Exposition Anzahl pro Gruppe	Befunde	Literatur
Ratte, F344, 50 ♂, 50 ♀	104 Wochen, 0, 2500, 5000, 10000 mg/l Trinkwasser (♂: ca. 0, 141, 277, 551 mg/kg KG u. Tag; ♀: ca. 0, 205, 406, 811 mg/kg KG u. Tag ^{a)}), Reinheit: 99,8–99,9%	JMHLW 2007 a
	ca. 205 mg/kg KG: ♀: verschmutztes Fell im Bereich der Genitalien, KG-Zunahme ↓ (KG max. 7% ↓), Wasseraufnahme ↓ (erste Studienhälfte); ca. 277/406 mg/kg KG: Wasseraufnahme ↓ (erste Studienhälfte); ♀: verschmutztes Fell im Bereich der Genitalien, KG-Zunahme ↓ (KG max. 6% ↓), NOAEL; ca. 551/811 mg/kg KG: verschmutztes Fell im Bereich der Genitalien, KG-Zunah- me ↓ (KG max. 14% ↓), Futtermaufnahme ↓, Wasseraufnahme ↓ (erste Studienhälfte), Niere: abs. u. rel. Gew. ↑; ♂: Plasma: AST u. ALT ↑, Gesamtprotein u. Kreatinin leicht ↓; Niere: Inzidenz Urothelhyperplasie im Nierenbecken ↑ (8/50, Kontrolle 1/50), Mineralisation (6/50, Kontrolle 0/50) u. Nekrose (4/50, Kontrolle 1/50) der Papillen ↑; ♀: finales KG 89% d. Kontrolle, Blut: MCV leicht ↑ (55,0 fl; Kontrolle 52,5 fl); Serum: Harnstoff-Stickstoff leicht ↑, Triglyceride ↓; Urin: pH-Wert ↓, Proteine ↓, Ketonkör- per ↑; bis ca. 551/811 mg/kg KG: Überlebensrate unverändert; siehe auch Abschnitt 5.7; nur eine Zusammenfassung steht als englische Übersetzung zur Verfügung	
Maus, B6D2F1, 5 ♂, 5 ♀	14 Tage, 0, 1600, 4000, 7000, 10000, 25000 mg/l Trinkwasser (♂: ca. 0, 310, 733, 1209, 1265, 2382 mg/kg KG u. Tag; ♀: ca. 0, 360, 801, 1132, 1496, 2570 mg/kg KG u. Tag ^{b)}), Reinheit: 99,8%	JMHLW 2003 c
	ca. 733/801 mg/kg KG: NOAEL; ab ca. 1209/1132 mg/kg KG: rel. Nierengew. ↑; ♀: Wasseraufnahme ↓; ab ca. 1265/1496 mg/kg KG: Futter- u. Wasseraufnahme ↓; ca. 2382/2570 mg/kg KG: KG-Zunahme ↓, Urin: pH-Wert ↓; ♂: rel. Gehirngew. ↑; ♀: Blut: MCV ↑; Serum: Harnstoff-Stickstoff ↑; Studie in japanischer Sprache, Anhänge in englischer Sprache	

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Exposition Anzahl pro Gruppe	Befunde	Literatur	
Maus, B6D2F1, 10 ♂, 10 ♀	13 Wochen, 0, 1250, 2500, 5000, 10000, 20000 mg/l Trinkwasser (♂: ca. 0, 182, 390, 765, 1178, 2135 mg/kg KG u. Tag; ♀: ca. 0, 236, 478, 948, 1514, 2483 mg/kg KG u. Tag ^a), Reinheit: 99,8%	ca. 765/948 mg/kg KG : NOAEL; ca. 1178/1514 mg/kg KG : Wasseraufnahme ↓, rel. Nierengew. ↑; ♀: Futteraufnahme ↓; ca. 2135/2483 mg/kg KG : KG-Zunahme, Wasser- u. Futteraufnahme ↓, Niere: rel. Gew. ↑; Urin: pH-Wert ↓; ♂: finales KG 87%, Blut: Retikulozytenzahl ↑; Serum: ALP ↑, Cholesterin u. Phospholipide ↓; Leber: rel. Gew. ↑; ♀: finales KG 95%, Blut: Hämoglobin u. MCHC ↓, MCV ↑; nur eine Zusammenfassung steht als englische Übersetzung zur Verfügung	JMHLW 2003 d; BASF SE 2015 b
Maus, B6D2F1, 50 ♂, 50 ♀	104 Wochen, 0, 5000, 10 000, 20000 mg/l Trinkwasser (♂: ca. 0, 543, 1011, 1815 mg/kg KG u. Tag; ♀: ca. 0, 650, 1166, 2142 mg/ kg KG u. Tag ^b), Reinheit: 99,8–99,9%	ab ca. 543/650 mg/kg KG : Wasseraufnahme dosisabh. ↓, NOAEL; ab ca. 1011/1166 mg/kg KG : KG-Zunahme ↓, Futteraufnahme ↓, Urin: pH-Wert ↓; ♂: Serum: Cholesterin u. Phospholipide ↓, ALT ↓; ca. 1011/1166 mg/kg KG : ♂: finales KG 84%, Nieren: rel. Gew. ↑ (auf 115%); ca. 1815/2142 mg/kg KG : ♂: finales KG 73%, Nieren: rel. Gew. ↑ (auf 177%); Blut: Leukozytenzahl ↓; Serum: Triglyceride ↓; ♀: finales KG 79%, Milz u. Leber: abs. Gew. ↓; Blut: Hämatokrit ↑; Serum: Triglyceride ↓, AST, ALT u. LDH ↓, ALP ↑; bis ca. 1815/2142 mg/kg KG : Überlebensrate unverändert, keine klinischen Auffälligkeiten; siehe auch Abschnitt 5.7; nur eine Zusammenfassung steht als englische Übersetzung zur Verfügung	JMHLW 2007 b

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Exposition Anzahl pro Gruppe	Befunde	Literatur	
Hund, Beagle, 2 ♂, 2 ♀	7 Tage, 20000 bzw. 30000 mg/kg Futter (ca. 800 bzw. 1200 mg/ kg KG u. Tag bei angenomme- nem KG von 10 kg u. Aufnah- me von 400 g Futter/Tag), Reinheit: >99,9%	ca. 800 mg/kg KG: Futteraufnahme ↓ (auf 4–8%), Erbrechen (1/2 ♀ am 1. Tag), Ab- bruch der Studie am 3. Tag wegen stark verminderter Futteraufnahme; ca. 1200 mg/kg KG: Futteraufnahme ↓ (auf 5–24%), Erbrechen (1/2 ♂ am 1. Tag), Abbruch der Studie am 3. Tag wegen stark verminderter Futteraufnahme	BASF AG 2006 a
Hund, Beagle, 2 ♂, 2 ♀	7 Tage, 30000 mg/l Trinkwasser (ca. 1200 mg/kg KG u. Tag bei angenenem KG von 10 kg u. Aufnahme von 400 ml behandeltem Trinkwasser/ Tag), Reinheit: >99,9%	ca. 1200 mg/kg KG: Futteraufnahme ↓ (auf 7–8%), Erbrechen (1/2 ♂ am 1. Tag), Abbruch der Studie am 3. Tag wegen stark verminderter Futteraufnahme	BASF AG 2006 b
Hund, Beagle, 2 ♂, 2 ♀	7 Tage, 500, 1000 mg/kg KG u. Tag in Gelatinekapseln, Reinheit: >99,9%	500 mg/kg KG: keine substanzspezifischen Befunde, NOAEL ; 1000 mg/kg KG: Futteraufnahme ↓ (auf ca. 60% ♀), Erbrechen (z. T. blutig; 4/4 am 1. Tag), Speichelfluss (z. T. blutig; 4/4 am 1. Tag), unsteter Gang, Ataxie, Hinterleibs- bzw. Seitenlage (4/4 am 1. Tag), Abbruch der Studie am 2. Tag	BASF AG 2006 c

^{a)} berechnete Mittelwerte aus Angaben in Studie; ALP: alkalische Phosphatase; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartaminotransferase; fl: Femtoliter; LDH: Laktatdehydrogenase; MCH: mittleres korpuskuläres Hämoglobin; MCHC: mittlere Hämoglobinkonzentration des Einzelerythrozyten; MCV: mittleres Erythrozyteneinzelvolumen; O-DEM: O-Demethylase (Demethylierung von p-Nitroanisol zu p-Nitrophenol); p.a.: nach der Applikation

5.2.4 Subkutane Aufnahme

Gruppen von acht männlichen Wistar-Ratten erhielten einmal täglich, an fünf Tagen pro Woche, vier Wochen lang subkutane Injektionen mit 2,5 mM 2-Phenoxyethanol/kg KG und Tag (345 mg/kg KG und Tag) in Sonnenblumenöl. Die Kontrolltiere erhielten Injektionen mit Sonnenblumenöl. Die Tiere wurden 24 Stunden nach der letzten Behandlung getötet und das Gehirn entnommen. Im frontalen Kortex und im Hippocampus wurden antioxidative Kapazität, Aktivität antioxidativer Enzyme und Lipidperoxidation bestimmt. Die Autoren beschreiben bei den mit 2-Phenoxyethanol behandelten Tieren eine signifikant verminderte antioxidative Kapazität in beiden Gehirnregionen, eine signifikante Zunahme der Lipidperoxidation nur im frontalen Kortex, eine signifikant verminderte Aktivität der Superoxiddismutase (SOD) im frontalen Kortex und eine signifikant erhöhte SOD-Aktivität im Hippocampus. Weiterhin war die Glutathionperoxidase-Aktivität im frontalen Kortex und im Hippocampus signifikant reduziert. Die Aktivitäten von Katalase und Glutathionreduktase waren unverändert (Pomierny et al. 2014). Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung lässt sich aus dieser Studie mit nur einer Dosierung nicht ableiten.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

In der Begründung 1998 wird von einer geringen Reizwirkung von 2-Phenoxyethanol an der intakten Haut von Kaninchen und Meerschweinchen berichtet. Weitere Daten hierzu liegen nicht vor.

5.3.2 Auge

Auf das Kaninchenauge wirkt unverdünntes 2-Phenoxyethanol stark, gesättigte Lösungen in Wasser (2,2%ig) jedoch nur schwach reizend (Begründung 1998). Weitere Daten hierzu liegen nicht vor.

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Im Optimierungstest reagierte nach intradermaler Induktionsbehandlung mit 0,1% 2-Phenoxyethanol eines von 20 Meerschweinchen bei der nach 35 Tagen erfolgenden intradermalen Auslösebehandlung mit der gleichen Zubereitung, aber keines der Tiere bei der 2 Wochen später durchgeführten topischen Auslösebehandlung mit einer 2%igen 2-Phenoxyethanol-Zubereitung in physiologischer Kochsalzlösung. Nach Induktion mit dieser Zubereitung reagierten 13 von 20 Tieren auf die intradermale, aber weiterhin keines der Tiere auf die topische Auslösebehandlung mit der 2%igen 2-Phenoxyethanol-Zubereitung (Maurer 1985).

Ein valider Maximierungstest an Dunkin-Hartley-Meerschweinchen lieferte ebenfalls ein eindeutig negatives Ergebnis. In diesem erfolgte die intradermale Induktionsbehandlung mit 0,1% 2-Phenoxyethanol in Olivenöl und die topische Induktionsbehandlung mit unverdünntem 2-Phenoxyethanol. Bei der wiederum mit unverdünntem 2-Phenoxyethanol durchgeführten Auslösebehandlung trat bei keinem der 10 weiblichen Meerschweinchen eine Reaktion auf (BASF AG 2002 f). Die Autoren geben an, dass in Vorversuchen die intradermale Applikation mit 5%- und 1%igen Zubereitungen zu Nekrosen an den Applikationsstellen geführt hatte, weshalb für die intradermale Induktionsbehandlung die angegebene niedrige und reaktionslos verträgliche 2-Phenoxyethanol-Konzentration verwendet wurde.

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Die bisher vorliegenden Daten sind in der Begründung 1998 dargestellt. In einer 13-Wochen-Studie trat bei 4/15 männlichen Ratten nur bei der höchsten Dosis von 2000 mg 2-Phenoxyethanol/kg KG und Tag eine leichte bis mäßige tubuläre Atrophie der Nebenhoden auf (Nipa Laboratories 1977 in Begründung 1998).

Im Rahmen einer 13-Wochen-Studie an Ratten (siehe Abschnitt 5.2.2) wurden auch Untersuchungen zur Spermienmotilität, -morphologie und zur Anzahl der Spermien pro mg Epididymis sowie zur Anzahl der Spermatozoen pro mg Hodengewebe durchgeführt. In der hohen Dosisgruppe (697 mg/kg KG und Tag) traten keine signifikanten Effekte auf. Die weiteren Dosisgruppen wurden nicht untersucht (Bayer AG 2002).

In einer 2-Generationen-Studie an CD-1-Mäusen wurde ein NOAEL von 0,25% 2-Phenoxyethanol im Futter (ca. 400 mg/kg KG und Tag) sowohl für erwachsene als auch für neugeborene Mäuse ermittelt. Die Fertilität war bis zur höchsten Konzentration von 2,5% unbeeinflusst (NIEHS 1984 in Begründung 1998).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Bisher (Begründung 1998) und neu vorliegende Studien sind in Tabelle 5 dargestellt.

Orale Aufnahme

In einer neu vorliegenden Studie zur pränatalen Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 414 erhielten Gruppen von je 25 trächtigen Wistar-Ratten 2-Phenoxyethanol in Dosierungen von bis zu 1000 mg/kg KG und Tag mit der Schlundsonde. Maternaltoxizität trat nur in der hohen Dosisgruppe auf. Nach Verabreichung der Dosis zeigten die Muttertiere unsicheren Gang, einen reduzierten Futterkonsum, im Mittel um 6% niedriger als der der Kontrolle, und eine reduzierte

Körpergewichtszunahme, im Mittel um 14% geringer als die der Kontrolle. Bis zur höchsten eingesetzten Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag wurden keine entwicklungsstoxischen Effekte beobachtet. Der NOAEL für Maternaltoxizität lag in dieser Studie bei 300 mg/kg KG, der NOAEL für Entwicklungstoxizität bei 1000 mg/kg KG (BASF AG und The Dow Chemical Company 2006).

Bei Long-Evans-Ratten kam es nach Schlundsonden-Gabe der nicht maternaltoxischen Dosen von 3, 30 oder 300 mg/kg KG vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag zu signifikant erhöhten Raten an Hydronephrosen und abweichendem Ossifizierungsmuster von Schädel und Sternum. In der Hochdosisgruppe war das Geburtsgewicht nur bei den männlichen Nachkommen signifikant auf 86% des Kontrollwerts vermindert (k. w. A.; Mankes und Renak 1987 in Begründung 1998). Die Studie ist ungenügend dokumentiert und wird nicht zur Bewertung herangezogen.

In einer 2-Generationenstudie an CD-1-Mäusen (siehe Abschnitt 5.5.1) wurde ein NOAEL sowohl für erwachsene als auch für neugeborene Mäuse von 0,25% 2-Phenoxyethanol im Futter (ca. 400 mg/kg KG und Tag) ermittelt. Bei den F1-Nachkommen war das korrigierte Körpergewicht der Lebendgeborenen in den beiden höheren Dosisgruppen (1,25 und 2,5%) dosisabhängig signifikant verringert. Wurfgröße und Zahl der Lebendgeborenen pro Wurf waren aber nur in der 2,5%-Gruppe signifikant gemindert. Bei den F2-Nachkommen war das Körpergewicht lebendgeborener Nachkommen geringer. Bei 1,25 und 2,5% zeigte sich ein fetotoxischer Effekt, der jedoch auf die Maternaltoxizität in Form eines deutlich erhöhten Lebergewichts bzw. eines verringerten Körpergewichts zurückzuführen sein könnte (NIEHS 1984 in Begründung 1998).

Dermale und subkutane Aufnahme

Je 30 Ratten erhielten 0, 111, 222 oder 444 mg 2-Phenoxyethanol/kg KG subkutan vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag. Es waren keine teratogenen Effekte zu beobachten. Ab 222 mg/kg KG war geringfügige Maternaltoxizität zu verzeichnen, in der Hochdosisgruppe zusätzlich Embryotoxizität (k.w.A.; ECETOC 1995 in Begründung 1998). Die Studie ist nur unzureichend dokumentiert und liegt nicht im Original vor. Sie wird deswegen nicht zur Bewertung herangezogen.

Bei kontinuierlicher, okklusiver dermalen Applikation von unverdünntem 2-Phenoxyethanol in Dosen von 0, 300, 600 oder 1000 mg/kg KG vom 6. bis zum 18. Trächtigkeitstag an je 25 Kaninchen traten ab 600 mg/kg KG und Tag bei den Muttertieren Todesfälle auf. Bei 600 mg/kg KG und Tag starben 5 von 25, bei 1000 mg/kg KG und Tag 9 von 25 Muttertieren. Die Untersuchungen mit dieser Dosis wurden aufgrund der starken Mortalität eingestellt. Der NOAEL für Maternaltoxizität betrug 300 mg/kg KG und Tag. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität war 600 mg/kg KG und Tag (Scortichini et al. 1987 in Begründung 1998).

Tab. 5 Studien zur Entwicklungstoxizität von 2-Phenoxyethanol an Ratten und Kaninchen

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
pränatale Entwicklungstoxizität			
Ratte , Wistar, 25 ♀	GD 6–19 , OECD-Prüfrichtlinie 414, 0, 100, 300, 1000 mg/kg KG u. Tag, in Wasser, Schlundsonde , Untersuchung: GD 20	300 mg/kg KG: Muttertiere: NOAEL für Maternaltoxizität; Feten: keine fetotoxischen od. teratogenen Effekte; 1000 mg/kg KG: Muttertiere: 1/25 moribund getötet; unsicherer Gang u. vorübergehender Speichelfluss trat bei allen Tieren mind. einmal auf (Dauer bis zu 3,5 h p.a.), Seitenlage bei 5/25 p.a., vaginale Blutungen (2/25), Urin-verschmutztes Fell (2/25), Futteraufnahme ↓ (max. 10% an GD 6–13), KG leicht ↓ (GD 20: –4% zur Kontrolle), KG-Zunahme ↓ (–14% zur Kontrolle); Feten: keine fetotoxischen od. teratogenen Effekte, NOAEL für Entwicklungstoxizität	BASF AG und The Dow Chemical Company 2006
Ratte , Long Evans, k. A. zur Anzahl	GD 6–15 , 0, 3, 30, 300 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde	30 mg/kg KG: Muttertiere: keine Effekte; Feten: keine fetotoxischen od. teratogenen Effekte, NOAEL für Entwicklungstoxizität; 300 mg/kg KG: Muttertiere: NOAEL für Maternaltoxizität; Feten: Hydronephrosen ↑, abweichende Ossifizierungsmuster von Schädel u. Sternum, ♂: Geburtsgewicht auf 86% ↓;	Mankes und Renak 1987 in Begründung 1998; siehe auch ECHA 2015
		Studie ist nur unzureichend dokumentiert und wird nicht zur Bewertung herangezogen	

Tab. 5 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Wistar, 30 ♀	GD 6–15, 0, 111, 222, 444 mg/kg KG u. Tag, subkutan	111 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> NOAEL für Maternaltoxizität; Feten: keine fetotoxischen od. teratogenen Effekte; 222 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> leichte Maternaltoxizität (k. w. A.); Feten: keine fetotoxischen od. teratogenen Effekte, NOAEL für Entwicklungstoxizität; 444 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> leichte Maternaltoxizität (k. w. A.); Feten: Embryotoxizität (k. w. A.);	ECETOC 1995 in Begründung 1998
Kaninchen, Neuseeländer, 25 ♀	GD 6–18, 0, 300, 600, 1000 mg/kg KG u. Tag, dermal, unverdünnt, kontinuierlich	Studie liegt nicht im Original vor, ist nur unzureichend dokumentiert und wird nicht zur Bewertung herangezogen 300 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> NOAEL für Maternaltoxizität; Feten: keine fetotoxischen od. teratogenen Effekte; 600 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> Mortalität 5/25, intravasculäre Hämolyse und Folgekrankheiten; Feten: keine fetotoxischen od. teratogenen Effekte, NOAEL für Entwicklungstoxizität; 1000 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> Mortalität 9/25, intravasculäre Hämolyse und Folgekrankheiten; Studienabbruch dieser Gruppe wegen hoher Mortalität, bis zu diesem Zeitpunkt 5 Würfe; Feten: nur 5 Würfe, keine statistische Auswertung, keine externen, viszeralen oder skeletalen Veränderungen	Scortichini et al. 1987 in Begründung 1998

GD: Gestationstag

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Die in der Begründung 1998 aufgeführten Studien zur In-vitro-Genotoxizität von 2-Phenoxyethanol sind negativ. In Tabelle 6 sind diese Studien zusammen mit neu vorliegenden Studien, die ebenfalls negativ sind, dargestellt.

5.6.2 In vivo

Die in der Begründung 1998 aufgeführten Studien zur In-vivo-Genotoxizität von 2-Phenoxyethanol sind negativ. In Tabelle 7 sind diese Studien zusammen mit neu vorliegenden Studien, die ebenfalls negativ sind, dargestellt.

Fazit:

Sämtliche vorliegenden In-vitro- und In-vivo-Studien zur Genotoxizität von 2-Phenoxyethanol sind negativ. Somit zeigt 2-Phenoxyethanol keine genotoxische Wirkung.

5.7 Kanzerogenität

In einer 2-Jahre-Trinkwasserstudie an Gruppen von je 50 männlichen und weiblichen F344-Ratten (siehe auch Abschnitt 5.2.2) traten bis 10000 mg 2-Phenoxyethanol/l Trinkwasser (ca. 551 (♂) bzw. 811 (♀) mg/kg KG und Tag) keine signifikant erhöhten Inzidenzen neoplastischer Läsionen auf (JMHLW 2007 a).

In einer 2-Jahre-Trinkwasserstudie an Gruppen von je 50 männlichen und weiblichen B6D2F1-Mäusen (siehe auch Abschnitt 5.2.2) waren bis 20000 mg 2-Phenoxyethanol/l Trinkwasser (ca. 1815 (♂) bzw. 2142 (♀) mg/kg KG und Tag) keine signifikant erhöhten Inzidenzen neoplastischer Läsionen zu beobachten (JMHLW 2007 b).

Beide Studien liegen als englische Zusammenfassung und im Original auf Japanisch vor.

5.8 Sonstige Wirkungen

Hämolytische Wirkung

Nach den in der Begründung 1998 dargestellten Studien erwies sich das Kaninchen als besonders empfindliche Spezies für die hämolytische Wirkung von 2-Phenoxyethanol. Hämolyse trat bei Kaninchen nach wiederholter oraler Gabe ab 100 mg/kg KG und Tag sowie nach kontinuierlicher dermaler Applikation von 600 mg/kg KG und Tag auf. Bei Ratten und Mäusen waren nach wiederholter oraler Verabreichung von bis zu 2000 mg/kg KG und Tag bis auf verringerte Erythrozytenzahlen bei Ratten

keine entsprechenden Effekte zu verzeichnen. Die hämolytische Wirkung wird durch 2-Phenoxyethanol selbst hervorgerufen, die Metabolisierung zu 2-Phenoxyessigsäure wird als Entgiftung angesehen.

Nach einmaliger subkutaner Verabreichung von 2-Phenoxyethanol an Gruppen von je fünf männlichen Wistar-Ratten in Dosierungen von 0; 2,5; 5 oder 10 mmol/kg KG (0, 345, 690 oder 1382 mg/kg KG) wurden im Zeitraum von 0 bis 600 Stunden hämatologische Parameter untersucht. Bei der höchsten Dosis traten unmittelbar nach der Verabreichung Benommenheit und 6 bis 24 Stunden später der Tod von zwei Tieren ein. Die Verabreichung von 2-Phenoxyethanol führte zunächst zu einem Anschwellen der Erythrozyten, welches sich nach 6 Stunden in erhöhten Hämatokrit- und MCV (mittleres Erythrozytenvolumen)-Werten widerspiegelte. Anschließende Anzeichen von Hämolyse waren eine Abnahme von Erythrozyten, Hämatokrit, mittlerer Hämoglobinkonzentration der Einzelerythrozyten sowie der totalen Hämoglobinkonzentration und eine Zunahme der Hämoglobinkonzentration im Plasma. Nachfolgend war ein Anstieg der Retikulozytenzahl als Folge einer Regeneration zu beobachten. Die Effekte waren z. T. schon bei der niedrigsten Dosis aufgetreten, jedoch bei der hohen Dosis am stärksten ausgeprägt. Im Vergleich zum ebenfalls untersuchten Isopropoxyethanol ist die Wirkung von 2-Phenoxyethanol etwa zehnmal schwächer (Starek et al. 2004).

In einem In-vitro-Test wurde die hämolytische Aktivität von 2-Phenoxyethanol, 2-Phenoxyessigsäure, 2-Ethoxyethanol und 2-Ethoxyessigsäure an Erythrozyten von Mäusen, Ratten, Kaninchen, Hunden und Menschen untersucht. Dabei wurde die Freisetzung von Hämoglobin als Maß für die Schädigung der Erythrozytenmembran gemessen. Es wurden Testkonzentrationen im Bereich von 0,938 bis 20 mg/ml eingesetzt, die Inkubationsdauer lag bei 0,5; 1; 2 oder 4 Stunden. Als Positivkontrolle wurde destilliertes Wasser, als Negativkontrolle phosphatgepufferte Salzlösung eingesetzt. Die Untersuchungen ergaben für 2-Phenoxyethanol eine steile Konzentrations-Wirkungs-Kurve. Im Konzentrationsbereich von 10 bis 12,5 mg/ml verursachte 2-Phenoxyethanol bei allen untersuchten Spezies eine vollständige Hämolyse. Die Widerstandsfähigkeit gegen die Hämolyse nahm in der Reihenfolge Mensch > Hund > Ratte \approx Kaninchen > Maus ab. 2-Phenoxyessigsäure, 2-Ethoxyethanol und 2-Ethoxyessigsäure zeigten bei keiner der untersuchten Spezies eine signifikante hämolytische Wirkung (BASF AG und The Dow Chemical Company 2007 d).

In chronischen Trinkwasserstudien mit 2-Phenoxyethanol traten bis zur jeweils höchsten Dosierung von ca. 551 (δ) bzw. 811 (♀) mg/kg KG und Tag bei Ratten und ca. 1815 (δ) bzw. 2142 (♀) mg/kg KG und Tag bei Mäusen keine signifikanten hämolytischen Effekte auf, was möglicherweise auf einen adaptiven Mechanismus hindeutet (siehe auch Abschnitt 5.2.2).

Tab. 6 Genotoxizität von 2-Phenoxyethanol in vitro

Endpunkt	Testsystem	Konzentration	wirksame Konzentration	Ergebnis	Anmerkungen	Literatur
				-m. A. +m. A.		
Genmutation	<i>S. typhimurium</i> TA98, TAI100, TAI1535, TAI1537, TAI1538	50–5000 µg/Platte	-	-	keine Zytotoxizität bis 5000 µg/Platte	Nipa Laboratories 1982 a in Begründung 1998
	<i>S. typhimurium</i> TA98, TAI100, TAI1535, TAI1537, TAI1538	8–5000 µg/Platte	-	-	keine Zytotoxizität bis 5000 µg/Platte	Hüls 1994 in Begründung 1998
	<i>S. typhimurium</i> TA97, TA98, TAI100, TAI1535	-m. A.: 100–5000 µg/Platte, +m. A.: 100–6667 µg/Platte	-	-	beginnende Zytotoxizität ab 6667 µg/Platte (+m. A.), Reinheit: k. A., Positivkontrolle: NaN ₃ , 2-AA, NOPD, AAC	NTP 1989
	<i>S. typhimurium</i> TA98, TAI100, TAI1535, TAI1537, <i>E. coli</i> WP2-uvrA	0, 20, 100, 500, 2500, 5000 µg/Platte	-	-	z. T. Zytotoxizität ab 2500 µg/Platte, Reinheit: 99,9%, Positivkontrollen: 2-AA, MNNG, NOPD, AAC, 4-NQO	BASF AG 2002 d
	<i>S. typhimurium</i> TA98, TAI100, TAI1535, TAI1537, <i>E. coli</i> WP2-uvrA/pKM101	-m. A.: 1,22–5000 µg/Platte, +m. A.: 1,22–5000 µg/Platte	-	-	Zytotoxizität: k. A., Reinheit: k. A.	NLM 2015 b
CA	CHO-Zellen	-m. A.: 100–1000 µg/ml, +m. A.: 500–3000 µg/ml	-	-	beginnende Zytotoxizität ab 1000 bzw. 3000 µg/ml, Reinheit 99,0%	Unilever 1985 in Begründung 1998

Tab. 6 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration	wirksame Konzentration	Ergebnis	Anmerkungen	Literatur
	V79-Zellen	+/-m.A.: 0; 43,8; 87,5; 175; 350; 525; 700; 1050; 1400 µg/ml	-	-	keine Zytotoxizität bis 1400 µg/ml, Reinheit: 99,9%, Positivkontrollen: EMS u. CPA	BASF AG 2002 e
HPRT	CHO-Zellen	-m.A.: 2500-3500 µg/ml, +m.A.: 2000-3500 µg/ml	-	-	Zytotoxizität bei 3500 µg/ml, Reinheit: 99,8%	Dow 1987 in Begründung 1998
	V79-Zellen	+/-m.A.: 0; 87,5; 175; 350; 700; 1400 µg/ml	-	-	keine Zytotoxizität bis 1400 µg/ml, Reinheit: 99,9%, Positivkontrollen: EMS u. DMBA	BASF AG 2002 c

-: negativ; 2-AA: 2-Aminoanthracen; AAC: 9-Aminoacridin; CPA: Cyclophosphamid; DMBA: 7,12-Dimethylbenz(a)anthracen; EMS: Ethylmethansulfonat; k. A.: keine Angabe; MNNG: N-Methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidin; NOPD: 4-Nitro-o-phenylendiamin; 4-NQO: 4-Nitroquinolin-N-oxid

Tab. 7 Genotoxizität von 2-Phenoxyethanol in vivo

Testsystem	Dosis	Resultat	Anmerkung	Literatur
UDS	Ratte, Wistar, je 3 ♂ (pro Dosis u. Zeit- punkt) 0, 875, 1750 mg/kg KG in 0,5% CMC (Reinheit 99,9%), einmalig oral (Gavage), Untersuchung nach 2 u. 16 h	–	Positivkontrollen: DMH u. 2-AAF Mortalität 5/10 bei 1750 mg/kg KG (16 h), Viabilität der Hepatozy- ten unbeeinflusst	BASF AG 2002 a
CA, Knochenmark	Ratte, CD(SD)BR, je 5 ♂, 5 ♀ (pro Dosis u. Zeitpunkt) 0, 280, 933, 2800 mg/kg KG (Reinheit 99,8%), einmalig oral (Gavage), Untersuchung nach 6, 24, 48 h	–	Mortalität bei 2800 mg/kg KG; 1 ♀ (6 h); 2 ♂, 3 ♀ (24 h); 3 ♂, 3 ♀ (48 h)	Dow 1988 in Begründung 1998; ECB 2000
MN, Knochenmark	Maus, CD-1, je 5 ♂, 5 ♀ 0, 300, 600, 1200 mg/kg KG (Reinheit: k. A.), in 2 Gaben im Abstand von 24 h (Gavage), Untersuchung nach 24 u. 48 h	–	NCE/PCE-Verhältnis unverändert	Nipa Laboratories 1982 b in Begrün- dung 1998; ECB 2000
MN, Knochenmark	Maus, NMRL, je 5 ♂ (pro Dosis u. Zeit- punkt) 0, 125, 250, 500 mg/kg KG in 0,5% CMC (Reinheit 99,9%), einmalig i.p., Untersuchung nach 24 (alle) u. 48 h (nur 0 u. 500 mg/ kg KG)	–	Positivkontrolle: CPA, Mortalität in Vorversu- chen ab 750 mg/kg KG, NCE/PCE-Verhältnis ↑ ab 250 mg/kg KG	BASF AG 2002 b

2-AAF: 2-Acetylaminofluoren; CA: Test auf strukturelle Chromosomenaberrationen; CMC: Carboxymethylcellulose; CPA: Cyclophosphamid; DMH: N,N'-Dimethylhydrazindihydrochlorid; MN: Test auf Mikronuklei; UDS: Test auf außerplanmäßige DNA-Synthese

6 Bewertung

Kritischer Effekt ist in einer zweiwöchigen Inhalationsstudie mit Ratten die lokale Reizwirkung am Respirationstrakt und insbesondere in der Nase.

MAK-Wert. Zur MAK-Wert-Ableitung geeignete Daten beim Menschen gibt es nicht.

In einer neu vorliegenden 14-Tage-Aerosol-Inhalationsstudie an Ratten wurde eine NOAEC von $48,2 \text{ mg/m}^3$ (Aerosol-Anteil 20%) erhalten (BASF AG und The Dow Chemical Company 2007 c). Im respiratorischen Epithel der Nasenhöhle traten ab 246 mg/m^3 Hyperplasie, Degeneration und Metaplasie sowie Infiltrate inflammatorischer Zellen auf. Der bisherige MAK-Wert von 110 mg/m^3 ist daher zu hoch.

Aus 2-Jahre-Trinkwasserstudien an Ratten und Mäusen liegen NOAEL von ca. 277 mg/kg KG und Tag bzw. ca. 543 mg/kg KG und Tag vor. Die orale Resorption ist praktisch vollständig, die inhalative Resorption ist nicht bekannt und wird daher mit 100% angenommen. Zur toxikokinetischen Übertragung dieser NOAEL 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 den toxikokinetischen Unterschieden zwischen Ratte bzw. Maus und dem Menschen entsprechenden speziesspezifischen Korrekturwerte (1:4 bzw. 1:7), die nachgewiesene orale Resorption (100%), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m^3) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption und die Übertragung auf den Menschen (1:2). Damit errechnen sich entsprechende Konzentrationen von 339 mg/m^3 bzw. 380 mg/m^3 .

Die Wirkungen am respiratorischen Epithel in der 14-Tage-Inhalationsstudie bei Ratten mit einer NOAEC von $48,2 \text{ mg/m}^3$ sind somit der sensitivste Endpunkt und werden daher als Startpunkt für die Grenzwertableitung herangezogen. Nach der Vorgehensweise der Kommission (siehe Abschnitt I der MAK- und BAT-Werte-Liste) errechnet sich ausgehend von der NOAEC von $48,2 \text{ mg/m}^3$ ($8,4 \text{ ml/m}^3$) für Befunde am respiratorischen Epithel der Ratte (1:3) eine NAEC für den Menschen von 16 mg/m^3 ($2,8 \text{ ml/m}^3$).

Zur Berücksichtigung einer möglicherweise eintretenden Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition, da es sich nur um eine subakute Exposition handelte, wird ein Faktor von 3 als ausreichend angesehen. Dabei wird berücksichtigt, dass bei der Inhalationsstudie der starke Anstieg im Aerosolanteil von ca. 20% bei der NOAEC auf bis zu 90% bei der LOAEC einen intrinsischen Sicherheitsfaktor darstellt, ein fünffacher Abstand zwischen NOAEC und LOAEC vorliegt und die bei der LOAEC auftretenden Effekte vermutlich durch die Aerosol-Impaktierung hervorgerufen wurden, welche bei der NOAEC nicht zu erwarten sind, und somit auch bei Exposition in Höhe des MAK-Werts die Aerosol-bedingten Effekte nicht wahrscheinlich sind. Daher ergibt sich eine Konzentration von $5,3 \text{ mg/m}^3$ ($0,93 \text{ ml/m}^3$). Selbst wenn die gesamte Substanz als Aerosol vorliegen würde, wäre dessen Konzentration noch geringer als die Aerosolkonzentration bei der NOAEC (20% von 48 mg/m^3). Da die Dampfsättigungskonzentration für 2-Phenoxyethanol ca. 40 mg/m^3 beträgt (BASF AG und The Dow Chemical Company 2007 c), kann der Stoff bei diesem MAK-Wert als Dampf vorliegen, und der MAK-Wert wird in ml/m^3 festgesetzt. Somit wird für

2-Phenoxyethanol unter Berücksichtigung des Preferred Value Approach ein MAK-Wert von 1 ml/m³ (5,7 mg/m³) festgelegt.

Spitzenbegrenzung. Aufgrund der lokalen Reizwirkung bleibt 2-Phenoxyethanol der Spitzenbegrenzungskategorie I zugeordnet. Da keine Daten beim Menschen vorliegen, wird ein Überschreitungsfaktor von 1 festgelegt.

Fruchtschädigende Wirkung. Bisher war 2-Phenoxyethanol bei einem MAK-Wert von 20 ml/m³ (110 mg/m³) der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet (Begründung 1998).

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie mit Schlundsondengabe an Ratten vom 6. bis zum 19. Trächtigkeitstag erwies sich 2-Phenoxyethanol bei vorliegender Maternaltoxizität bis zur höchsten Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag als nicht entwicklungstoxisch. Nach dermalen Gabe von bis zu 600 mg/kg KG und Tag an Kaninchen vom 6. bis zum 18. Trächtigkeitstag traten ebenfalls keine entwicklungstoxischen Effekte auf. Bei dieser Dosis starben 5 von 25 Muttertieren und es zeigten sich intravaskuläre Hämolyse und Folgeerkrankungen bei den überlebenden Muttertieren. In einer 2-Generationenstudie an CD-1-Mäusen wurde ein NOAEL für Fetotoxizität von 0,25% 2-Phenoxyethanol im Futter (ca. 400 mg/kg KG) erhalten.

Zur toxikokinetischen Übertragung des NOAEL für Entwicklungstoxizität bei der Ratte bzw. des NOAEL für Fetotoxizität bei der Maus in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die den toxikokinetischen Unterschieden zwischen Ratte bzw. Maus und dem Menschen entsprechenden speziesspezifischen Korrekturwerte (1:4; 1:7), die 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 1750 bzw. 400 mg/m³, die 305- bzw. 70-fache Abstände zum MAK-Wert von 5,7 mg/m³ haben.

Nach dermalen Gabe beträgt der NOAEL für Entwicklungstoxizität bei Kaninchen mindestens 600 mg/kg KG und Tag. Zur dermalen Resorption liegen mit Kaninchen keine Daten vor. Aus Untersuchungen an verschiedenen Spezies ist für 2-Phenoxyethanol eine dermale Resorption von mindestens 10% als „Worst Case“ an der Schweinehaut *in vitro* nachgewiesen (Stahl et al. 2010). Daraus ergibt sich, in eine Konzentration in der Luft umgerechnet, ein 31-facher Abstand zum MAK-Wert von 5,7 mg/m³. Zusammen mit den ausreichend großen Abständen zum MAK-Wert nach oraler Gabe wird die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C bestätigt.

Krebserzeugende und keimzellmutagene Wirkung. Sämtliche vorliegenden *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zur Genotoxizität von 2-Phenoxyethanol sowie die Kanzerogenitätsstudien sind negativ. Somit ergibt sich kein Verdacht auf eine krebserzeugende bzw. keimzellmutagene Wirkung, und es erfolgt keine Einstufung in eine der Kategorien für Kanzerogene und Keimzellmutagene.

Hautresorption. Der NOAEL in einer 13-wöchigen Studie an Kaninchen mit epikutaner Applikation von unverdünntem 2-Phenoxyethanol betrug 500 mg/kg KG, was eine geringe Toxizität nach wiederholter dermalen Applikation anzeigt. In *In-vitro*-Experimenten an der Schweinehaut wurde für 2-Phenoxyethanol ein Permeabilitätskoeffizient von $1,82 \times 10^{-6}$ cm/s ermittelt. Unter Berücksichtigung dieses Koeffizienten

fizienten würde eine einstündige Belastung beider Hände und Unterarme (2000 cm²) mit einer gesättigten wässrigen Lösung (24,2 g/l) zu einer dermalen Aufnahme von 317 mg 2-Phenoxyethanol führen. Aus einer oralen 2-Jahre-Studie an Mäusen wurde ein NOAEL von ca. 543 mg/kg KG und Tag ermittelt. Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL auf den Menschen werden berücksichtigt: die nachgewiesene vollständige orale Resorption, die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Maus und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:7), die Übertragung des NOAEL aus dem Tierversuch auf den Menschen (1:2) und das Körpergewicht des Menschen (70 kg). Damit errechnet sich eine tolerable Aufnahme von 3801 mg. Ein Wert von 3393 mg errechnet sich ausgehend von dem NOAEL der chronischen Studie an Ratten von ca. 277 mg/kg KG und Tag. Die Aufnahme über die Haut beträgt demnach weniger als 25% der systemisch tolerablen Menge, so dass 2-Phenoxyethanol nicht mehr mit „H“ markiert wird.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen nur vereinzelte Fallberichte über eine vermutete kontaktallergische Reaktion auf 2-Phenoxyethanol vor. In klinisch-epidemiologischen Untersuchungen führt 2-Phenoxyethanol nur sehr selten zu positiven Epikutantest-Befunden. In experimentellen Untersuchungen am Meerschweinchen zeigt 2-Phenoxyethanol keine hautsensibilisierende Wirkung. Es erfolgt daher weiterhin weder eine Markierung mit „Sh“ noch mit „Sa“.

7 Literatur

- BASF AG (2002 a) In vivo unscheduled DNA synthesis in rat hepatocytes with Protectol PE. RCC – Cytotest Cell Research GmbH, RCC-CCR Project No. 712404, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (2002 b) Micronucleus assay in bone marrow cells of the mouse with Protectol PE. RCC – Cytotest Cell Research GmbH, RCC-CCR Project No. 712403, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (2002 c) Gene mutation assay in chinese hamster V79 cells in vitro (V79/HPRT) with Protectol PE. RCC – Cytotest Cell Research GmbH, RCC-CCR Project No. 712402, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (2002 d) Salmonella typhimurium/Escherichia coli reverse mutation assay (standard plate test and preincubation test) with Protectol PE. Project No. 40M0498/014112, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (2002 e) In vitro chromosome aberration test in chinese hamster V79 cells with Protectol PE. RCC – Cytotest Cell Research GmbH, RCC-CCR Project No. 712401, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (2002 f) Protectol PE – Maximization test in guinea pigs. Project No. 30H0498/012201, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (2006 a) Protectol PE – Palatability study in Beagle dogs, administration via the diet for 7 days. Project No. 10D0498/01188, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (2006 b) Protectol PE – Palatability study in Beagle dogs, administration via the diet for 7 days. Project No. 10D0498/01191, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht

874 MAK Value Documentations

- BASF AG (2006 c) Protectol PE – Screening study in Beagle dogs; Administration via gelatin capsules for 7 days. Project No. 10D0498/01190, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF SE (2015 a) 13-week drinking water study in F344/DuCrj rats, translation, Study No. 0459, Summary, BASF SE, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF SE (2015 b) 13-week drinking water study in Crj:BDF1 mice, translation, Study No. 0460, Summary, unveröffentlicht
- BASF AG und The Dow Chemical Company (2006) Phenoxyethanol, prenatal developmental toxicity study in Wistar rats, oral administration (gavage). Experimental Toxicology and Ecology, BASF AG, Project No. 30R0498/01194, BASF AG, Ludwigshafen, The Dow Chemical Company, Midland, MI, USA, unveröffentlicht
- BASF AG und The Dow Chemical Company (2007 a) 14C-Protectol PE (Phenoxyethanol) – study on the biokinetics in rats. Experimental Toxicology and Ecology, BASF AG, Project No. 02B0890/056006, BASF AG, Ludwigshafen, The Dow Chemical Company, Midland, MI, USA, unveröffentlicht
- BASF AG und The Dow Chemical Company (2007 b) The metabolism of 14C-phenoxyethanol (CAS No. 122-99-6) in rats. BASF Agricultural Center Limburgerhof, Project ID 248149, BASF AG, Ludwigshafen, The Dow Chemical Company, Midland, MI, USA, unveröffentlicht
- BASF AG und The Dow Chemical Company (2007 c) Phenoxyethanol, subacute 14-day inhalation study in Wistar rats, liquid aerosol exposure. Experimental Toxicology and Ecology, BASF AG, Project No. 36I0498/01187, BASF AG, Ludwigshafen, The Dow Chemical Company, Midland, MI, USA, unveröffentlicht
- BASF AG und The Dow Chemical Company (2007 d) In-vitro haemolysis of 2-phenoxyethanol in different species. Experimental Toxicology and Ecology, BASF AG, Project No. 70H0498/012301, BASF AG, Ludwigshafen, The Dow Chemical Company, Midland, MI, USA, unveröffentlicht
- Bayer AG (2002) Phenoxyethanol, study for subchronic oral toxicity in rats (13 weeks feeding study with 4 weeks recovery period). Institute of Toxicology, Bayer AG, Study No. T 8071127, Bayer AG, Leverkusen, unveröffentlicht
- Birnie AJ, English JS (2006) 2-Phenoxyethanol-induced contact urticaria. *Contact Dermatitis* 54: 349
- Bohn S, Bircher AJ (2001) 2-Phenoxyethanol-induced urticaria. *Allergy* 56: 922–923
- Brasch J, Henseler T (1992) The reaction index: a parameter to assess the quality of patch test preparations. *Contact Dermatitis* 27: 203–204
- Bührer C, Bahr S, Siebert J, Wettstein R, Geffers C, Obladen M (2002) Use of 2% 2-phenoxyethanol and 0.1% octenidine as antiseptic in premature newborn infants of 23–26 weeks gestation. *J Hosp Infect* 51: 305–307
- Chasset F, Soria A, Moguelet P, Mathian A, Auger Y, Francès C, Barette S (2016) Contact dermatitis due to ultrasound gel: A case report and published work review. *J Dermatol* 43: 318–320
- Cheng S, Leow YH, Goh CL, Goon A (2014) Contact sensitivity to preservatives in Singapore: frequency of sensitization to 11 common preservatives 2006–2011. *Dermatitis* 25: 77–82
- Chow ET, Avolio AM, Lee A, Nixon R (2013) Frequency of positive patch test reactions to preservatives: The Australian experience. *Australas J Dermatol* 54: 31–35
- ECB (European Chemicals Bureau) (2000) 2-Phenoxyethanol. IUCLID dataset, 18.02.2000, ECB, Ispra, Italien
- ECHA (European Chemicals Agency) (2015) Information on registered substances. Dataset on 2-phenoxyethanol (CAS Number 122-99-6), joint submission, first publication 04.03.2011, last

- modification 18.05.2015,
<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Gallo R, Marro I, Sorbara S (2005) Contact allergy from phenoxyethanol in Fitostimoline gauzes. *Contact Dermatitis* 53: 241
- Garlantézec R, Wartembourg C, Monfort C, Labat L, Pulkkinen J, Bonvallot N, Multigner L, Chevrier C, Cordier S (2013) Urinary glycol ether metabolites in women and time to pregnancy: The PELAGIE Cohort. *Environ Health Perspect* 121: 1167–1173
- Geier J, Uter W, Lessmann H, Schnuch A (2003) The positivity ratio – another parameter to assess the diagnostic quality of a patch test preparation. *Contact Dermatitis* 48: 280–282
- Geier J, Lessmann H, Dickel H, Frosch PJ, Koch P, Becker D, Jappe U, Aberer W, Schnuch A, Uter W (2004) Patch test results with the metalworking fluid series of the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Contact Dermatitis* 51: 118–130
- Geier J, Lessmann H, Skudlik C, Weisshaar E, Schnuch A (2013) Kontaktallergie gegen Bestandteile von Kühlschmierstoffen. IVDK-Daten der Jahre 2005 – 2009. *Derm Beruf Umwelt* 61: 137–149
- Goossens A, Claes L, Drieghe J, Put E (1998) Antimicrobials: preservatives, antiseptics and disinfectants. *Contact Dermatitis* 39: 133–134
- Hernández B, Ortiz-Frutos FJ, García M, Palencia S, García MC, Iglesias L (2002) Contact urticaria from 2-phenoxyethanol. *Contact Dermatitis* 47: 54
- Hoechst Celanese Corporation (1993) Fourteen (14) day dermal toxicity study in rabbits, administered test article C-01813. NTIS/OTS 0537779, EPA/OTS Doc ID 86-930000343, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Howes D (1988) Absorption and metabolism of 2-phenoxyethanol in rat and man. *Cosmetic Science '88*, 15th IFSCC International Congress
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2015) 2-Phenoxyethanol, GESTIS-Stoffdatenbank,
<http://www.dguv.de/ifa/stoffdatenbank/>
- JMHLW (Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare) (2003 a) CAS.-No. 122-99-6, [14-days drinking water study in F344/DuCrij rats] (japanisches Original). Japan Bioassay Research Center, Study No. 0453, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Tokio, Japan,
http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/carcino_report.htm
- JMHLW (2003 b) CAS.-No. 122-99-6, [13-week drinking water study in F344/DuCrij rats] (japanisches Original). Japan Bioassay Research Center, Study No. 0459, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Tokio, Japan,
http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/carcino_report.htm
- JMHLW (2003 c) CAS.-No. 122-99-6, [14-days drinking water study in B6D2F1 mice] (japanisches Original). Japan Bioassay Research Center, Study No. 0454, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Tokio, Japan,
http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/carcino_report.htm
- JMHLW (2003 d) CAS.-No. 122-99-6, [13-week drinking water study in B6D2F1 mice] (japanisches Original). Japan Bioassay Research Center, Study No. 0460, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Tokio, Japan,
http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/carcino_report.htm
- JMHLW (2007 a) Summary of Drinking Water Carcinogenicity Study of 2-Phenoxyethanol in F344 Rats. Japan Bioassay Research Center, Study No. 0497, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Tokio, Japan,
http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/2-Phenoxyethanol_Rats.pdf

876 MAK Value Documentations

- JMHLW (2007 b) Summary of drinking water carcinogenicity study of 2-phenoxyethanol in B6D2F1 mice. Japan Bioassay Research Center, Study No. 0498, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Tokio, Japan,
http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/2-Phenoxyethanol_Mice.pdf
- Kaufmann W, Bader R, Ernst H, Harada T, Hardisty J, Kittel B, Kolling A, Pino M, Renne R, Rittinghausen S, Schulte A, Wöhrmann T, Rosenbruch M (2009) 1st International ESTP Expert Workshop: "Larynx squamous metaplasia". A re-consideration of morphology and diagnostic approaches in rodent studies and its relevance for human risk assessment. *Exp Toxicol Pathol* 61: 591–603
- Lockley DJ, Howes D, Williams FM (2005) Cutaneous metabolism of glycol ethers. *Arch Toxicol* 79: 160–168
- Lujan D, Hernandez-Machin B, Peñate Y, Borrego L (2009) Contact urticaria due to phenoxyethanol in an aftershave. *Dermatitis* 20: E10
- Marks JG, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF Jr, Fransway AF, Maibach HI, Mathias CG, Nethercott JR, Rietschel RL, Sherertz EF, Storrs FJ, Taylor JS (1998) North American Contact Dermatitis Group patch test results for the detection of delayed-type hypersensitivity to topical allergens. *J Am Acad Dermatol* 38: 911–918
- Maurer T (1985) The optimization test. *Curr Probl Dermatol* 14: 114–151
- Mock BA, Müller M, Henzgen M, Kroegel C (2002) Akute generalisierte Urtikaria als Sofortreaktion bei Typ-IV-2-Phenoxyethanol-Allergie. *Allergo J* 11, Suppl 1: S48
- NLM (National Library of Medicine) (2015 a) 2-Phenoxyethanol. ChemIDplus,
<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>
- NLM (2015 b) 2-Phenoxyethanol. Chemical Carcinogenesis Research Information System (CCRIS),
<http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/ccris.htm>
- NTP (National Toxicology Program) (1989) Ethylene glycol monophenyl ether, Genetic Toxicology – Bacterial Mutagenicity, NTP study ID 555080,
<http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/ntpViews/?studyNumber=002-02163-0001-0000-5>
- Núñez Orjales R, Carballas Vázquez C, Carballada González F, Boquete Paris M (2010) 2-Phenoxyethanol-induced contact urticaria and anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 20: 354–355
- Pomierny B, Krzyzanowska W, Smaga I, Pomierny-Chamiolo L, Stankowicz P, Budziszewska B (2014) Ethylene glycol ethers induce oxidative stress in the rat brain. *Neurotox Res* 26: 422–429
- Pratt MD, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF Jr, Fransway AF, Maibach HI, Marks JG, Mathias CG, Rietschel RL, Sasseville D, Sherertz EF, Storrs FJ, Taylor JS, Zug K (2004) North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 2001-2002 study period. *Dermatitis* 15: 176–183
- Roper CS, Howes D, Blain PG, Williams FM (1997) Percutaneous penetration of 2-phenoxyethanol through rat and human skin. *Food Chem Toxicol* 35: 1009–1016
- Roper CS, Howes D, Blain PG, Williams FM (1998) A comparison of the absorption of a series of ethoxylates through rat skin in vitro. *Toxicol In Vitro* 12: 57–65
- Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ (1998) Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a multicentre study. *Br J Dermatol* 138: 467–476
- Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Uter W (2011 a) Contact allergy to preservatives. Analysis of IVDK data 1996-2009. *Br J Dermatol* 164:1316–1325
- Schnuch A, Mildau G, Kratz EM, Uter W (2011 b) Risk of sensitization to preservatives estimated on the basis of patch test data and exposure, according to a sample of 3541 leave-on products. *Contact Dermatitis* 65: 167–174

- Stahl J, Braun M, Siebert J, Kietzmann M (2010) The effect of a combination of 0.1% octenidine dihydrochloride and 2% 2-phenoxyethanol (octenisept®) on wound healing in pigs *in vivo* and its *in vitro* percutaneous permeation through intact and barrier disrupted porcine skin. *Int Wound J* 7: 62–69
- Stahl J, Braun M, Siebert J, Kietzmann M (2011) The percutaneous permeation of a combination of 0.1% octenidine dihydrochloride and 2% 2-phenoxyethanol (octenisept®) through skin of different species *in vitro*. *BMC Vet Res* doi:10.1186/1746-6148-7-44
- Starek A, Jarosz J, Szymczak W (2004) Comparison of the hemolytic activity of isopropoxyethanol and phenoxyethanol. *Int J Occup Med Environ Health* 17: 339–346
- The Dow Chemical Company und BASF AG (2006) 2-Phenoxyethanol: species comparison of the *in vitro* metabolism of 2-phenoxyethanol in liver S9 homogenate of female mice, female rats, female rabbits, and female human donors. Toxicology & Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company, study ID 061064, The Dow Chemical Company, Midland, MI, USA, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- Thompson TR, Belsito DV (2002) Regional variation in prevalence and etiology of allergic contact dermatitis. *Am J Contact Dermatitis* 13: 177–182
- Vogt T, Landthaler M, Stolz W (1998) Generalized eczema in an 18-month-old boy due to phenoxyethanol in DPT vaccine. *Contact Dermatitis* 38: 50–51
- Warsaw EM, Nelsen DD, Sasseville D, Belsito DV, Maibach HI, Zug KA, Fowler JF Jr, Taylor JS, DeLeo VA, Marks JG Jr, Storrs FJ, Mathias CG, Pratt MD, Rietschel RL (2010) Positivity ratio and reaction index: patch-test quality-control metrics applied to the north american contact dermatitis group database. *Dermatitis* 21: 91–97
- Wieslander G, Norbäck D (2010) Ocular symptoms, tear film stability, nasal patency, and biomarkers in nasal lavage in indoor painters in relation to emissions from water-based paint. *Int Arch Occup Environ Health* 83: 733–741

abgeschlossen am 24.02.2016