

Hexahydrophthalsäure- diglycidylester

Sensibilisierende Wirkung (2013)	Sh
CAS-Nr.	5493-45-8 27103-66-8 (Homopolymer)
Synonyma	1,2-Cyclohexandicarbonsäure-1,2-bis-(2-oxiranylmethyl)ester 1,2-Cyclohexandicarbonsäure-bis-(2,3-epoxypropyl)ester 1,2-Cyclohexandicarbonsäurebis-(oxiranylmethyl)ester Diglycidylhexahydrophthalat Diglycidyl-1,2-cyclohexandicarboxylat

Hexahydrophthalsäurediglycidylester wird zur Herstellung von cycloaliphatischen Epoxidharzen eingesetzt.

Allergene Wirkung

Erfahrungen beim Menschen

Hautsensibilisierende Wirkung

Hexahydrophthalsäurediglycidylester oder ein cycloaliphatisches Epoxidharz auf Basis von Hexahydrophthalsäurediglycidylester ist in Deutschland nicht als zugelassene Testsubstanz verfügbar. In einigen Untersuchungen wurde jedoch eine 0,5%ige Zubereitung in Vaseline eines derartigen, von einem schwedischen Hersteller vertriebenen cycloaliphatischen Epoxidharzes im Epikutantest eingesetzt:

In Deutschland wurde dieses cycloaliphatische Epoxidharz nur in einer Studie der Kliniken des IVDK in einer speziellen Epoxidharz-Reihe bei gezielter Indikation im Epikutantest getestet. Das untersuchte Kollektiv bestand aus 70 Patienten mit Verdacht auf allergisches Kontaktekzem durch Epoxidharze und 22 Patienten mit bekannter Sensibilisierung gegen das standardmäßig getestete Epoxidharz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether. Zwischen 2002 und 2003 zeigten 3 von 87 Getesteten eine positive Reaktion (2 einfach, 1 zweifach positive Reaktionen) auf cycloaliphatisches Epoxid-

2 Hexahydrophthalsäurediglycidylester

harz. Der Reaktionsindex¹⁾ (RI) von 0,2 und die Positivity Ratio²⁾ (PR) von 67% weisen die Zubereitung des Harzes als geeignete Testzubereitung aus (zum Vergleich für das Harz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether: RI = 1,0; PR = 42%) (Geier et al. 2004).

In den 3 Mayo-Kliniken wurden zwischen 2000 und 2007 insgesamt 444 Patienten mit bis zu 56 Kunststoff- und Kleber-Bestandteilen getestet. Dabei reagierten 4 von 322 Getesteten positiv auf cycloaliphatisches Epoxidharz; in 3 Fällen wurde von den Autoren eine klinische Relevanz angenommen (Shmidt et al. 2010).

Zwischen September 2000 und August 2010 wurden in der Universitätsklinik von Turku 6042 Patienten mit Epoxidharz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether getestet. Hierbei zeigten insgesamt 59 Patienten positive Reaktionen, die auf eine Sensibilisierung durch nicht-berufliche (21 Patienten) bzw. berufliche Exposition (38 Patienten) zurückgeführt wurden. Vier von 23 Getesteten mit beruflicher Exposition reagierten auch positiv auf cycloaliphatisches Epoxidharz auf Basis von Hexahydrophthalsäurediglycidylester (Majasuo et al. 2012).

Innerhalb von 22 Jahren wurden im Finnish Institute of Occupational Health (FIOH) 182 Patienten wegen des Verdachtes auf ein beruflich bedingtes allergisches Kontaktekzem durch Epoxidharze untersucht. Im Epikutantest reagierten 12 von ihnen positiv auf cycloaliphatisches Epoxidharz auf Basis von Hexahydrophthalsäurediglycidylester. Angaben zur Exposition, zur Zahl der mit den einzelnen Substanzen getesteten Personen, zu Koreaktionen und zur klinischen Relevanz der Testergebnisse fehlen (Jolanki et al. 2001). Es ist nicht transparent, wie häufig bei diesen Patienten die kommerziell verfügbare oder eine andere Testzubereitung eingesetzt wurde.

Bei 22 von insgesamt etwa 150 Beschäftigten in der Ski-Produktion bestand der Verdacht auf ein beruflich bedingtes Kontaktekzem. Jeweils einer von ihnen zeigte im Epikutantest eine einfach, zweifach bzw. dreifach positive Reaktion auf das kommerziell verfügbare cycloaliphatische Epoxidharz (Jolanki et al. 1996). Diese 3 Patienten sind sehr wahrscheinlich in der Auswertung von 2001 (Jolanki et al. 2001) mit berücksichtigt.

In den Jahren 1984 bis 1988 wurde ein cycloaliphatisches Epoxidharz auf Basis von Hexahydrophthalsäurediglycidylester (1%ige Zubereitung eines technischen Harzes in Vaseline) im FIOH bei insgesamt 36 Patienten epikutan getestet. Dabei zeigten 4 Getestete eine positive Reaktion. Nähere Angaben zu Ko- oder Kreuzreaktionen, zur individuellen Exposition oder zur klinischen Relevanz der Reaktionen liegen nicht vor (Jolanki et al. 1990). Diese 4 Patienten sind sehr wahrscheinlich ebenfalls in der Auswertung von 2001 (Jolanki et al. 2001) mit aufgeführt.

In einem Betrieb entwickelten 18 Beschäftigte, die mit der Herstellung von elektrischen Isolatoren beschäftigt waren, ein Kontaktekzem. Verwendet wurde ein cycloaliphatisches Epoxidharz auf Basis von Hexahydrophthalsäurediglycidylester. Von diesen 18 Beschäftigten zeigten 12 im Epikutantest eine deutlich positive Reaktion auf 1% eines etwa 50% Hexahydrophthalsäurediglycidylester-enthaltenden Harzes. Nur eine dieser

¹⁾ 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).

²⁾ Die Positivity Ratio ist definiert als der Prozentsatz einfach positiver Reaktionen an der Gesamtheit der positiven Reaktionen (Geier et al. 2003).

12 Personen reagierte auch auf das in der Standardreihe getestete Epoxidharz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether und 8 Patienten auf ein anderes Bisphenol-A-diglycidylether-haltiges, in 1%iger Konzentration getestetes Harz (Jolanki et al. 1989).

In einer älteren Publikation wurden 5 Fälle einer Sensibilisierung durch Bestandteile von Schneid- oder Bohrölen beschrieben. In allen Fällen trat im Epikutantest mit einem cycloaliphatischen Epoxidharz auf Basis von Hexahydrophthalsäurediglycidylester (technisches Produkt, 1%ig in Vaseline getestet; keine Reaktion bei 25 Kontrollpersonen) eine zweifach positive Reaktion auf (English et al. 1986).

In weiteren Fallberichten wurde zumeist das kommerziell verfügbare cycloaliphatische Epoxidharz für die Epikutantestung verwendet:

Bei 8 Beschäftigten, die defekte Wasserleitungen mittels Epoxidharz-Innenbeschichtungen reparierten, stellte sich nach 1- bis 42-monatiger Tätigkeit ein arbeitsabhängiges Kontaktekzem an Händen, Handgelenken oder Unterarmen ein. Im Epikutantest reagierten 6 Getestete deutlich bis stark positiv auf ein Epoxidharz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether. Von diesen zeigten 2 Getestete Reaktionen gegen mehrere der Glycidylverbindungen, darunter auch eine dreifach bzw. eine einfach positive Reaktion auf das cycloaliphatische Epoxidharz auf Basis von Hexahydrophthalsäurediglycidylester (Berglind et al. 2012).

Bei einer technischen Angestellten, die im Rahmen der Tätigkeit an einem Elektronenmikroskop Kontakt zu 1,2-Epoxypropan, Epoxidharzen und Härtern, Glutaraldehyd und Foto-Chemikalien hatte, traten zweimal ekzematöse Hautreaktionen an den Fingern auf. Im Epikutantest fanden sich nach 48 und 96 Stunden positive Reaktionen auf 1% 1,2-Epoxypropan und 1% Epichlorhydrin (jeweils in Aceton) sowie auf cycloaliphatisches Epoxidharz (Morris et al. 1998).

Zwei Metallarbeiter entwickelten einige Tage nach Einführung eines nicht wasser-mischbaren Kühlschmiermittels eine erythematöse, schuppige Dermatitis der Hände und Unterarme. Beide reagierten im Epikutantest mit einer zweifach positiven Reaktion auf das unverdünnte Öl sowie mit einer zweifach bzw. dreifach positiven Reaktion auf cycloaliphatisches Epoxidharz auf Basis von Hexahydrophthalsäurediglycidylester. Letzteres war zu 0,25% in dem Kühlschmiermittel enthalten (Jensen und Andersen 2003).

Einer von 3 Beschäftigten, bei denen sich infolge des Kontaktes mit Epoxidharzen, die in der Sanierung von Wasserleitungen eingesetzt wurden, ein Handekzem einstellte, reagierte im Epikutantest außer mit einer stark positiven Reaktion auf Diethylentriamin auch schwach positiv auf das standardmäßig getestete Epoxidharz sowie auf eine 0,5%ige Zubereitung eines cycloaliphatischen Epoxidharzes (k. w. A.) und auf 0,25% Phenylglycidylether (Reed und Shaw 1999).

In einigen Fallberichten sind möglicherweise (auch) Kreuzreaktionen für die beschriebenen positiven Epikutantest-Ergebnisse verantwortlich:

Eine 33-jährige und eine 37-jährige Laborantin mit Exposition gegen ein Immersionsöl, das neben einem Epoxidharz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether auch ein cycloaliphatisches Epoxidharz auf Basis von 3,4-Epoxy-cyclohexylcarbonsäure-3,4-epoxy-cyclohexylmethylester enthielt, zeigten im Epikutantest außer einer stark positiven Reaktion auf das Bisphenol-A-Epoxidharz auch eine einfach positive Reaktion auf cycloaliphatisches Epoxidharz auf Basis von Hexahydrophthalsäurediglycidylester (k. A. zur Testkonzentration) (Sommer et al. 1997). In einer weiteren Untersuchung wurden 3 von 6 betroffenen Beschäftigten auch mit einer 0,5%igen Zubereitung eines cycloaliphatischen

4 Hexahydrophthalsäurediglycidylester

tischen Epoxidharzes getestet, bei einem von ihnen mit zweifach positivem Ergebnis (Sasseville et al. 2000). Epikutantests mit dem cycloaliphatischen Epoxidharz auf Basis von 3,4-Epoxycyclohexylcarbonsäure-3,4-epoxycyclohexylmethylester wurden in beiden Untersuchungen jedoch nicht durchgeführt. In einem anderen Fall einer Sensibilisierung gegen ein derartiges Immersionsöl reagierte der Betroffene im Epikutantest deutlich positiv (2+) auf das 10- und 1%ig getestete Immersionsöl und stark positiv (3+) auf die in dem Öl enthaltenen Komponenten (modifiziertes Bisphenol-Epoxidharz (k. w. A.), 1,4-Butandiol diglycidylether und 3,4-Epoxycyclohexylcarbonsäure-3,4-epoxycyclohexylmethylester; jeweils 10-, 5- und 2%ig in Vaseline getestet) sowie schwach positiv (1+) auf das kommerziell verfügbare cycloaliphatische Epoxidharz auf Basis von Hexahydrophthalsäurediglycidylester und auf Phenylglycidylether, die als Bestandteile einer Epoxidharz-Reihe getestet wurden (Ahmed und Ilchyshyn 2000).

In einem Betrieb der Flugzeugindustrie, in dem ein Kohlefaser/Epoxidharz-Komposit verarbeitet wurde, traten bei mehreren Beschäftigten Hauterscheinungen im Gesicht oder an den Händen auf. Bei 14 Beschäftigten zeigten sich im Epikutantest positive Reaktionen auf eines der getesteten Epoxidharzbestandteile. Von diesen reagierten 5 von 6 Getesteten auch auf eine 1%ige Zubereitung des mit dem Hexahydrophthalsäurediglycidylester strukturell eng verwandten Phthalsäurediglycidylester (CAS-Nr: 7195-45-1) positiv. Drei dieser 5 Patienten wurden auch mit dem Standardepoxidharz getestet, wobei nur einer eine positive Reaktion zeigte. Hexahydrophthalsäurediglycidylester wurde in dieser Untersuchung nicht getestet (Burrows et al. 1984).

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Informationen vor.

Tierexperimentelle Befunde

Hautsensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Informationen vor.

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Informationen vor.

Bewertung

Den klinischen Erfahrungen zufolge weist Hexahydrophthalsäurediglycidylester ein hautsensibilisierendes Potenzial auf. Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen liegen nicht vor. Zur atemwegssensibilisierenden Wirkung des Hexahydrophthalsäurediglycidylester liegen keine Informationen vor. Hexahydrophthalsäurediglycidylester wird daher mit „Sh“, nicht aber mit „Sa“ markiert.

Literatur

- Ahmed I, Ilchyshyn A (2000) Immersion oil allergy with no reaction to epoxy resin in the standard series. *Contact Dermatitis* 43: 125–126
- Berglind IA, Lind ML, Lidén C (2012) Epoxy pipe relining – an emerging contact allergy risk for workers. *Contact Dermatitis* 67: 59–65
- Brasch J, Henseler T (1992) The reaction index: a parameter to assess the quality of patch test preparations. *Contact Dermatitis* 27: 203–204
- Burrows D, Fregert S, Campbell H, Trulsson L (1984) Contact dermatitis from the epoxy resins tetraglycidyl-4,4'-methylene dianiline and o-diglycidyl phthalate in composite material. *Contact Dermatitis* 11: 80–82
- English JS, Foulds I, White IR, Rycroft RJ (1986) Allergic contact sensitization to the glycidyl ester of hexahydrophthalic acid in a cutting oil. *Contact Dermatitis* 15: 66–68
- 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, Hillen U, Jappe U, Dickel H, Koch P, Frosch PJ, Schnuch A, Uter W (2004) An attempt to improve diagnostics of contact allergy due to epoxy resin systems. First results of the multicentre study EPOX 2002. *Contact Dermatitis* 51: 263–272
- Jensen CD, Andersen KE (2003) Two cases of occupational allergic contact dermatitis from a cycloaliphatic epoxy resin in a neat oil: case report. *Environ Health* 2: 3
- Jolanki R, Sysilampi M-L, Kanerva L, Estlander T (1989) Contact allergy to cycloaliphatic epoxy resins. In: Frosch PJ, Dooms-Goossens A, Lachapelle J-M, Rycroft RJG, Scheper RJ (Hrsg) *Current Topics in Contact Dermatitis*, Springer-Verlag, Berlin, 360–367
- Jolanki R, Kanerva L, Estlander T, Tarvainen K, Keskinen H, Henriks-Eckerman ML (1990) Occupational dermatoses from epoxy resin compounds. *Contact Dermatitis* 23: 172–183
- Jolanki R, Tarvainen K, Tatar T, Estlander T, Henriks-Eckerman ML, Mustakallio KK, Kanerva L (1996) Occupational dermatoses from exposure to epoxy resin compounds in a ski factory. *Contact Dermatitis* 34: 390–396
- Jolanki R, Estlander T, Kanerva L (2001) 182 patients with occupational allergic epoxy contact dermatitis over 22 years. *Contact Dermatitis* 44: 121–123
- Majasuo S, Liippo J, Lammintausta K (2012) Non-occupational contact sensitization to epoxy resin of bisphenol A among general dermatology patients. *Contact Dermatitis* 66: 148–153
- Morris AD, Ratcliffe J, Dalziel KL, English JS (1998) Allergic contact dermatitis from epoxy propane. *Contact Dermatitis* 38: 57
- Reed J, Shaw S (1999) Occupational allergic contact dermatitis in water-pipe renovators from diethylenetriamine in an epoxy resin system. *Contact Dermatitis* 41: 297
- Sasseville D, Moreau L, Brassard J, Leclerc G (2000) Allergic contact dermatitis to epoxy resin in microscopy immersion oil: cases from Canada. *Am J Contact Dermatitis* 11: 99–103
- Shmidt E, Farmer SA, Davis MD (2010) Patch-testing with plastics and glues series allergens. *Dermatitis* 21: 269–274
- Sommer S, Wilkinson SM, Wilson CL (1997) Airborne contact dermatitis caused by microscopy immersion fluid containing epoxy resin. *Contact Dermatitis* 39: 141–142

abgeschlossen am 05.12.2012