

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Polyethylenglykole (PEG) (mittlere Molmasse 200–600)

MAK-Begründung, Nachtrag

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

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

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

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

Keywords: Polyethylenglykole; Toxizität; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Sensibilisierung; Entwicklungstoxizität; Spitzenbegrenzung

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Polyethylenglykole (PEG) (mittlere Molmasse 200–600). MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Apr;4(2):822–844]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/mb0pe1kskd0067_w

Neuveröffentlichung (Online): 30 Apr 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb0pe1kskd0067>

Addendum abgeschlossen: 21 Mrz 2018

Erstveröffentlichung (Online): 25 Apr 2019

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission Regelungen und Maßnahmen etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

Polyethylene glycols (PEGs) (average molar mass 200–600)

[Polyethylenglykole (PEG) (mittlere Molmasse 200–600)]

MAK Value Documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb0pe1kskd0067

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated polyethylene glycols (PEGs) (average molar mass 200–600) [25322-68-3] considering all toxicological endpoints.

In 13-week studies in rats, the NOAEC for aerosols of PEG 200 and PEG 400 was the highest concentration tested of 1000 mg/m³. Taking into account the increased respiratory volume at the workplace (see List of MAK and BAT Values, Sections I b and I c), the extrapolation of data in animals to humans and the preferred value approach, the maximum concentration at the workplace (MAK value) has now been lowered to 200 mg/m³ for the inhalable fraction. PEG 300 is composed of PEG 200 and PEG 400. PEG 600 is composed of 50% PEG 400. Therefore, the MAK value also applies to PEG 300 and PEG 600. In a chronic study at 2000 mg PEG 400/kg body weight and day, the body weight gain in rats was diminished. Therefore, the critical effect of PEGs is expected to be systemic and PEGs are classified in Peak Limitation Category II. As the half-life is between 2 and 4 hours, the excursion factor of 2 is confirmed. Because formation of a mist is possible, exposure should be minimized for reasons of occupational safety and hygiene.

Several studies in rats, mice and rabbits with PEG 200 and PEG 400 show that the margins between the NOAECs for developmental toxicity scaled to a concentration at the workplace and the MAK value of 200 mg/m³ are sufficient. Therefore, damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is not exceeded and PEGs remain classified in Pregnancy Risk Group C. PEGs are not genotoxic and are not suspected to be carcinogenic. According to skin absorption models, PEGs are not taken up via the skin in toxicologically relevant amounts. A large number of studies in humans show that PEGs are not skin sensitizers, however, it cannot be excluded that autoxidation products of PEG might induce a low number of positive reactions. There are no data on respiratory sensitization.

Keywords

Polyethylenglykol; PEG; Polyethylenoxid; Polyglykol; Polyoxyethylen; Carbowax; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

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)

Polyethylenglykole (PEG) (mittlere Molmasse 200–600)

[25322-68-3]

Nachtrag 2019

MAK-Wert (2018)	200 mg/m³ E
Spitzenbegrenzung (2002)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (1995)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
log K_{ow} bei 30 °C	–0,958 (ECHA 2017)

Zu den Polyethylenglykolen (mittlere Molmasse 200–600) (PEG) liegt eine Begründung von 1995 und ein Nachtrag von 2002 zur Spitzenbegrenzung vor. Es gibt ein REACH-Registrierungsdossier zur CAS-Nr. 25322-68-3 (CAS-Nr. für PEG allgemein), das jedoch nur für Polyethylenglykol 200 gilt (ECHA 2017).

In Kühlschmierstoffkonzentraten können bis zu 20 % PEG enthalten sein. Bei dieser Konzentration ist nicht mit einer Hautreizwirkung zu rechnen, da selbst unverdünnte PEG nicht hautreizend sind.

Seit dem Jahr 2016 berücksichtigt die Kommission bei Stoffen, deren MAK-Wert auf systemischen Effekten basiert und aus inhalativen Tierversuchen oder Probandenstudien in Ruhe abgeleitet wurde, dass das Atemvolumen am Arbeitsplatz höher als unter diesen experimentellen Bedingungen ist (siehe MAK- und BAT-Werte-Liste, Abschnitt I b und I c). Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz der MAK-Wert und die Schwangerschaftsgruppe von PEG geändert werden müssen.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

PEG bis zu einer Molmasse von 600 g/mol sind bei Raumtemperatur viskos und flüsig. Die PEG sind vollständig wasserlöslich und nicht reizend. Vermutlich deshalb ist in der Lunge von Ratten selbst bei der höchsten getesteten Aerosol-Konzentration von 1000 mg/m³ mit PEG 200 und PEG 400 keine Akkumulation und Toxizität zu sehen. Systemisch-toxische Wirkungen werden ab 2000 mg/kg KG auf das Körpergewicht und die Nieren von Ratten bei subchronischer und chronischer oraler Exposition beobachtet. PEG 200 ist bei sehr hoher Dosierung von etwa 20 000 mg/kg KG nur bei der Maus teratogen, nicht aber bei Ratte, Kaninchen und Hamster. In-vivo-Tests mit Tetraethylenglykol (entspricht PEG 200) ergeben fragliche Hinweise auf ein klastogenes Potential bei der Maus, nicht aber bei der Ratte. Sowohl die wenigen klinischen Beobachtungen als auch die experimentellen Untersuchungen an Meerschweinchen und Mäusen lassen kein eindeutiges kontaktsensibilisierendes Potential von PEG erkennen. Es ist aber nicht auszuschließen, dass durch Autoxidation der PEG Abbauprodukte gebildet werden, die zu irritativen, in Einzelfällen möglicherweise auch zu kontaktallergischen Reaktionen führen können.

2 Wirkungsmechanismus

Es liegen keine neuen Daten vor.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

PEG bis zu einer Molmasse von 400 g/mol werden von Mensch und Ratte oral zu etwa 60 % resorbiert. Bei höheren Molmassen nimmt die Resorption ab (Begründung 1995). Zur inhalativen und dermalen Resorption liegen keine Daten vor.

Für unverdünntes PEG 200 werden mit den Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) Fluxe von 149; 22,9 bzw. 47,4 µg/cm² und Stunde berechnet. Unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche entspricht dies Aufnahmemengen von 298, 45,8 bzw. 94,8 mg. Eine analoge Berechnung für PEG 600 ergibt eine maximale Menge von 13,4 mg. Die Daten zu PEG 200 sind somit als ungünstigster Fall anzusehen.

PEG 400 wird von Probanden nach intravenöser Gabe schnell ausgeschieden (50 % in ca. 3 Stunden), nach oraler Gabe werden in 3 Stunden ca. 30 % ausgeschieden (Shaffer et al. 1950). Die Halbwertszeit dürfte also zwischen 2 und 4 Stunden liegen.

3.2 Metabolismus

Im Stoffwechsel können Mono- und Disäuren von Di- und Triethylenglykol entstehen, die Bestandteil von niedermolekularen PEG sein können (Begründung 1995).

Die polymeren Homologen von Ethylenglykol ($n = 1 - 8$) werden durch Alkoholdehydrogenase oxidiert. Die Aktivität nimmt mit steigender Kettenlänge ab (Herold et al. 1989).

4 Erfahrungen beim Menschen

In der Begründung 1995 sind nur Daten zur wiederholten dermalen und intravenösen Applikation beschrieben.

Wirkung auf Haut und Schleimhäute

In einer Untersuchung führte unverdünntes PEG 400 nach vierstündiger okklusiver Applikation bei 28 Probanden zu keiner Hautreizung. Auf die als Standard mitgeführte 20%ige wässrige Zubereitung von Natriumdodecylsulfat reagierten 12 der 28 Probanden (Basketter et al. 2004).

Allergene Wirkung

Trotz der umfangreichen Verwendung von PEG in Kosmetika und topischen Zubereitungen liegen nur wenige vereinzelte Fallberichte zu vermuteten allergischen Reaktionen auf PEG vor. Diese betreffen ausschließlich Patienten mit Reaktionen nach Anwendung von topischen Medikamenten (vor allem Nitrofurazon-haltigen Präparaten) auf infizierten Hautarealen. In zwei weiteren Fällen trat eine Reaktion auf den strukturell eng verwandten PEG 350-Monomethylether in Diclofenac-Zubereitungen auf (Tabelle 1). Auch bei der Testung an Gruppen von Patienten, bei denen der Verdacht auf eine Sensibilisierung gegen Kosmetika oder topisch angewendete Präparate bestand und selbst bei Ulkus-cruis-Patienten wurde (zumeist) nur eine geringe Häufigkeit positiver Epikutantest-Reaktionen beobachtet (Tabelle 1).

Die Epikutantestung zur Klärung der allergischen Genese wurde in den Fallberichten, wie auch in den Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven mit unverdünntem PEG, zum Teil aber auch mit sehr unterschiedlichen Testkonzentrationen von 1 % bis 80 % durchgeführt, unter Verwendung von Wasser oder Vaseline als Vehikel. Es liegen keine Untersuchungen vor, aus denen abgeleitet werden kann, welche der Zubereitungen im Epikutantest hinreichend sensitiv und spezifisch ist. Für die Reaktionen auf PEG-Salbe (Mixtur 1:1) aus PEG 300 und PEG 1500) wurde ein Reaktionsindex (RI)¹⁾ von $-0,3$ errechnet (Schnuch et al. 1993), da relativ häufig fragliche oder auch irritative Reaktionen auftraten. Einige der einfach positiven Reaktionen auf PEG-Salbe sind demzufolge möglicherweise als falsch positiv zu interpretieren. Eine zwischen Juli 1996 und Juni 2001 durchgeführte Untersuchung zeigte, dass bei 441 Patienten mit einer irritativen Reaktion auf 0,5 % Natriumdodecylsulfat in Was-

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).

ser im Vergleich zu 641 Patienten ohne eine derartige Reaktion vermehrt auch erythematöse Reaktionen auf PEG-Salbe auftraten (0,4 % im Vergleich zu 0,1 %). Die als allergisch bewerteten Reaktionen waren in beiden Gruppen aber auf etwa gleich niedrigem Niveau (0,5 % bzw. 0,4 %). Bei den Patienten mit irritativer Reaktion auf Natriumdodecylsulfat traten jedoch ausschließlich einfach-positive Reaktionen auf (entsprechend eines Positivity Ratio (PR)² von 100 %), während in der Gruppe ohne Reaktion auf Natriumdodecylsulfat 0,3 % zwei- oder dreifach-positive Reaktionen (entsprechend eines PR von etwa 25 %) auf PEG-Salbe registriert wurden. In dieser Untersuchung wurde für den RI in den beiden Gruppen ein Wert von 0,2 bzw. 0,3 ermittelt (Geier et al. 2003 c). Einer unveröffentlichten Auswertung der Daten des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) zufolge ergibt sich aus den bei insgesamt 120 712 Patienten in den Jahren von 1996 bis 2013 erhobenen Daten für den RI ein Wert von -0,17 sowie für das PR ein Wert von 70,9 % (IVDK 2015; siehe auch Tabelle 1).

Reinheit, Herkunft und Alter der Testsubstanzen sind in den meisten Publikationen nicht dokumentiert, so dass nicht auszuschließen ist, dass Verunreinigungen für die beobachteten Reaktionen verantwortlich sind (s. u.). Auch sind die Häufigkeiten von fraglichen und irritativen Reaktionen selten dokumentiert, so dass die überwiegende Mehrzahl der Reaktionen auf hoch konzentrierte oder unverdünnte PEG schwer einzuordnen ist. Dennoch treten offenbar in seltenen Fällen eindeutig allergische Reaktionen auf PEG auf, wie die Ergebnisse aus Fall-Untersuchungen zeigen. Diese Reaktionen sind aber eine Folge der Anwendung von PEG auf vorgeschädigter Haut. Die Übertragbarkeit dieser Wirkung auf Arbeitsplatzbedingungen ist unklar.

Obwohl höhermolekulare PEG nach oraler und insbesondere nach parenteraler Applikation Ursache ausgeprägter, zum Teil anaphylaktoider Reaktionen sein können (Wenande und Garvey 2016), wurden derartige Reaktionen auf niedermolekulare PEG offenbar nicht berichtet, obwohl in sehr seltenen Fällen positive Pricktest-Ergebnisse nicht nur mit den höhermolekularen PEG, sondern auch mit PEG 400 erzielt wurden (Badiu et al. 2015). Auch urtikarielle Sofortreaktionen auf topisch angewendete niedermolekulare PEG wurden nur sehr selten beschrieben (Fisher 1977, 1978; siehe Tabelle 1).

Experimentelle Untersuchungen

In einem Human Repeated Insult Patch Test (RIPT) mit 216 Freiwilligen, von denen 200 bis zum Ende der Studie teilnahmen, erfolgten im Abstand von 48 Stunden neun jeweils 24-stündige Applikationen von jeweils 50 % PEG 200, PEG 400, PEG 1000, PEG 3350 und PEG 8000 (in Wasser) sowie von unverdünntem PEG 200 und PEG 400. Die Induktionsbehandlungen wurden bei 183 (letzte Behandlung) bis 205 Probanden (erste Behandlung) durchgeführt. Nach der achten Induktionsbehandlung trat bei einer Probandin eine Reaktion (infiltriertes Erythem) auf beide Zubereitungen von PEG 200 auf. Bei der Auslösebehandlung zeigte sich hingegen bei keinem der 200 Freiwilligen eine definierte Reaktion auf die Zubereitungen von PEG 200 oder PEG 400. Eine zweite Probandin zeigte bei der ersten, nicht jedoch bei einer

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

erneuten Auslösebehandlung eine erythematöse Reaktion auf PEG 1000, PEG 3350 und PEG 8000 (Leung und Ballantyne 1998).

In einer älteren, nur sehr unvollständig dokumentierten Untersuchung erhielten 200 Freiwillige während insgesamt dreieinhalb Wochen 10 jeweils zwei- oder dreitägige okklusive Applikationen von etwa 0,5 ml einer 3%igen wässrigen Zubereitung einer PEG-300-haltigen festen Seife auf den Oberarm. Nach einer zweiwöchigen Pause erfolgte die Auslösebehandlung mit einer wiederum dreitägigen okklusiven Applikation einer 1%igen Zubereitung. Hierbei zeigte ein Proband eine deutliche, streuende Reaktion, die bei drei erneuten, jeweils im Abstand von zwei Wochen durchgeführten Auslösebehandlungen in ähnlichem Ausmaß reproduzierbar war. Bei der anschließenden Testung der einzelnen Inhaltsstoffe der Seife fand sich eine ausgeprägte Reaktion auf 3 % PEG 300 in Vaseline. Auch die ergänzende Testung mit jeweils 3 % und 1 % PEG 600, PEG 1000, PEG 4000 und PEG 6000 (in Vaseline) lieferte jeweils ein positives Ergebnis. Ein siebentägiger offener Anwendungstest mit 3 % PEG 300 in Vaseline auf Wange und Unterarm führte jedoch zu keiner Reaktion (Maibach 1975).

Die positiven Befunde bei älteren RIPT mit PEG 1500 und PEG 4000 (Smyth et al. 1942) sowie mit PEG 200, PEG 300 und PEG 400 (Smyth et al. 1945) sind wahrscheinlich auf Verunreinigungen zurückzuführen, da in späteren Untersuchungen im RIPT mit neueren Chargen weder PEG 400 noch PEG 4000 bei je 100 weiblichen und männlichen Probanden zu positiven Befunden führten (Smyth et al. 1950; Begründung 1995).

Zu den möglichen Verunreinigungen zählen außer nicht umgesetztem Ethylenoxid vor allem (aut)oxidativ gebildete Hydroperoxide und daraus abgeleitete Folgeprodukte, darunter wahrscheinlich auch Formaldehyd und Acetaldehyd.

Die Bildung von Hydroperoxiden, hydroxylierten und ethoxylierten Aldehyden sowie von Formaldehyd wurde bei ethoxylierten Alkoholen wie Laureth-5 (3,6,9,12,15-Pentaoxaheptacosan-1-ol) und anderen nachgewiesen (Bergh et al. 1998 a, b; Bodin et al. 2001, 2003) und hinsichtlich der sensibilisierenden Wirkung im Tierexperiment überprüft. Daher ist nicht auszuschließen, dass auch die PEG als potentielle Prehaptene fungieren können, aus denen infolge der Autoxidation (z. B. bei ungeeigneten Lagerungsbedingungen) neben irritativen Oxidationsprodukten auch reaktive elektrophile Haptene gebildet werden. Allerdings waren die bei der Testung von verschiedenen oxidierten ethoxylierten Alkoholen zunächst beobachteten Reaktionen der Patienten bei einer erneuten Testung nur in einem von neun Fällen reproduzierbar, so dass die Autoren die vorangegangenen Reaktionen auf eine irritative Genese zurückführten (Matura et al. 2004).

In jeweils drei Chargen von PEG 300 und PEG 400 wurden einer älteren Untersuchung zufolge 1,4 bis 9,3 Mikroäquivalente Peroxid/ml PEG nachgewiesen. Der Ethylenoxidgehalt dieser Chargen wurde nicht exakt bestimmt und lediglich mit weniger als 0,01 % angegeben (McGinty et al. 1975). In einer neueren Untersuchung fanden sich nach sechstägiger Lagerung (40 °C; Raumlicht, wässrige Lösung, pH-Wert 5,0) der höhermolekularen Derivate PEG 1450 (50%ige Lösung) und PEG 20 000 (25%ige Lösung) etwa 720 bzw. 2400 Mikroäquivalente Peroxid/g PEG. Nach einer weiteren 20-tägigen Lagerung im Dunkeln bei 25 °C verdoppelte sich der Peroxid-Gehalt in etwa (Kumar und Kalonia 2006).

Tab. 1 Berichte über Epikutantestreaktionen auf PEG bei Patienten mit Verdacht auf Kontaktallergie

getestete Personen	Substanz / Testkonz. (Vehikel)	Ergebnis (positive Reaktionen)	Bemerkungen	Literatur
51 Patienten mit Sensibilisierung gegen Wollwachsalkohole	PEG 200 PEG 300 PEG 400 PEG 600 / je 10 % (Wasser)	11,8 % (6/51, 4 × 1+, 2 × 2+) 3,9 % (2/51, je 1 × 1+ und 2+) 0 % 2 % (1/51, 1+)	Testzeitraum: 1/1976 bis 6/1980; Ablestungen nach 24, 48 und 72 Stunden (k. w. A.); außerdem 2, 3, 3 und 2 erythematöse sowie 2, 5, 2 und 5 fragliche Reaktionen auf PEG 200, PEG 300, PEG 400 bzw. PEG 600; je 1 × 1+- und 2+- sowie 1 × 1+-Reaktion auf PEG 1000 bzw. PEG 4000 und keine Reaktion auf PEG 6000; keine Angaben zu irritativen Reaktionen	Auth 1981; Auth et al. 1984
180 Patienten (davon 120 Patienten mit Verdacht auf Sensibilisierung gegen topische Arzneimittel)	PEG 400 / unverd.	3,9 % (7/180)	Testzeitraum: n. a.; außerdem 4 ×, 3 × und 1 × positive Reaktion auf PEG 1500, PEG 3000 bzw. PEG 6000; in 4 Fällen isolierte positive Reaktion auf PEG 400 ohne Reaktion auf die anderen PEG	Bajaj et al. 1990
467 Patienten mit Verdacht auf Sensibilisierung gegen topische Arzneimittel	PEG 400 / unverd.	5,4 % (25/467)	positive Reaktion bei je einem Patienten auch nach bis zu 20, 33 bzw. 49 Tagen	
423 Patienten mit Ulcus cruris	PEG 300 und PEG 1540 / unverd.	0,7 % (3/423) (k. w. A.)	Testzeitraum: n. a.; Patienten wurden innerhalb von 58 Monaten untersucht	Barbaud et al. 2009
92 Patienten	PEG 300 / 10 % (Wasser)	4,4 % (4/92; k. w. A.)	k. w. A.	Braun 1969
40 weitere Patienten mit Reaktion auf eine Nitrofurazon-haltige Zubereitung		30 % (12/40; 2+ oder 3+, k. w. A.)	bei 5 der 12 Patienten auch positive Reaktion (k. w. A.) auf PEG 400 (10 % in Wasser)	
106 Kühlschmierstoff-exponierte Metallarbeiter	PEG-Salbe (Mix (1:1) aus PEG 300 und PEG 1500) / unverd.	0 %	Testzeitraum: 1998 bis 2001	Geier et al. 2003 a

Tab. 1 (Fortsetzung)

getestete Personen	Substanz / Testkonz. (Vehikel)	Ergebnis (positive Reaktionen)	Bemerkungen	Literatur
172 Kühlschmierstoff-exponierte Metallearbeiter	PEG-Salbe (Mix (1:1) aus PEG 300 und PEG 1500) / unverd.	0 %	Testzeitraum: 2002 bis 2003	Geier et al. 2004
83 Kühlschmierstoff-exponierte Metallearbeiter	PEG-Salbe (Mix (1:1) aus PEG 300 und PEG 1500) / unverd.	3,7 % (3/83)	Testzeitraum: 6/2004 bis 6/2005	Geier et al. 2006
586 Kühlschmierstoff-exponierte Metallearbeiter	PEG-Salbe (Mix (1:1) aus PEG 300 und PEG 1500) / unverd.	0 %	Testzeitraum: 2005 bis 2009; je 3 × fragliche und irritative Reaktionen	Geier et al. 2013
1566 Patienten mit Ekzem	PEG 400 / unverd.	0,06 % (1/1566)	Testzeitraum: 11/1972 bis 11/1973; außerdem 4 × irritative Reaktion	Hannuksela et al. 1975
776 Patienten	„PEG“ (k. w. A.) / 4 % (Öl ^W)	0,4 % (3/776)	Testzeitraum: 7/1974 bis 6/1976; außerdem 8 × irritative Reaktion	Iden und Schroeter 1977
120 712 Patienten	PEG-Salbe (Mix (1:1) aus PEG 300 und PEG 1500) / unverd.	0,21 % (178 × 1+, 60 × 2+, 13 × 3+)	Testzeitraum 1996 bis 2013; außerdem 245 × erythematöse, 36 × follikuläre und 73 × irritative Reaktion	IVDK 2015
475 Patienten mit Stauungsdermatitis oder Beineckzem	PEG-Salbe (Mix (1:1) aus PEG 300 und PEG 1500) / unverd.	1,3 % (6/475) (k. w. A.)	Testzeitraum: 11/1989 bis 7/1993; Kollektivüberschneidung mit Schnuch et al. (1993)	Lange-Ionescu et al. 1996
644 Patienten	PEG-Salbe (Mix (1:1) aus PEG 300 und PEG 1500) / unverd.	2,5 % (16/644)	Testzeitraum: 1974 bis 1980; keine Angabe zu irritativen Reaktionen; insgesamt wurden im Zeitraum 2496 Patienten untersucht	Maaq et al. 1983
18 Patienten mit positiver Reaktion auf Salbengrundlagen und 20 Kontrollpersonen	PEG 400 / 80 % (Wasser)	5,3 % (2/18) und 0 %	keine Reaktionen auf PEG 1000 und PEG 4000	

Tab. 1 (Fortsetzung)

gestetete Personen	Substanz / Testkonz. (Vehikel)	Ergebnis (positive Reaktionen)	Bemerkungen	Literatur
100 Patienten mit Ulcus cruris	PEG 400 / unverd.	0 %	Testzeitraum: n. a.	Marasović und Vuksić 1999
836 Patienten	PEG 400 / unverd.	4,2 % (35/836); 13 × 1+, 18 × 2+, 4 × 3+	Testzeitraum: 6/1996 bis 12/2015; keine Angabe zu irritativen Reaktionen; in 12 Fällen traten die Reaktionen erst am 4. Tag oder später auf; in 28 Fällen wurden Nitrofurazon-haltige Präparate als ursächlich angesehen; in 7 Fällen lagen keine Angaben zur möglichen Ursache vor	Özkaya und Kılıç 2018
50 Patienten mit Kontaktdermatitis	PEG 200 / unverd.	10 % (5/50); 1 × 1+ sowie je 2 × 2+ und 3+	Testzeitraum: n. a.; außerdem 4 × fragliche Reaktion	Pasricha 1987
423 (unausgewählte) Patienten	PEG 300 / 10 % (Wasser)	4,5 % (19/423)	Testzeitraum: 1973 bis 1974	Pevny und Uhlíř 1975
148 Patienten	PEG 400 / unverd.	0 %	k. w. A.	Rietschel und Fowler 2008
279 Patienten	PEG 400 / unverd.	0,7 % (2/279)	Testzeitraum: 7/1975 bis 6/1976; Testung mit PEG 400 als Bestandteil einer Konservierungsmittel-Reihe bei 279 von insgesamt 2000 untersuchten Patienten	Rudner 1977
4948 Patienten	PEG-Salbe (Mix (1:1) aus PEG 300 und PEG 1500) / unverd.	0,2 % (8/4948)	Testzeitraum: 1987 bis 1989; Ergebnisse aus 21 dermatologischen Praxen; nur 2+- und 3+-Reaktionen wurden als allergische Reaktionen gewertet; außerdem 9 × fragliche Reaktion	Scheuer et al. 1992
2054 Patienten	PEG-Salbe (Mix (1:1) aus PEG 300 und PEG 1500) / unverd.	0,34 % (7/2054)	Testzeitraum: 1990/91; außerdem 1 × irritative und 12 × fragliche Reaktion; Kollektivüberschneidung mit Lange-Ionescu et al. (1996)	Schnuch et al. 1993

Tab. 1 (Fortsetzung)

getestete Personen	Substanz / Testkonz. (Vehikel)	Ergebnis (positive Reaktionen)	Bemerkungen	Literatur
220 konsekutiv getestete Patienten	PEG 400 / unverd.	2,8 % (4/220)	Testzeitraum: n. a.; positive Reaktion bei 4 von 129 Männern	Sharma et al. 2004
314 Patienten mit Verdacht auf Dermatitis durch Cremes oder Salben	PEG 300, PEG 400 und PEG 555 / 3 % (Wasser)	0,32 % (1/314)	Testzeitraum: 1/1988 bis 3/1992; keine Reaktion auf PEG 1540	Stenveld et al. 1994
50 Patienten mit Verdacht auf allergisches Kontaktekzem an Händen oder Füßen	PEG 400 / unverd.	4 % (2/50)	Testzeitraum: 12/2000 bis 5/2001; positive Reaktion bei 2 Männern; insgesamt bei 28 (17 ♂, 11 ♀) von 50 (32 ♂, 18 ♀) Getesteten positive Reaktion auf eine von 30 Testsubstanzen	Yani et al. 2005
Fallberichte				
1 Patient mit Reaktion auf eine 2%ige Mupirocin-Zubereitung in PEG-Salbe	PEG 400 / 5 % und 50 % (Vaseline)	2+ bzw. 3+ (nach 48 und 96 h)	auch 2+- und 3+-Reaktion auf 5 % bzw. 50 % PEG 3350 in Vaseline	Daly 1987
2 Patienten mit Sofortreaktionen auf PEG-haltige topische Präparate	offene Testung mit PEG 400 (Fall 1) bzw. PEG 300 (Fall 2) / unverd.	nach 15 Min. erythematös-pruriginöse Reaktion bzw. nach 20 Min. urtikarielle Reaktion	in beiden Fällen keine Reaktion im Epikutantest mit den unverdünnten PEG	Fisher 1977, 1978
2 Patienten mit Reaktionen auf PEG-haltige Nitrofurazon-Zubereitungen	PEG 300 und PEG 400 / unverd.	jeweils ausgeprägte Reaktion (k. w. A.)		Fisher 1978
1 Patient mit Reaktion auf PEG-haltige Nitrofurazon-Zubereitung	PEG 200 und PEG 300 / 1 % (Vas.); PEG 300 / 4 % (Vas.); PEG 400 / unverd.; PEG 600 / 1 % (Vas.)	2+-Reaktion nach 48 und 96 h auf 4 % PEG 300 und auf PEG 400		Guijarro et al. 1999

Tab. 1 (Fortsetzung)

getestete Personen	Substanz / Testkonz. (Vehikel)	Ergebnis (positive Reaktionen)	Bemerkungen	Literatur
1 Patient mit Reaktion auf PEG-haltige Ohrentropfen	PEG 400 / unverd. sowie PEG 300 / 0,3 % (Wasser)	jeweils positiv (k. w. A.)	auch positiver ROAT mit beiden unverdünnten PEG (möglicherweise derselbe Patient wie bei Hannuksela et al. (1975))	Hannuksela und Salo 1986
1 Patientin mit Reaktion nach einmaliger Anwendung einer Diclofenac-Zubereitung	PEG 350 Mono-methylether / 1 % und 5 % (Wasser)	1+ bzw. 2+ (nach 96 h)		Kleyn et al. 2004
2 Patienten mit Reaktionen auf PEG-haltige Nitrofurazon-Zubereitungen	„PEG“ (k. w. A.) / 4 % (Vaseline)	je 2+ (nach 48 h) und 3+ bzw. „4+“ (nach 96 h)	auch positive Reaktion auf Nitrofurazon	Moreno Escobosa et al. 2009
4 Patienten mit Reaktionen auf PEG-haltige Nitrofurazon-Zubereitungen	„PEG“ (k. w. A.) / 4 % (Vaseline)	3 von 4 positiv (k. w. A.)		Prieto et al. 2006
2 Patienten mit Reaktionen auf PEG-haltige Nitrofurazon-Zubereitungen	PEG 400 / 30 % (Wasser)	jeweils erythematöse Reaktion mit Infiltrat (nach 48 h)	bei beiden Patienten auch Reaktionen auf PEG 1500 und PEG 4000 (40 % in Wasser)	Strauss 1950
1 Patientin mit Reaktion auf 3%ige Diclofenac-Zubereitung	PEG 350 Mono-methylether / 5 % und 10 % (Vaseline)	jeweils 2+ (nach 96 h)	keine Reaktion bei der Testung auf dem Rücken; positive Reaktion erst bei der Nachtestung auf dem Oberarm	Taibjee et al. 2003

ROAT: Repeated Open Application Test; unverd.: unverdünnt; Vas.: Vaseline; 1+, 2+, 3+, 4+: Stärke der Hautreaktion

Zusammenfassung

Weder aus den Einzelfallbeobachtungen noch aus den Ergebnissen der Testung an größeren Kollektiven lässt sich ein wesentliches kontaktsensibilisierendes Potential der PEG ableiten. Es ist aber nicht auszuschließen, dass durch Autoxidation der PEG (ggfs. auch unter ungeeigneten Lagerungsbedingungen) Abbauprodukte gebildet werden, die zu irritativen, in Einzelfällen möglicherweise auch zu kontaktallergischen Reaktionen führen können.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

Die akute Toxizität von PEG ist auf allen Zufuhrwegen sehr gering (Begründung 1995).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

In 6- und 13-Wochen-Versuchen (6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche) mit Ganzkörperexposition traten bei Ratten und Mäusen mit PEG 200 selbst bei der höchsten untersuchten Konzentration von 1000 mg/m³ weder histologische Effekte an der Lunge, noch Störungen der Lungenfunktion oder systemische Wirkungen auf. Dies gilt auch für einen 13-Wochen-Versuch (6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche) mit Kopf-Nasen-Exposition von Ratten mit PEG 400 bei einer Konzentration von 1288 mg/m³. In beiden Versuchen wurden alveolengängige Aerosole eingesetzt (Begründung 1995). In allen Versuchen wurden auch der Nasen-Rachen-Raum bzw. die Nasenmuscheln untersucht.

5.2.2 Orale Aufnahme

Je 2 männliche und weibliche Cynomolgus-Affen erhielten täglich per Schlundsonde anfänglich 4 ml PEG 200/kg KG und Tag, nach 3 Wochen wegen Toxizität 2 ml/kg KG und Tag (2200 mg/kg KG und Tag) für weitere 10 Wochen. Bei den Tieren wurden Oxalat-Kristalle in den Nierentubuli beobachtet, deren Entstehung von den Autoren nicht auf das im PEG 200 zu weniger als 1 % enthaltene Ethylenglykol zurückgeführt wurde. Bei jeweils 20 männlichen und weiblichen Ratten, die in ähnlicher Weise erst 5 dann 2,5 ml/kg KG und Tag erhielten, wurden keine adversen Wirkungen festgestellt (Prentice und Majeed 1978).

In einer 13-Wochen-Studie an F344-Ratten mit Schlundsondenapplikation von PEG 400 an 5 Tagen pro Woche in Dosen von 0, 1100, 2800 oder 5600 mg/kg KG und Tag betrug der NOAEL 1100 mg/kg KG und Tag. Beim LOAEL von 2800 mg/kg KG und Tag waren bei den männlichen Tieren die Konzentrationen von Protein und

834 MAK Value Documentations

Bilirubin, die N-Acetyl-Glucosaminidase-Aktivität sowie die Zahl an vaskulären Zellen im Urin erhöht. Dies sind Zeichen einer leichten toxischen Wirkung auf die Nieren (Hermansky et al. 1995).

Nach oraler Gabe von PEG 400 in einer 2-Jahre-Studie an jeweils 20 Ratten pro Geschlecht und Dosis war der NOAEL 2 % im Futter. Bei 4 % trat eine Verminderung der Körpergewichtszunahme auf (k. w. A.; Smyth et al. 1955; Begründung 1995). Der Untersuchungsumfang war limitiert, da nur 9 Organe histopathologisch untersucht, nur Leber- und Nierengewichte ermittelt und keine klinisch-chemischen Untersuchungen durchgeführt wurden. Es starben 90 % der Tiere an Pneumonie. Die Studie entspricht nicht heutigen Anforderungen. Bei Umrechnung nach EFSA (2012) entspricht der NOAEL 1000 mg/kg KG und Tag und der LOAEL 2000 mg/kg KG und Tag.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Dermale 90-tägige okklusive Applikationen von jeweils bis zu 2500 mg PEG 200, PEG 300 und PEG 400/kg KG und Tag führten bei männlichen und weiblichen Kaninchen nicht zu systemischen Effekten (Begründung 1995).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

PEG sind nicht hautreizend (Begründung 1995).

5.3.2 Auge

PEG sind nicht augenreizend (Begründung 1995).

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

PEG 200, PEG 400 sowie PEG 1000, PEG 3350 und PEG 8000 wurden im Maximierungstest auf kontaktsensibilisierende Wirkung mit negativem Ergebnis überprüft. Die für die intradermale Induktionsbehandlung verwendeten Konzentrationen und die Vehikel sind jedoch nicht dokumentiert. Die topische Induktionsbehandlung wurde sehr wahrscheinlich mit den unverdünnten Stoffen durchgeführt, im Falle von PEG 200, PEG 400 und PEG 1000 mit einer vorangehenden Applikation von 10 % Natriumdodecylsulfat in Vaseline. Für die Auslösebehandlung dienten die unverdünnten Stoffe (PEG 200 und PEG 400), eine 75%ige Lösung (PEG 1000) oder eine 25%ige Lösung (PEG 3350 und PEG 8000). Positive Reaktionen (mindestens definiertes, gering ausgeprägtes konfluierendes Erythem) fanden sich lediglich bei zwei von 20 Tieren bei der Auslösebehandlung mit PEG 200. Bei den jeweils 10 Tie-

ren der Kontrollgruppen und bei den übrigen mit PEG behandelten Gruppen traten maximal sehr gering ausgeprägte (gerade noch erkennbare), nicht konfluierende Erytheme auf (Leung und Ballantyne 1998).

Im Optimierungstest mit intradermaler Induktionsbehandlung (0,1 % bzw. 2 %; Vehikel wahrscheinlich Wasser) lieferte PEG 400 in zwei Versuchen mit jeweils 20 Pirbright-White-Meerschweinchen ein negatives Ergebnis. Die intradermalen Auslösebehandlungen erfolgten mit den gleichen Zubereitungen wie die Induktionsbehandlung, und die topischen Auslösebehandlungen wurden mit unverdünntem PEG 400 durchgeführt. Bei intradermaler Auslösung reagierte eines von 20 Tieren auf die 0,1%ige Zubereitung, während die höhere Konzentration in der zweiten Gruppe sowie die topischen Auslösebehandlungen in beiden Gruppen zu keinen Reaktionen führten (Maurer 1985).

Auch in einem Maximierungstest und einem Bühler-Test mit α -Hexylzimtaldehyd, in dem PEG 400 als Vehikel(-kontrolle) verwendet wurde, trat keine Sensibilisierung gegen PEG 400 auf (Stropp 2000).

PEG 200 und PEG 300 wirkten im modifizierten Draize-Test an 13–16 Meerschweinchen pro Gruppe nicht sensibilisierend. PEG 400 bewirkte schwache Reaktionen mit Ödemen kleiner als 1 mm Durchmesser bei 62 % der Tiere. PEG 1500 und PEG 4000 induzierten Reaktionen mit Nekrosen kleiner als 1 mm Durchmesser bei 77 % bzw. 74 % der Tiere (Smyth et al. 1950; Begründung 1995). Unter gleichen Versuchsbedingungen (0,05 ml intradermal, anschließend 0,1 ml dreimal pro Woche intradermal, insgesamt acht Applikationen zur Induktion, nach drei Wochen 0,05 ml intradermal als Auslösebehandlung) wurde für eine 0,1%ige Lösung von PEG 4000 an 20 Meerschweinchen keine positive Reaktion festgestellt (Carpenter et al. 1971; Begründung 1995). Daher ist wahrscheinlich, dass Verunreinigungen – zumindest im Fall der höhermolekularen PEG – für die positiven Ergebnisse in der Studie von Smyth et al. (1950) verantwortlich waren.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse von neueren experimentellen Untersuchungen an Meerschweinchen und Mäusen deuten nicht auf ein kontaktsensibilisierendes Potential der PEG hin. Positive Befunde aus älteren, unvollständig dokumentierten Untersuchungen sind möglicherweise auf Verunreinigungen (siehe auch Abschnitt 4) zurückzuführen, die jedoch nicht näher charakterisiert sind.

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In einer Dosis von 10 g/kg KG und Tag verursachte PEG 200 gegeben vom 6. bis 15. Gestationstag keine Entwicklungstoxizität bei Ratten (k. w. A.; Fruijtjer-Pölltho 2005).

Bereits in der Begründung 1995 wurden die folgenden Studienergebnisse berichtet:

Vom 6. bis 17. Trächtigkeitstag oral verabreichtes PEG 200 in nicht maternaltoxischen Dosierungen von 0,5 und 0,7 ml/Tier (Vannier et al. 1989) bzw. 0,6 ml/Tier (Zufuhrweg und Dauer n. a.; Vannier et al. 1992) rief Missbildungen (Schädel, Pfoten, Thoraxskelett) bei den Nachkommen trächtiger CD-1-Mäuse hervor. Diese applizierten Mengen entsprechen 17 und 23 g/kg KG bzw. 20 g/kg KG, berechnet mit der in Vannier et al. (1992) angegebenen korrigierten Beziehung (Einheit „mg/kg KG“ in der Studie muss „g/kg KG“ sein).

Bei Sprague-Dawley-Ratten hatte die Exposition vom 6. bis 14. oder vom 11. bis 16. Trächtigkeitstag gegen maternaltoxische Dosen von bis zu 5 ml/Tier (Vannier et al. 1989) bzw. 4 ml/Tier (Zufuhrweg und Dauer n. a.; Vannier et al. 1992) keine Auswirkungen auf die Nachkommen. Diese Mengen entsprechen 7,5–25 g/kg KG bzw. 20 g/kg KG, berechnet mit der in Vannier et al. (1992) angegebenen korrigierten Beziehung (Einheit „mg/kg KG“ in der Studie muss „g/kg KG“ sein).

Für Hamster wurde bei nicht maternaltoxischen Dosen von bis zu 5 g PEG 200/kg KG (Einheit „mg/kg KG“ in der Studie muss „g/kg KG“ sein, da von den Autoren 10 mg/kg KG als letal für die Muttertiere beschrieben wurden, was angesichts der geringen akuten Toxizität nicht plausibel ist) oral vom 6. bis 14. Trächtigkeitstag gegeben weder Teratogenität noch Embryotoxizität festgestellt. Bei Nachkommen von Kaninchen, die mit der maternaltoxischen Dosis von 1,12 g PEG 200/kg KG (Einheit „mg/kg KG“ in der Studie ist unplausibel, s. o.) oral vom 6. bis 18. Trächtigkeitstag behandelt wurden, konnte weder Embryotoxizität noch Teratogenität nachgewiesen werden (Vannier et al. 1992).

Nach intravenöser Applikation von 0,2; 0,4 oder 0,8 g PEG 400/kg KG und Tag vom 7. bis 19. Tag der Gravidität fanden sich bei 16 Kaninchen keine Anzeichen von Maternaltoxizität. Embryotoxische oder teratogene Wirkungen wurden ebenfalls nicht festgestellt (Hoffmann-La Roche 1979 a in Begründung 1995). Auch bei 30 Ratten ergaben sich nach intravenöser Behandlung mit den gleichen Dosierungen vom 7. bis 16. Tag p. c. keine Hinweise auf maternale Toxizität, embryotoxische oder teratogene Wirkungen (Hoffmann-La Roche 1979 b in Begründung 1995).

Nach Gabe von PEG 400 in einer Dosis von 11 g/kg KG per Schlundsonde und dermalen Applikation von 1,1 g/Tier auf die geschorene Rücken- und Flankenhaut von je 20 Wistar-Ratten täglich vom 7. bis 16. Tag p. c. sowie nach dermalen Applikation von 1,7 g/Tier auf die geschorene Flankenhaut von 10 Kaninchen täglich vom 7. bis 19. Tag der Gravidität waren ebenfalls keine maternaltoxischen, embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen zu beobachten (Hoechst 1979 in Begründung 1995).

Zusammenfassung

Die NOAEL für Entwicklungstoxizität nach Schlundsondengabe an Ratten betragen 25 000 mg/kg KG für PEG 200 und 11 000 mg/kg KG für PEG 400. Nach intravenöser Gabe an Kaninchen liegt der NOAEL für Entwicklungstoxizität für PEG 400 bei 800 mg/kg KG, der höchsten getesteten Dosis.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

PEG 200 und PEG 400 wirkten im Salmonella-Mutagenitätstest bis 10 mg/Platte in An- und Abwesenheit metabolischer Aktivierung nicht mutagen. Tetraethylenglykol (entspricht PEG 200) war im Salmonella-Mutagenitätstest nicht mutagen. PEG 400 bewirkte keine Schwesterchromatidaustausche bei CHO-Zellen. Für Tetraethylenglykol wurde über geringe, nicht dosisabhängig erhöhte Inzidenzen an Schwesterchromatidaustauschen und Chromosomenschäden mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung bei CHO-Zellen berichtet. An CHO-Zellen waren PEG 400 (k. w. A. zum Test) und Tetraethylenglykol (HPRT-Test) nicht mutagen (Begründung 1995).

In einer epithelialen Leberzelllinie des Chinesischen Hamsters (CHEL) mit ausreichender metabolischer Kapazität waren PEG 200 und Tetraethylenglykol ab einer Konzentration von 2,5 mM klastogen, nicht jedoch PEG 400, das nur mit der Konzentration 7 mM getestet wurde. In CHO-Zellen erhöhte nur Tetraethylenglykol mit metabolischer Aktivierung ab 1,1 mM die Zahl an Chromosomenaberrationen. Ab 20 mM kam es auch ohne metabolische Aktivierung mit PEG 400 und Tetraethylenglykol zu Chromosomenaberrationen, diese wurden aber auf die hohe Konzentration zurückgeführt. Die klastogene Wirkung von Tetraethylenglykol nach Aktivierung wurde auf die möglicherweise entstehenden oxidativen Metaboliten zurückgeführt (Biondi et al. 2002). PEG 200 war bis 5 mM an CHO-Zellen im HPRT-Test nach OECD-Prüfrichtlinie 476 nicht mutagen (ECHA 2017).

5.6.2 In vivo

Bei Gabe von bis zu 5000 mg Tetraethylenglykol/kg KG (entspricht PEG 200) wurden bei Ratten keine Chromosomenaberrationen und bei Mäusen fraglich erhöhte Mikronuklei-Inzidenzen festgestellt. Nach einer unzureichend dokumentierten und deshalb nicht validierbaren Studie soll Tetraethylenglykol bei Ratten Dominant-Letal-Mutationen hervorgerufen haben (Begründung 1995). Mit anderen PEG liegen keine Daten vor.

5.7 Kanzerogenität

In limitierten älteren 2-Jahre-Studien war für Tetraethylenglykol und PEG 200 bei Verabreichung von bis zu 4 % im Futter an Ratten keine kanzerogene Wirkung fest-

zustellen (Fruijtier-Pölloth 2005). Mit PEG 400 liegen keine validen Studien zur Kanzerogenität vor (Begründung 1995). Mit PEG 600 liegen keine Daten vor.

6 Bewertung

Bei Ratten traten nach 13-wöchiger Inhalation von PEG 200 oder PEG 400 bei der höchsten getesteten Konzentration von 1000 mg/m³ keine adversen Effekte auf. Nach chronischer Verfütterung kam es ab 2000 mg PEG 400/kg KG und Tag zu verminderter Körpergewichtszunahme. Bei 13-wöchiger Gabe von PEG 400 per Schlundsonde wurde bei 2800 mg/kg KG und Tag eine leichte toxische Wirkung auf die Nieren beobachtet.

MAK-Wert. Der NOAEL nach 13-wöchiger Schlundsondengabe von PEG 400 liegt bei 1100 mg/kg KG und Tag. Der NOAEL nach 2-jähriger Fütterung von Ratten mit PEG 400 entspricht 1000 mg/kg KG und Tag. Bei 2000 mg/kg KG und Tag kam es zu einer verminderten Körpergewichtsentwicklung (k. w. A.). Der Untersuchungsumfang in dieser Studie war jedoch im Vergleich zu heutigen Anforderungen limitiert (siehe Abschnitt 5.2.2). Zur toxikokinetischen Übertragung des NOAEL von 1000 mg/kg KG und Tag in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die experimentelle orale Resorption von 60 %, das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 1470 mg/m³. Unter Berücksichtigung der Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1:2) und des Preferred Value Approach könnte ein MAK-Wert von 500 mg/m³ für die einatembare Fraktion abgeleitet werden.

Im 13-Wochen-Versuch mit Kopf-Nasen-Exposition von Ratten und Mäusen sowohl mit PEG 200 als auch mit PEG 400 treten selbst bei der höchsten untersuchten Konzentration von 1000 mg/m³ keine lokalen und systemischen Effekte auf. Die NOAEC war für PEG 200 sowohl nach 6-wöchiger als auch nach 13-wöchiger Inhalation 1000 mg/m³. Von einer Wirkungsverstärkung mit zunehmender Expositionsdauer ist daher nicht auszugehen. Bei Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens am Arbeitsplatz im Vergleich zur Ruheatmung der exponierten Tiere (1:2) und der Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1:2) ergibt sich eine Konzentration von 250 mg/m³. Nach Anwendung des Preferred Value Approach resultiert ein MAK-Wert von 200 mg/m³ E. Es wird darauf hingewiesen, dass die tatsächliche NOAEC für diese untoxischen Stoffe möglicherweise sogar noch höher als 1000 mg/m³ sein kann und damit der bisherige MAK-Wert selbst unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus dem Tierversuch und des erhöhten Atemvolumens am Arbeitsplatz vor gesundheitlichen Wirkungen schützt. Für die Praxis wird dieser Unterschied keine Rolle spielen, da auch der abgesenkte MAK-Wert vermutlich einen ausreichenden Abstand zu den Konzentrationen aufweist, die praktisch am Arbeitsplatz auftreten. Dabei ist außerdem zu beachten, dass bei diesen extrem ho-

hen Aerosolkonzentrationen eine belästigende Wirkung (Nebelbildung) am Arbeitsplatz auftritt. Die Exposition sollte daher aus arbeitsplatzhygienischen Gründen und zur Aufrechterhaltung der Arbeitssicherheit minimiert werden.

Da die Bestandteile von PEG 300 in PEG 200 und PEG 400 enthalten sind und PEG 600 zu etwa 50 % aus PEG 400 besteht, gilt der MAK-Wert von 200 mg/m³ E vorläufig auch für PEG 300 und PEG 600.

Bei Einsatz von PEG in Kühlschmierstoffen ist keine Gesundheitsgefährdung durch PEG zu erwarten, wenn der Stand der Technik von 10 mg/m³ E für Kühlschmierstoffaerosole eingehalten wird.

Spitzenbegrenzung. Die Zuordnung zu Spitzenbegrenzungs-Kategorie II wird beibehalten, da in der oralen 2-Jahre-Studie und in der 13-Wochen-Studie eine systemische Wirkung beobachtet wurde. Die Halbwertszeit der Ausscheidung beträgt 2 bis 4 Stunden, entsprechend wird ein Überschreitungsfaktor von 2 festgelegt (Begründung „Spitzenbegrenzung“ 2011). PEG sind nicht reizend und die zulässige Kurzzeit-Konzentration von 400 mg/m³ liegt unter der NOAEC für lokale Effekte im 13-Wochen-Inhalationsversuch.

Fruchtschädigende Wirkung. Bis jeweils zur höchsten getesteten Dosis sind keine entwicklungstoxischen Effekte aufgetreten. Die NOAEL für Entwicklungstoxizität nach Schlundsondengabe an Ratten betragen 25 000 mg/kg KG für PEG 200 und 11 000 mg/kg KG für PEG 400. Nach intravenöser Gabe an Kaninchen liegt der NOAEL für Entwicklungstoxizität bei 800 mg/kg KG für PEG 400. Die daraus berechneten Konzentrationen am Arbeitsplatz (Umrechnung wie oben ohne 7:5-Umrechnung, speziesspezifische Korrekturwerte Ratte: 1:4, Kaninchen: 1:2,4, intravenöse Aufnahme 100 %) betragen 26 250 mg/m³, 11 550 mg/m³ bzw. 2333 mg/m³. Die 131-, 58- und 12-fachen Abstände zwischen den berechneten NOAEC für Entwicklungstoxizität und dem MAK-Wert von 200 mg/m³ E sind ausreichend groß. Deshalb wird die Zuordnung zu Schwangerschaftsgruppe C beibehalten.

Krebserzeugende Wirkung. Für PEG liegen keine validen Tests vor. In limitierten Untersuchungen an Ratten waren Tetraethylenglykol und PEG 200 nicht kanzerogen. Ein entsprechender Verdacht liegt aufgrund der Struktur auch für die anderen nicht getesteten PEG nicht vor. Daher erfolgt weiterhin keine Einstufung in eine Kategorie für Kanzerogene.

Keimzellmutagene Wirkung. Für Tetraethylenglykol wurde in vitro eine geringe klastogene Potenz beobachtet. Auch in vivo konnte im Mikronukleustest bei 5000 mg/kg KG an Mäusen ein fraglich positives Ergebnis gesehen werden, nicht jedoch bei gleicher Dosis im Chromosomenaberrationstest an Ratten. Daten an Keimzellen und für andere PEG liegen nicht vor. Insgesamt wird die genotoxische Potenz von PEG sehr gering eingeschätzt, und es erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

Hautresorption. Die PEG sind systemisch kaum toxisch. PEG 200, PEG 300 und PEG 400 in Dosen von 2500 mg/kg KG und Tag 90 Tage lang okklusiv dermal appliziert riefen keine Wirkungen bei Kaninchen hervor. Für den Menschen lässt sich aus einer Modellrechnung (Abschnitt 3.1) eine maximale dermale Aufnahme von 298 mg

bei Exposition gegen unverdünntes PEG 200 unter Standardbedingungen (2000 cm² Hautoberfläche, eine Stunde Exposition) abschätzen. Für die höhermolekularen PEG sind die Aufnahmemengen niedriger. Aus den Inhalationsstudien mit PEG 200 und PEG 400 an Ratten wurde für den Menschen eine tolerable Inhalationskonzentration von 250 mg/m³ errechnet (siehe oben). Bei 100%iger inhalativer Resorption und 10 m³ Atemvolumen ist die systemisch tolerable Aufnahmemenge damit 2500 mg. Damit liegt die Aufnahme über die Haut bei weniger als 25 % der systemisch tolerablen Menge. Deshalb erfolgt weiterhin keine Markierung mit „H“.

Sensibilisierende Wirkung. Kontaktallergische Reaktionen auf PEG wurden trotz der umfangreichen Verwendung nur selten beschrieben und sind fast stets an eine Exposition auf vorgeschädigter Haut gekoppelt. Es ist nicht auszuschließen, dass durch Autoxidation der PEG (gegebenenfalls auch unter ungeeigneten Lagerungsbedingungen) Abbauprodukte gebildet werden, die zu irritativen, in Einzelfällen möglicherweise auch zu kontaktallergischen Reaktionen führen können. Sowohl die wenigen klinischen Beobachtungen als auch die experimentellen Untersuchungen an Meerschweinchen und Mäusen lassen dennoch kein eindeutiges kontaktsensibilisierendes Potential der PEG erkennen, so dass sie weiterhin nicht mit „Sh“ markiert werden. Befunde zu allergischen Reaktionen an den Atemwegen liegen nicht vor, so dass weiterhin ebenfalls keine Markierung mit „Sa“ vorgenommen wird.

7 Literatur

- Auth R (1981) Untersuchungen zur Wollwachsalkoholallergie – Epicutane Nachtestung von Wollwachsalkoholallergikern mit modifizierten Wollwachsderivaten, aliphatischen Fettalkoholen, Salbengrundlagen, Emulgatoren, Konservierungsmitteln, Lösungsvermittlern, Stabilisatoren und Metallen – Universitäts-Hautklinik Würzburg 1976 – Juni 1980. Inaugural-Dissertation; Julius-Maximilians-Universität Würzburg
- Auth R, Pevny I, Gernot P (1984) Ein Beitrag zur Wollwachsallergie. *Aktuel Dermatol* 10: 215–220
- Badiu I, Guida G, Heffler E, Rolla G (2015) Multiple drug allergy due to hypersensitivity to polyethylene glycols of various molecular weights. *J Invest Allergol Clin Immunol* 25: 368–369
- Bajaj AK, Gupta SC, Chatterjee AK, Singh KG (1990) Contact sensitivity to polyethylene glycols. *Contact Dermatitis* 22: 291–292
- Barbaud A, Collet E, Le Coz CJ, Meaume S, Gillois P (2009) Contact allergy in chronic leg ulcers: results of a multicentre study carried out in 423 patients and proposal for an updated series of patch tests. *Contact Dermatitis* 60: 279–287
- Basketter DA, York M, McFadden JP, Robinson MK (2004) Determination of skin irritation potential in the human 4-h patch test. *Contact Dermatitis* 51: 1–4
- Bergh M, Magnusson K, Nilsson JL, Karlberg AT (1998 a) Formation of formaldehyde and peroxides by air oxidation of high purity polyoxyethylene surfactants. *Contact Dermatitis* 39: 14–20
- Bergh M, Shao LP, Hagelthorn G, Gäfvert E, Nilsson JL, Karlberg AT (1998 b) Contact allergens from surfactants. Atmospheric oxidation of polyoxyethylene alcohols, formation of ethoxylated aldehydes, and their allergenic activity. *J Pharm Sci* 87: 276–282

- Biondi O, Motta S, Mosesso P (2002) Low molecular weight polyethylene glycol induces chromosome aberrations in Chinese hamster cells cultured in vitro. *Mutagenesis* 17: 261–264
- Bodin A, Shao LP, Nilsson JL, Karlberg AT (2001) Identification and allergenic activity of hydroxyaldehydes – a new type of oxidation product from an ethoxylated non-ionic surfactant. *Contact Dermatitis* 44: 207–212
- Bodin A, Linnerborg M, Nilsson JL, Karlberg AT (2003) Structure elucidation, synthesis, and contact allergenic activity of a major hydroperoxide formed at autoxidation of the ethoxylated surfactant C12E5. *Chem Res Toxicol* 16: 575–582
- Brasch J, Henseler T (1992) The reaction index: a parameter to assess the quality of patch test preparations. *Contact Dermatitis* 27: 203–204
- Braun W (1969) Kontaktallergien gegen Polyäthylenglykole. *Z Haut Geschlechtskr* 44: 385–389
- Carpenter CP, Woodside MD, Kinkead ER, King JM, Sullivan LJ (1971) Response of dogs to repeated intravenous injection of polyethylene glycol 4000 with notes on excretion and sensitization. *Toxicol Appl Pharmacol* 18: 35–40
- Daly BM (1987) Bactroban allergy due to polyethylene glycol. *Contact Dermatitis* 17: 48–49
- ECHA (European Chemicals Agency) (2017) Information on registered substances. Dataset on poly(oxy-1,2-ethanediyl), α -hydro- ω -hydroxy-; ethane-1,2-diol, ethoxylated (CAS Number 25322-68-3), joint submission, first publication 03.04.2013, last modification 10.03.2017, <https://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012) Scientific opinion: Guidance on selected default values to be used by the EFSA scientific committee, scientific panels and units in the absence of actual measured data. *EFSA J* 10: 2579, <https://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/2579.pdf>
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17: 617–635
- Fisher AA (1977) Contact urticaria due to polyethylene glycol. *Cutis* 19: 409–412
- Fisher AA (1978) Immediate and delayed allergic contact reactions to polyethylene glycol. *Contact Dermatitis* 4: 135–138
- Fruijtjer-Pölloth C (2005) Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. *Toxicology* 214: 1–38
- Geier J, Lessmann H, Schmidt A, Englitz H-G, Schnuch A (2003 a) Kontaktekzeme durch Kühlschmierstoffe in der Metallindustrie. *Aktuel Dermatol* 29: 185–194
- Geier J, Uter W, Lessmann H, Schnuch A (2003 b) The positivity ratio – another parameter to assess the diagnostic quality of a patch test preparation. *Contact Dermatitis* 48: 280–282
- Geier J, Uter W, Pirker C, Frosch PJ (2003 c) Patch testing with the irritant sodium lauryl sulfate (SLS) is useful in interpreting weak reactions to contact allergens as allergic or irritant. *Contact Dermatitis* 48: 99–107
- 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, Becker D, Bruze M, Frosch PJ, Fuchs T, Jappe U, Koch P, Pföhler C, Skudlik C (2006) Patch testing with components of water-based metalworking fluids: results of a multicentre study with a second series. *Contact Dermatitis* 55: 322–329
- Geier J, Lessmann H, Skudlik C, Weisshaar E, Schnuch A (2013) Kontaktallergie gegen Bestandteile von Kühlschmierstoffen. IVDK-Daten der Jahre 2005–2009. *Dermatol Beruf Umwelt* 61: 137–149

- Guijarro SC, Sanchez-Perez J, Garcia-Diez A (1999) Allergic contact dermatitis to polyethylene glycol and nitrofurazone. *Am J Contact Dermat* 10: 226–227
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Hannuksela M, Salo H (1986) The repeated open application test (ROAT). *Contact Dermatitis* 14: 221–227
- Hannuksela M, Piriälä V, Salo OP (1975) Skin reactions to propylene glycol. *Contact Dermatitis* 1: 112–116
- Hermansky SJ, Neptun DA, Loughran KA, Leung HW (1995) Effects of polyethylene glycol 400 (PEG 400) following 13 weeks of gavage treatment in Fischer-344 rats. *Food Chem Toxicol* 33: 139–149
- Herold DA, Keil K, Bruns DE (1989) Oxidation of polyethylene glycols by alcohol dehydrogenase. *Biochem Pharmacol* 38: 73–76
- Iden DL, Schroeter AL (1977) The vehicle tray revisited: the use of the vehicle tray in assessing allergic contact dermatitis by a 24-hour application method. *Contact Dermatitis* 3: 122–126
- IVDK (Informationsverbund Dermatologischer Kliniken) (2015) Auswertung der zwischen 1996 und 2013 erhobenen Epikutantestbefunde mit Polyethylenglykosalbe. IVDK, Göttingen, 5.6.2015; unveröffentlicht
- Kleyn CE, Bharati A, King CM (2004) Contact dermatitis from 3 different allergens in Solaraze gel. *Contact Dermatitis* 51: 215–216
- Kumar V, Kalonia DS (2006) Removal of peroxides in polyethylene glycols by vacuum drying: implications in the stability of biotech and pharmaceutical formulations. *AAPS PharmSciTech* 7: 62 (E1–E7)
- Lange-Ionescu S, Pilz B, Geier J, Frosch PJ (1996) Kontaktallergien bei Patienten mit Stauungsdermatitis oder Ekzemen der Beine. Ergebnisse des Informationsverbunds Dermatologischer Kliniken und der Deutschen Kontaktallergiegruppe. *Derm Beruf Umwelt* 44: 14–22
- Leung HW, Ballantyne (1998) Skin sensitization potential of polyethylene glycols evaluated in the guinea pig maximization test and the human repeat insult patch test. *J Toxicol Cutaneous Ocul Toxicol* 17: 81–88
- Maak C, Masuch E, Zesch A (1983) Zur lokalen Überempfindlichkeit von häufig verwendeten Externahilfsstoffen. Klinisch-experimentelle Epikutantestungen und Auswertung entsprechender Daten über fünf Jahre. *Allergologie* 6: 437–449
- Maibach HI (1975) Polyethyleneglycol: allergic contact dermatitis potential. *Contact Dermatitis* 1: 247
- Marasović D, Vuksić I (1999) Allergic contact dermatitis in patients with leg ulcers. *Contact Dermatitis* 41: 107–109
- Matura M, Bodin A, Skare L, Nyrén M, Hovmark A, Lindberg M, Lundeberg L, Wrangsjö K, Karlberg AT (2004) Multicentre patch test study of air-oxidized ethoxylated surfactants. *Contact Dermatitis* 51: 180–188
- Maurer T (1985) The optimization test. *Curr Probl Dermatol* 14: 114–151
- McGinty JW, Hill JA, La Via AL (1975) Influence of peroxide impurities in polyethylene glycols on drug stability. *J Pharm Sci* 64: 356–357
- Moreno Escobosa MC, Moya Quesada MC, Cruz Granados S, Amat López J (2009) Contact dermatitis to antibiotic ointments. *J Invest Allergol Clin Immunol* 19: 510–511
- Özkaya E, Kılıç S (2018) Polyethylene glycol as marker for nitrofurazone allergy: 20 years of experience from Turkey. *Contact Dermatitis* 78: 211–215

- Pasricha JS (1987) Prevalence of patch test positivity with some bases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 53: 24–25
- Pevny I, Uhlich M (1975) Allergie gegen Bestandteile medizinischer und kosmetischer Externa. Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Hexantriol. *Hautarzt* 26: 252–254
- Prentice DE, Majeed SK (1978) Oral toxicity of polyethylene glycol (PEG 200) in monkeys and rats. *Toxicol Lett* 2: 119–122
- Prieto A, Baeza ML, Herrero T, Barranco R, De Castro FJ, Ruiz J, De Barrio MK (2006) Contact dermatitis to Furacin. *Contact Dermatitis* 54: 126
- Rietschel RL, Fowler JF (2008) Fisher's contact dermatitis, 6. Preservatives and vehicles in cosmetics and toiletries: Polyethylene glycol, BC Decker, Hamilton, Ontario, Canada, 290–291
- Rudner EJ (1977) North American Group results. *Contact Dermatitis* 3: 208–209
- Scheuer B, Rütther T, von Bülow V, Henseler T, Deing B, Denzer-Fürst S, Dreismann G, Eckstein L, Eggers B, Engelke H, Gärtner K, Hansen G, Hardung H, Heidbreder G, Hoffmann E, Kitzmann H, Kröger J, Mehnert I, Möhlenbeck F, Schlaak HE, Schmoll A, Schmoll M, Schröder I, Sipkova S, Sterry G, Trettel W, Walsdorfer U (1992) Häufige Kontaktallergene. *Aktuel Dermatol* 18: 44–49
- Schnuch A, Arnold R, Bahmer F, Brasch J, Diepgen TL, Enders F, Frosch PJ, Fuchs T, Geier J, Henseler T, Müller St, Peters K-P, Schulze-Dirks A, Sary A, Uter W, Zimmermann J (1993) Epikutantestung mit der Salbengrundlagenreihe – Ergebnisse des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK). *Derm Beruf Umwelt* 41: 176–183
- Shaffer CB, Critchfield FH, Nair JH III (1950) The absorption and excretion of a liquid polyethylene glycol. *J Am Pharm Assoc* 39: 340–344
- Sharma VK, Sethuraman G, Garg T, Verma KK, Ramam M (2004) Patch testing with the Indian standard series in New Delhi. *Contact Dermatitis* 51: 319–321
- Smyth Jr HF, Carpenter CP, Shaffer CB, Seaton J, Fischer L (1942) Some pharmacological properties of polyethylene glycols of high molecular weight („carbowax“ compounds). *J Ind Hyg Toxicol* 24: 281–284
- Smyth Jr HF, Carpenter CP, Shaffer CB (1945) The subacute toxicity and irritation of polyethylene glycols of approximate molecular weights of 200, 300 and 400. *J Am Pharm Assoc* 34: 172–174
- Smyth Jr HF, Carpenter CP, Weil CS (1950) The toxicology of polyethylene glycols. *J Am Pharm Assoc* 39: 349–354
- Smyth Jr HF, Carpenter CP, Weil CS (1955) The chronic oral toxicity of the polyethylene glycols. *J Am Pharm Assoc* 44: 27–30
- Stenveld HJ, Langendijk PN, Bruynzeel DP (1994) Contact sensitivity to polyethylene glycols. *Contact Dermatitis* 30: 184–185
- Strauss MJ (1950) Sensitization to polyethylene glycols, carbowaxes. *Arch Derm Syphilol* 61: 420–425
- Stropp G (2000) Direct comparison of the sensitivity of the guinea pig maximisation test (GPMT) and the Buehler patch test. *Contact Dermatitis* 42, Suppl 2: 63
- Taibjee SM, Prais L, Foulds IS (2003) Allergic contact dermatitis from polyethylene glycol monomethyl ether 350 in Solaraze gel. *Contact Dermatitis* 49: 170–171
- Vani G, Rao AG, Gowri V, Lakshmi TS (2005) Allergic contact dermatitis of the hands and/or feet – common sensitizers. *Contact Dermatitis* 52: 50–52
- Vannier B, Bremaud R, Benicourt M, Julien P (1989) Teratogenic effects of polyethylene glycol 200 in the mouse but not in the rat. *Teratology* 40: 302
- Vannier B, Fournet C, Bremaud R, Julien P, Fournex R (1992) Species-differences in the teratogenicity of polyethylene glycol 200. *Toxicol Lett, Suppl*: 178

844 MAK Value Documentations

- Wenande E, Garvey LH (2016) Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy* 46: 907–922
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296

abgeschlossen am 21.03.2018