

## Formaldehyd – Gefährlicher als bisher angenommen?

Stellungnahme des BfR vom 29.11.2004

Formaldehyd ist eine farblose Substanz, die bei Zimmertemperatur gasförmig vorliegt und einen typischen, stechenden Geruch aufweist, der noch in geringen Konzentrationen wahrgenommen werden kann. Formaldehyd ist in der Natur allgegenwärtig. Es entsteht zum Beispiel als Zwischenprodukt beim Stoffwechsel von Säugetieren und Menschen. Die Konzentration im Blut des Menschen liegt bei 1,8 -3,0 Milligramm pro Liter. Auch in Lebensmitteln kommt Formaldehyd natürlich vor. Es entsteht beim photochemischen Abbau organischer Stoffe in der Luft und bei allen unvollständigen Verbrennungsprozessen. Damit ist Formaldehyd zum Beispiel in bedeutenden Konzentrationen im Zigarettenrauch enthalten.

Formaldehyd wird außerdem in großem Umfang synthetisch hergestellt und ist ein vielfach verwendetes Zwischen- und Endprodukt. Weltweit werden jährlich rund 21 Millionen Tonnen produziert. Die keimabtötend, konservierend und desinfizierend wirkende Substanz ist in zahlreichen Produkten des täglichen Lebens enthalten, zum Beispiel in Desinfektionsmitteln, Haushaltsreinigern, kosmetischen Mitteln, diversen Farben und Lacken sowie in Bauprodukten. Der Verbraucher ist dadurch auf vielfältige Weise gegenüber Formaldehyd exponiert.

Formaldehyd kann bei unsachgemäßer Anwendung Allergien, Haut- und Atemwegs- oder Augenreizungen verursachen. Diese Erfahrung machten in den siebziger und achtziger Jahren viele Verbraucher, die Möbel aus Spanplatten gekauft hatten: Zum Verleimen der Holzspäne hatten Hersteller zum Teil erhebliche Mengen an Formaldehyd eingesetzt, das bei Raumtemperatur ausdünstete. Beim damaligen Bundesgesundheitsamt gingen zahlreiche Beschwerden über Geruchsbelästigungen und gesundheitliche Beschwerden ein, die das Amt zur Herausgabe einer Informationsschrift über den „Umgang mit Formaldehyd“ und zur Empfehlung eines Raumluftwertes veranlassten.

Aufgrund von Ergebnissen aus Tierversuchen wurde eine krebserzeugende Wirkung beim Menschen vermutet, in zahlreichen epidemiologischen Untersuchungen konnte aber kein erhöhtes Krebsrisiko festgestellt werden. Formaldehyd wurde deshalb als Stoff mit „begründetem Verdacht auf ein krebserzeugendes Potenzial“ eingestuft.

Nachdem in neueren epidemiologischen Studien über eine erhöhte Sterblichkeit durch Tumoren des Nasen-Rachenraumes bei Arbeitern berichtet wird, die in der Industrie gegenüber Formaldehyd exponiert waren, hat die International Agency for Research on Cancer (IARC) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) Formaldehyd nun als krebserzeugend für den Menschen eingestuft. Die IARC sieht es als hinreichend bewiesen an, dass Formaldehyd beim Menschen Nasen- und Rachenkrebs auslöst. In einzelnen Studien wurden erhöhte Leukämieraten gefunden, sodass die IARC „starke Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Leukämiefällen und der Exposition gegenüber Formaldehyd am Arbeitsplatz“ sieht. Darüber, ob die Chemikalie auf europäischer Ebene entsprechend umgestuft wird, entscheiden die Regierungsvertreter der europäischen Mitgliedstaaten.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung hat die neuen Erkenntnisse zum Anlass genommen die krebserzeugenden Risiken von Formaldehyd neu zu bewerten. Dabei soll neben dem inhalativen Aufnahmepfad, der am Arbeitsplatz und bei Rauchern im Vordergrund steht, die für den Verbraucher ebenfalls relevante orale und dermale Exposition (die Aufnahme über die Nahrung und über die Haut) berücksichtigt werden. Das BfR bezieht in seiner Bewertung

unter anderem toxikologische Wirkmechanismen und Dosis-Wirkungs-Beziehungen ein, wie sie aus Tierexperimenten und der Epidemiologie vorliegen.

Das BfR weist darauf hin, dass die Umstufung von Formaldehyd in die Kategorie I „krebserzeugend für den Menschen“ weitreichende Konsequenzen hätte: Für Verbraucher entstände nach den bisherigen Umstufungsregularien der EU praktisch ein Expositionsverbot. Im Folgenden gibt das BfR einen Überblick über verschiedene Expositionswege sowie über die bestehenden Regelungen und Einstufungen.

## 1 Inhalative Exposition

Formaldehyd (FA) verursacht insbesondere Reizungen der Schleimhäute. In Tierversuchen zeigten sich speziesabhängig Reaktionen der Atemwege. Bei der Ratte kam es unter lebenslanger Exposition zur Ausbildung von Plattenepithelkrebs in den Nasenhöhlen. In einer Studie mit Mäusen wurden präkanzeröse Veränderungen bei kaum erhöhter Tumorraten gesehen; beim Hamster wurden keine Tumore beobachtet. Aus den zahlreichen epidemiologischen Studien hatten sich aber keine überzeugenden Zusammenhänge für eine FA bedingte Erhöhung verschiedener Tumorinzidenzen beim Menschen ergeben. FA ist genotoxisch in in-vitro-Systemen. Eine systemische Genotoxizität in vivo kann nicht nachgewiesen werden und eine lokal wirksame war bisher ungeklärt. Obwohl die tierexperimentellen Studien generell als nicht relevant für den Menschen angesehen wurden, konnten dennoch nicht alle Verdachtsmomente ausgeschlossen werden (BGA, 1984). FA galt deshalb bisher als "krebverdächtig" (Kategorie 3).

Neuere epidemiologische Studien mit Arbeitern der chemischen Industrie, die gegenüber FA exponiert waren, deuten nun auf eine erhöhte Mortalität durch Tumoren des Nasen-Rachenraumes hin. Die IARC entschied deshalb kürzlich, dass eine ausreichende Beweislage gegeben sei, FA als Humankanzerogen einzustufen (sufficient evidence that formaldehyde causes nasopharyngeal cancer in humans). Zusätzlich haben verschiedene Studien eine erhöhte Todesrate durch Leukämien gefunden. Da hierzu jedoch auch Studien vorlagen, die keine Übereinstimmung ergaben, entschied die Arbeitsgruppe der IARC: "there is strong but not sufficient evidence for a causal association between leukaemia and occupational exposure to formaldehyde" (IARC, 2004; Cogliano et al., 2004).

Mechanistische Untersuchungen zeigen, dass FA am lokalen Expositionsort (nasalen Gewebe) genotoxische Wirkungen hervorruft. In Tierstudien wurde eine Erhöhung von DNA-Protein-crosslinks (DPX) in der Nasenschleimhaut festgestellt. Bei exponierten Personen wurden DNA-Protein-crosslinks in peripheren Lymphozyten beschrieben. Ausserdem lässt sich im Tierexperiment eine deutliche Erhöhung der Zellproliferation bei Konzentrationen ab 6 ppm nachweisen. Man geht derzeit davon aus, dass sowohl die genotoxischen als auch die cytotoxischen Eigenschaften von FA eine entscheidende Rolle für die Karzinogenese im nasalen Gewebe spielen. Diese These basiert auf der Beobachtung einer konsistenten nicht-linearen Konzentrations-Wirkungs-Beziehung für alle drei Endpunkte: DNA-Protein-crosslinks, persistenter Proliferationsreiz sowie Tumorentstehung. Die zelluläre Proliferation als Konsequenz einer FA bedingten Cytotoxizität scheint hierbei die wichtigste Determinante für die Tumorentstehung zu sein. Sie wurde tierexperimentell bei Konzentrationen von 2 ppm und darunter nicht mehr beobachtet (IARC, 2004). DPX werden als Marker für ein mutagenes Potential angesehen. Durch DPX induzierte Fehler bei der DNA-Replikation können Mutationen entstehen (CICAD, 2002). Für alle Endpunkte, mit Ausnahme der DPX Bildung, können Konzentrationen ohne Effekte abgeleitet werden. Die Bildung von DPX war noch bei 0,3 ppm im Nasenepithel von Ratten und bei 0,7 ppm bei Rhesusaffen zu finden. Die Wahrscheinlich-

keit der Entstehung von Mutationen ist unterhalb von 2 ppm jedoch äußerst gering (MAK, 2000; WHO, 2002).

## 2 Orale Exposition (im Trinkwasser)

Männliche und weibliche Wistar Ratten erhielten Formaldehyd im Trinkwasser in Dosierungen bis zu 125 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht (mg/kg KG) und Tag über 2 Jahre. Es wurde keine erhöhte Tumorinzidenz beobachtet (Til et al., 1989). Auch Tobe et al. (1989) berichten, dass eine erhöhte Tumorinzidenz bei männlichen und weiblichen Wistar Ratten, denen täglich bis zu 300 mg/kg KG verabreicht wurden, nicht gefunden werden konnte. Ab 50 mg/kg KG zeigten sich bei fast allen Tieren histopathologische Veränderungen des Vormagens (Hyperplasien, Keratinisierung) sowie Entzündungen und Geschwüre des Drüsenmagens. Til et al. (1989) weisen darauf hin, dass einige als Hyperplasien klassifizierte histopathologische Veränderungen von anderen Pathologen auch als Papillome hätten eingeordnet werden können. In einer chronischen Studie wurde FA männlichen und weiblichen S.D. Ratten in Konzentrationen von 0, 10, 50, 100, 500, 1000 und 1500 mg/l im Trinkwasser verabreicht. Des Weiteren erhielten männliche und weibliche trächtige Tiere sowie deren Nachkommen FA in Konzentrationen von 0 oder 2500 mg/l. Ab 50 mg FA/l sowie bei den Tieren der 2500 mg/l-Gruppe war die Inzidenz an Leukämien dosisabhängig erhöht. Gastrointestinale benigne oder maligne Tumoren wurden vermehrt insbesondere ab 1000 mg/l beobachtet (Sofritti et al., 1989). Die Validität dieser Studie wurde von Feron et al. (1990) nicht jedoch von der IARC (1995) in Frage gestellt (MAK, 2000).

## 3 Dermale Exposition

FA wirkt sensibilisierend an der Haut. Die gleichzeitige Applikation von FA mit dem Initiator 7,12-Dimethylbenz(a)anthracen reduzierte die Latenzzeit von Hauttumoren bei Mäusen (IARC, 2004).

## 4 Derzeitige Regelungen

### 4.1 Lebensmittel

FA ist nicht als Lebensmittelzusatzstoff zugelassen. FA wird jedoch in saurem Milieu aus Hexamethylentetramin freigesetzt, das als Lebensmittelzusatzstoff (E 239) gemäß Anlage 5 C der Zusatzstoff-Zulassungsverordnung für Provolone-Käse in einer Höchstmenge von 25 mg/kg, berechnet als FA, zugelassen ist. Im allgemeinen enthalten Lebensmittel FA im unteren ppm-Bereich, bestimmte Gemüse und Obstsorten können bis zu 30 bzw 60 ppm enthalten. Tierische Lebensmittel enthalten in der Regel niedrige Mengen. Ausnahmen können hier Fische und insbesondere gefriergelagerte Produkte darstellen; im Extremfall wurden bis zu 500 ppm beschrieben. Die mittlere tägliche Aufnahmemenge an FA mit der Nahrung wird auf 1,5 - 14 mg/Tag geschätzt.

### 4.2 Lebensmittelbedarfsgegenstände

Für FA (PM-Nr. 17260) und Hexamethylentetramin (PM-Nr. 18670) in *Lebensmittelbedarfsgegenständen* gilt nach der Bedarfsgegenständeverordnung ein spezifischer Migrationsgrenzwert in Lebensmitteln oder in Lebensmittelsimulantien von 15 mg pro kg Lebensmittel entsprechend einer täglichen Aufnahmemenge von 0,25 mg/kg Körpergewicht.

### 4.3 Kosmetische Mittel

Der Einsatz von FA in *kosmetischen Mitteln* ist in der Kosmetikverordnung (KVO) reguliert. In der Anlage 2, Nr. 13 ist als Anwendungsgebiet für FA Nagelhärtung angegeben mit einer

Konzentration von 5 % berechnet als FA. Als Warnhinweis muss auf der Etikettierung vermerkt werden „Die Nagelhaut mit einem Fettkörper schützen“. Als Konservierungsstoffe sind FA und Paraformaldehyd in kosmetischen Mitteln in einer Konzentration von 0,2 % zugelassen. In Mundpflegemitteln darf die Konzentration maximal 0,1% betragen, berechnet als ungebundenes FA. In Aerosolpackungen (Sprays) ist FA verboten (Anlage 6, Teil A, Nr. 5 der KVO). FA-Expositionen können sich aus FA selbst oder FA-freisetzenden Konservierungsmitteln ergeben. Zugelassene FA-freisetzende Konservierungsmittel sind nach Anlage 6 Teil A der KVO Benzylhemiformal (Nr. 55), 2-Brom-2-nitropropan-1,3-diol (Nr. 21), 5-Brom-5-nitro-1,3-dioxan (Nr. 20), N-Hydroxymethyl-N-[1,3-di(hydroxymethyl)-2,5-dioximidazolidin-4-yl]-N'-hydroxymethylharnstoff (Nr. 46), 1.1'-Methylen-bis[3-(1-hydroxymethyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)harnstoff] (Nr. 27), 1-(3-Chlorallyl)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantanchlorid (Nr. 31), 1,3-Bis-(hydroxymethyl)-5,5-dimethyl-2,4-imidazolidindion (Nr.33), Natriumhydroxymethylamino-acetat (Nr. 51) und Hexamethylentetramin (Nr. 30).

Eine zukünftige Einstufung von FA als krebserzeugend Kategorie 1 (oder auch 2) in der EU hätte weitreichende Konsequenzen, da nach der Richtlinie 2004/93/EG vom 21. September 2004 eine Verwendung derartig eingestufte Substanzen in kosmetischen Mitteln verboten ist. Die Regulation basiert auf einem Gutachten des Scientific Committee on Cosmetology and Non Food Products (SCCNFP (SCCNFP/0474/01)), das ein entsprechendes Vorgehen empfohlen, inhalative Kanzerogene aber ausdrücklich ausgenommen hatte. Diese Einschränkung wurde jedoch nicht in die Richtlinie aufgenommen.

#### 4.4 Sonstige Bedarfsgegenstände

Nach Anlage 9 der Bedarfsgegenständeverordnung sind *Textilien*, die bei bestimmungsgemäßem Gebrauch mit der Haut in Berührung kommen, mit einer Ausrüstung versehen sind und mehr als 0,15 % freies FA enthalten, wie folgt zu kennzeichnen: "Enthält Formaldehyd. Es wird empfohlen, das Kleidungsstück zur besseren Hautverträglichkeit vor dem ersten Tragen zu waschen". Die Arbeitsgruppe Textilien und das frühere Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) hatten bereits 1998 die Meinung vertreten, dass der Kennzeichnungsgrenzwert für FA obsolet ist und entsprechend dem Stand der Technik reduziert werden sollte, das heißt, er sollte 500 ppm keinesfalls überschreiten.

Bei *Spielzeug* gibt es, über die allgemeinen Anforderungen (Verordnung über die Sicherheit von Spielzeug, LMBG) hinausgehend, derzeit keine speziellen gesetzlichen Regelungen zu FA. Es sind auch noch keine Europäischen Normen im Rahmen der EN 71 festgelegt worden. Das BfR hat jedoch Kenntnis über FA-Expositionen aus Holzspielzeug, zum Beispiel Holz-Puzzles. Deshalb ist es unumgänglich, sich bei einer Risikobewertung an anderen bestehenden Regelungen zu orientieren. Im konkreten Fall ist heranzuziehen, dass es nach § 1 der Chemikalien-VerbotsVO von 1996 verboten ist, Erzeugnisse in den Verkehr zu bringen, die den im Abschnitt 3 des Anhangs zu § 1 für Holzwerkstoffe genannten Wert von 0,1 ppm FA überschreiten. Das Prüfverfahren ist im Bundesgesundheitsblatt 10/91 veröffentlicht worden. Zielrichtung des Wertes ist die Einhaltung des Richtwerts für FA in der Innenraumluft von 0,1 ppm.

Auch dürfen entsprechend der Chemikalien-Verbotsverordnung beschichtete und unbeschichtete Holzwerkstoffe (Spanplatten, Tischlerplatten, Furnierplatten und Faserplatten) nicht in den Verkehr gebracht werden, wenn die durch den Holzwerkstoff verursachte Ausgleichskonzentration des Formaldehyds in der Luft eines Prüfraums 0,1 ppm überschreitet. Ausnahmen sind ebenfalls aufgeführt.

Gemäß Abschnitt 3 des Anhangs zu § 1 der Chemikalien-Verbotsverordnung von 1996 dürfen *Wasch-, Reinigungs- und Pflegemittel* mit einem Massengehalt von mehr als 0,2 % FA nicht in den Verkehr gebracht werden. Das Verbot gilt jedoch nicht für Industriereiniger.

#### 4.5 Desinfektionsmittel

FA wird in verschiedenen Desinfektionsmitteln eingesetzt. Unter anderem sind FA-Präparate vom Robert Koch-Institut (RKI) gemäß § 18 Infektionsschutzgesetz für behördlich angeordnete Entseuchungsmaßnahmen geprüft und gelistet, z.B. zur Instrumentendesinfektion, Wäsche- und Flächendesinfektion. Auch im Veterinärbereich werden FA-Präparate zur Desinfektion in Tierstallungen verwendet (geprüft und gelistet von der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft). Alle Mittel werden nicht nur bei behördlich angeordneten Desinfektionsmaßnahmen sondern auch für Routinedesinfektionen eingesetzt.

#### 4.6 Tabakprodukte und Zigarettenrauch

Nach TabakV, Anlage 1, Teil A, Nr. 3b), Nr.7) und Nr. 13d) ist FA als Bestandteil von Melamin-FA-Harzen, bzw. in verschiedenen Harzen oder modifizierten Kolophoniumderivaten zugelassen. Aus Lackierungen nach Nr.7) darf FA nach Extraktion nur in einer Menge von  $< 0,3 \text{ mg} / \text{dm}^2$  freigesetzt werden. Im Zigarettenrauch ist FA nachweisbar. Die Mengen variieren zwischen  $0,85 \mu\text{g} / \text{Zigarette}$  und  $40,3 \mu\text{g} / \text{Zigarette}$  (Swauger et al., 2002). Unter der Annahme, dass starke Raucher 30 Zigaretten am Tag rauchen, würden diese Personen zwischen 0,025 und 1,210 mg FA aufnehmen.

#### 4.7 Innenraumluft

Hinsichtlich gesundheitlicher Wirkungen wurde die Einhaltung eines Richtwertes von 0.1 ppm in der Atemluft bisher als sicher angesehen. Diese Konzentration leitet sich von Studien zur Geruchsschwelle und zur Augenirritation ab (BGA 1977).

#### 4.8 Einstufung und Kennzeichnung

FA ist derzeit in Kategorie 3 "irreversibler Schaden möglich" (R 40) eingestuft. Das Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit (BMWA) wurde bereits vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) gebeten, den Beraterkreis "Einstufung und Kennzeichnung" bei der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BauA) zu beauftragen, nach Veröffentlichung der IARC Begründung der Kommission den Vorschlag zu unterbreiten, eine Änderung der Legaleinstufung (von R40 nach R45 "Kann Krebs erzeugen" bzw. R 49 "Kann Krebs erzeugen beim Einatmen") herbeizuführen.

Eine Umstufung von Chemikalien wird von den EU- Mitgliedstaaten im Rahmen des Technical Committee Classification and Labelling vorgeschlagen. Die Generaldirektion Umwelt greift diesen Vorschlag normalerweise auf und bringt ihn vor den Anpassungsausschuss zur Änderung der Richtlinie 67/548/EEC, in dem die Regierungsvertreter der Mitgliedstaaten darüber abstimmen. Bei Umstufung von Formaldehyd in die Kategorie I „krebserzeugend für den Menschen“ würde sich als Konsequenz ergeben, dass mit dem Stoff nur noch in „geschlossenen Systemen“ umgegangen werden dürfte. Der Anteil von FA in Zubereitungen müsste auf maximal 0.1 % beschränkt werden. Für Verbraucher bestünde praktisch ein Expositionsverbot (Council Directive 67/548/EEC, geändert durch 92/32/EEC). Eine Konzentrationsgrenze kann jedoch in Abweichung des Wertes von 0,1 % für Formaldehyd im Rahmen des Annex I der Council Directive 67/548/EEC festgelegt werden, wenn seine kanzerogene Potenz ermittelt wird. In einem Leitfadens der European Commission (1999) zur Berücksichti-

gung der Wirkungsstärke werden die generellen Konzentrationsgrenzen für Kanzerogene der Kategorien 1 und 2 wie folgt abgestuft: High potency 0,01 %; Medium potency 0,1 %; Low potency 1,0 %. Der Ausgang einer solchen zusätzlichen Bewertung bestimmt ggf. die Diskussion um das Risikomanagement bei einer z.T. als unverzichtbar angesehenen Anwendung von Formaldehyd (z.B. bei der Desinfektion).

## 5 Literatur

BGA (1977), BGA-Pressedienst 19/77, Bewertungsmaßstab für Formaldehyd in der Raumluft.

BGA (1984), Formaldehyd, Gemeinsamer Bericht des Bundesgesundheitsamtes, der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und des Umweltbundesamtes, Band 148 Schriftenreihe des Bundesministers für Jugend, Familie und Gesundheit, Verlag W. Kohlhammer Stuttgart, Berlin, Köln, Mainz.

Cogliano V., Grosse Y., Baan R., Straif K., Secretan B., El Ghissassi F. (2004) Advice on formaldehyde and glycol ethers. *The Lancet Oncology* Vol. 5 September, 528.

European Commission (1999) Guidelines for setting specific concentrations limits for carcinogens in Annex I of Directive 67/548/EEC – Inclusion of potency considerations. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.

Feron VJ., Til HP., Woutersen RA. (1990) Formaldehyde must be considered a multipotential experimental carcinogen. *Toxicol. Ind Health* 6, 637-639.

IARC (1995) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Wood Dust and Formaldehyde Band 62.

IARC (2004) Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxy-2-propanol, Summary of Data Reported and Evaluation, Volume 88 - IARC Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 7sep04.  
[www.mindfully.org/pesticide/2004/formaldehyde-butoxethanol-88-IARC-7sep04.htm](http://www.mindfully.org/pesticide/2004/formaldehyde-butoxethanol-88-IARC-7sep04.htm)

MAK (2000) Formaldehyd, Nachtrag 2000, Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten.

Sofritti M., Maltoni C., Maffei F., Biagi R. (1989) Formaldehyde: an experimental multipotential carcinogen. *Toxicol. Ind. Health* 5, 699-730.

Swauger JE., Steichen TJ., Murphy PA., Kinsler S. (2002) An analysis of the mainstream smoke chemistry of samples of the U.S. cigarette market acquired between 1995 and 2000. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 35, 142-156.

Til HP., Woutersen RA., Feron VJ., Hollanders VHM., Falke HE. (1989) Two-year drinking water study of formaldehyde in rats. *Food Chem. Toxicol.* 27, 77-87.

Tobe M., Naito K., Kurokawa Y. (1989) Chronic toxicity study on formaldehyde administered orally to rats. *Toxicology* 56, 79-86.

WHO (2002) CICAD Nr. 40, Formaldehyde, WHO Geneva.